

Påvirker omsorgsansvaret for kronisk syke barn foreldrenes immunrespons?

Christine Gjertsen

Veiledere: Anna Luise Kirkengen og Marianne Nordhov

Masteroppgave i profesjonsstudiet i medisin, juni 2017

FORORD

Hensikten med rapporten

Hensikten med denne rapporten er å besvare den valgte problemstillingen i denne masteroppgaven. Ut over dette kan den bidra til å belyse det viktige faktum at livet vi lever påvirker vår helse.

Prosjektets forhistorie

Jeg ønsket en oppgave som engasjerte meg, og oppdaget psyko-nevro-endo-immunologi. Et fagfelt jeg fant svært interessant, og som jeg ønsket at skulle danne grunnlag for forskningsspørsmålet.

Finansieringsform

Ingen finansiering.

Medarbeidere

Student	Christine Gjertsen, MK-12, UiT
Hovedveileder	Anna Luise Kirkengen, professor v/ISM, UiT Norges arktiske Universitet Tromsø
Biveileder	Marianne Nordhov, overlege, PhD, Barne – og Ungdomsavdelingen Universitetssykehuset i Nord Norge (UNN)

Takk til medarbeidere

Jeg takker veilederne mine som har fulgt og støttet prosessen fra idestadiet til slutten. De har delt av sin erfaring og inspirert meg til å utfordre meg selv og tenke nytt, og ikke minst har de kommet med gode og konstruktive tilbakemeldinger hele veien.

Hvilken del av arbeidet de forskjellige medarbeidere har utført

Medisinstudent Christine Gjertsen har utført oppgaven under veiledning fra ovennevnte veiledere.

Dato: 5. juni 2017

Underskrift: Christine Gjertsen

INNHOLD

Side

III	SAMMENDRAG
1	INNLEDNING
3	Teori og empiri
12	Problemstilling og formål
13	MATERIALE OG METODE
16	RESULTATER
30	DISKUSJON
33	KONKLUSJON
34	REFERANSER
36	KUNNSKAPSEVALUERINGER

SAMMENDRAG

Innledning

Mange studier har vist at høy belastning over tid påvirker immunforsvaret negativt. Å ha omsorgsansvar for et kronisk sykt barn er en slik form for belastning. I denne oppgaven ønsker jeg å undersøke om det å ha et kronisk sykt barn representerer en type langtids belastning som påvirker immunforsvaret til foreldrene.

Problemstilling

Påvirker omsorgsansvaret for kronisk syke barn foreldrenes immunrespons?

Formålet

Formålet med oppgaven er å utforme en oversiktsartikkel over litteraturen omkring foreldres immunrespons på langtidsbelastningen i form av å ha omsorg for et kronisk sykt barn. Masteroppgaven følger her malen for en rapport.

Metode

Dette er en litteraturstudie med usystematisk søk i Medline og Pubmed innledningsvis, deretter systematisk søk i Pubmed. Det var 12 originalartikler som fylte alle forhåndsdefinerte inklusjonskriteriene. I tillegg ble flere artikler valgt som støttelitteratur.

Resultater

Litteratursøket støtter hypotesen om at foreldre til kronisk syke barn har høyere stressnivå sammenlignet med resten av befolkningen. Flere av studiene viser dysregulering av HPA-aksen hvilket kan avleses av unormal utskillelse av kortisol. Dette kan føre til økt risiko for inflammatoriske sykdommer. Flere studier viser endringer i immunforsvaret, som kan gi økt risiko for infeksjonssykdom.

Konklusjon og konsekvenser

Summen av artiklene i søket konkluderer med at det anbefales å screene foreldre til kronisk syke barn og tilby ulike typer støtte og oppfølging der det er nødvendig. Det bør også tilbys generell helsesjekk med fokus på endokrin og kardiovaskulær status.

INNLEDNING

Tida der vi skilte kropp og sinn er forbi. Vi vet gjennom psyko-nevro-endokrino-immunologi (PNEI) at de tankene vi tenker og det livet vi lever faktisk påvirker helsa. Det er lite fokus på dette i undervisningen på medisinstudiet og jeg ønsker å fordype meg i disse sammenhengene.

Kroppen tilstreber homeostase etter beste evne til enhver tid, og immunforsvaret har en sentral rolle i dette. Det intelligente cellesamfunnet jobber blant annet med å beskytte kroppen mot patogene agens og med å reparere celledskade. Forskning har vist at kronisk stress påvirker homeostasen negativt. Kroppen og immunforsvaret blir svakere, men mekanismene er ikke fullt ut kjent.

Under stress nedreguleres komponenter i immunforsvaret, da det er andre oppgaver som har høyere prioritet, og dermed kan stress være en immunmodulerende faktor. Dette kan for eksempel oppleves som at man blir syk etter en periode med økt belastning. Selv om mange eksponeres for smitte er det ofte de som har hatt økt stressbelastning som blir syke. De fleste helbredes fra akutte infeksjoner i kjølvannet av en stressende periode. Problemet oppstår når belastningen blir langvarig og ikke bufres tilsvarende.

En gruppe mennesker som er utsatt for langvarig belastning er foreldre til kronisk syke barn. Jeg ønsker å se nærmere på hvordan en slik langvarig belastning setter spor i kroppens prinsipielt fleksible og vernede samspill mellom hormon-, immun- og sentralnervesystemet. Et komplekst system som er under påvirkning av personens fortolkning av sin erfarings- eller livsverden.

Stressende livshendelser er i seg selv ikke nødvendigvis skadelig, men de kan være det hvis vi ikke kan bearbeide dem på hensiktsmessige måter. Genetisk variasjon, i tillegg til både ervervede styrker og svakheter og ulike sosiokulturelle kontekster, gir ulike forutsetninger for å takle stress. Den samme hendelse har derfor ulike innvirkning på ulike individer.

Sosiale forhold spiller en stor rolle. En person uten sosialt nettverk som føler seg ensom og deprimert har en større risiko for å ta skade av stress hvilket, kan for eksempel komme til uttrykk i et svekket immunforsvar. På den andre siden kan et godt sosialt nettverk og en følelse av tilhørighet virke styrkende.

Epigenetikk er et fagfelt som utforsker samspillet mellom arv og miljø. Epigenetiske effekter står sentralt i utforskningen av kroniske stressbelastninger. Forskning har vist at gener kan skrues av og på, avhengig av miljøpåvirkning, som for eksempel kronisk overlast. Langvarig stress påvirker det genetiske uttrykket direkte ved at lengden på telomerene reduseres raskere enn vanlig. Forskningen i feltet epigenetikk dokumenterer med stadig større tyngde at våre gener for det meste er predisponerende for sykdom og ikke determinerende. Våre erfaringer gjennom livet blir avgjørende for hvilke gener som kommer til uttrykk. (1)

Forskning har vist at det som er en evolusjonsgevinst ved korttidsbelastning (adaptive prosesser, strukturer og responser) slår om til maladaptative fenomener når ikke belastningen tar slutt og organismen hele tiden blir presset mot grensen av sin tilpasningsevne (= bokstavelig presset/utfordret "over evne"). Det springende punktet er ikke at allostatisk overlast er et "avvik" fra homeostasen men at organismen ikke KAN gjenvinne homeostasen fordi den hele tiden yter sitt ytterste for å adaptere til kontinuerlig sterkt avvikende forhold. (2)

I denne studien ønsker jeg å se på hvordan langvarig belastning, eksemplifisert med å ha omsorgsansvar for et kronisk sykt barn, påvirker immunforsvaret. Økt kunnskap om dette kan i første omgang ha betydning for hvilke forebyggende tiltak som kan settes inn for å styrke immunforsvaret. Ut over dette kan det bidra til å utdype vår forståelse av hvordan biografi (subjektiv erfaring) blir biologi (objektiverbar patologi).

Det er ingen etiske utfordringer eller interessekonflikter knyttet til denne litteraturgjennomgangen.

Teori og empiri

Stress

Stress er sammensatt av fysiske, emosjonelle og kognitive reaksjoner, og det er noe vi alle opplever når vi står ovenfor store eller mange utfordringer som gjør at vi føler oss presset ut over evne. Stress kan være fordelaktig på kort sikt, men skadelig på lang sikt. Shonkoff, McEwen og Boyce har i JAMA 2009 differensiert stress i 3 typer: nødvendig stress (for å vokse og bli tilpasningsdyktig), tolerabelt (belastende, men bufret) og toksisk. Det er den toksiske formen, den langvarige og ikke-dempede stressformen som på sikt kan være skadelig.

Generelt handler stresssystemer om kommandolinjer hvorav den ene forbinder sentrale hjernedeler med binyrebarkene. Den ene av disse kommandolinjene, den såkalte HPA-aksen, omtales i avsnittet nedenfor. Binyrene frigjør hormonene kortisol, adrenalin og noradrenalin som strømmer ut i blodbanen. Det påvirker flere sentrale organer som for eksempel hjerte-karsystemet, i form av økt hjertefrekvens og økt blodtrykk. Over tid kan det skape kronisk hypertensjon. Kortisol kan også endre funksjonen til det indre laget i blodårene, og det kan dannes kolesterolplakk på innsiden av blodårene, og dette kan trigge atherosklerose. Dette øker sjansene for hjerteinfarkt eller slag.

Stress påvirker også tarmsystemet. Det kan føre til symptomer som ved irritable tarm og øke sjansene for sure oppstøt. Det kan også endre sammensetningen i bakteriefloraen som kan påvirke fordøyelsen ytterligere og den generelle helse. Kortisol kan også øke appetitten fordi kroppen stimuleres til å fylle energilagrene sine, og det kan skape hunger etter usunn mat. Det igjen kan øke fettmengden rundt indre organer (visceralt fett) som skiller ut cytokiner, hvilket igjen aktiverer immunforsvaret og kan øke risikoen for kronisk sykdom som hjertesykdom og diabetes.

Immunforsvaret som i utgangspunktet er designet for å bekjempe inntrengere og reparere skader påvirkes også direkte av stress. Vedvarende stressbelastning kan nemlig dempe funksjonen til noen immunceller, hvilket gjør mer mottakelig for infeksjoner og gjør at sår heler saktere. Kronisk stress er også assosiert med kortere

telomerer (endene av kromosomer) som indikerer cellealder. Telomerer blir kortere for hver celledeling, og når de blir for kort kan ikke cellen lenger dele seg og dø. Kronisk stress kan også føre til acne, hårtap, seksuell dysfunksjon, hodepine, muskelspenninger, konsentrasjonsvansker og fatigue.

Stressbetinget dysregulering av immunforsvaret skaper forhold som er sentrale mekanismer for en rekke tilstander assosiert med alderdom, inkludert kardiovaskulær sykdom, osteoporose, artritt, diabetes type 2 og noen typer kreft. (3) Kardiovaskulær og katekolaminerg reaktivitet korrelerer, og hos personer med høy reaktivitet ser man større immunologisk forandring enn hos de med lav reaktivitet. Både intensitet og varighet av psykologisk stress, som indeks for kardiovaskulær forandring, er relatert til graden av immunendringer. (3)

Det spesielle med det som i engelsk litteratur kalles "caregiving stress" eller "parenting stress", på norsk også omtalt som omsorgsstress, er at det representerer en vedvarende eksistensiell belastning som kan gjøre det utfordrende for foreldrene å skjerme seg selv og å ta pauser. Stressforskning er en del av bakgrunnen til det som etter hvert ble fagfeltet psyko-nevro-endo-immunologi.

Psyko-nevro-endokrino-immunologi (PNEI)

Allerede i 1964 brukte George F. Salomon begrepet psykoimmunologi, og publiserte artikkelen "Emotions, Immunity, and Disease: A Speculative Theoretical Integration"/"Følelser, immunitet og sykdom: En spekulativ teoretisk integrering". Til tross for viktigheten av denne artikkelen ble det bare utført en håndfull studier på dette temaet før 1980-tallet. Etter dette har tematikken hatt nærmest eksploderende utvikling, og både dyreforsøk og studier blant mennesker har bidratt til et klarere bilde av hvordan menneskelig væremåter, erfaringer og følelser former immunfunksjonen. (3)

Fagfeltet PNEI er et omtrent 40 år gammelt fagfelt innen medisin. PNEI-forskning bidrar til økt forståelse av sammenhengene mellom levd liv og kropp, hvordan mentale prosesser blir transformert til signaler i nerve- og hormonsystemet, og hvordan det igjen påvirker immunforsvaret.

Det endokrine system fungerer som selve kjernen av psykologisk påvirkning på helsen. Både stress, angst og nedstemthet frigjør hypofyse- og binyrebark-hormoner som påvirker immunresponsen. I 1994 viste Glaser og Kiecolt-Glaser at sosiale stressorer kan øke utskillelsen av stresshormoner, inkludert katekolaminer og kortisol, og at disse hormonene har immunmodulerende effekt. (3)

Proinflammatoriske cytokiner "varsler" HPA-aksen, som induserer mobilisering av energi som igjen bidrar til økt kroppstemperatur og bekjemping av infeksjon. Produksjon av proinflammatoriske cytokiner kan bli stimulert direkte av negative følelser og indirekte av langvarig infeksjon. (3) Mens CRP og ACTH medierer proinflammatorisk aktivitet, har cortisol oppgaven å begrense immunforsvaret slik at det ikke når skadelige nivåer. Hypokortisolisme har blitt knyttet til stressrelaterte sykdommer via stimulering (disinhibering) av proinflammatoriske transkripsjonelle kontrollveier. (4)

HPA-aksen

Det neuroendokrine system (NES) består av to baner; sympathetic-adrenal-medullary (SAM) og hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) aksene. HPA-aksen er en forkortelse for et intelligent, tett samarbeid mellom hypothalamus, hypofysen og binyrebarkene for å regulere aktiviteten i det sympatiske og parasympatiske nervesystem. Effektorhormoner frigjort fra disse to parallelle neuro-endokrine banene regulerer basal- og stressrelatert homeostase. (4)

Over flere tiår har forskerne utforsket hvordan følelser generelt og stress spesielt påvirker kroppens fysiologi. Helseskadelige levemåter, slik som røyking og alkoholmisbruk, blir sett på som indirekte mekanismer som forbinder psykososiale fenomener slik som stress, med immunmodulering. Kronisk stressede personer har lettere for å gjøre helseskadelige valg i form av dårlig kosthold og lite fysisk aktivitet. Forskere har kartlagt nevrale ruter i det sympatiske nervesystemet og effektorhormoner, som adrenalin, kortisol, som frigjøres via de to foran nevnte aksene i en direkte forbindelse mellom psykososiale fenomener og immunologisk aktivitet. (4)

Når et menneske er i krise eller opplever akutt stress aktiveres en rekke adaptive mekanismer. Blant annet skjer det midlertidige endringer i immunforsvaret slik at kroppen er forberedt på en eventuell patogen invasjon. Adrenokortikale hormoner setter fart på immuncellene og øker deres distribusjon til primære forsvarsbarrierer som huden. Kronisk stress kan føre til kronisk aktivering av immuncellene, hvilket ikke er hensiktsmessig, og det skjer en nedregulering av immunforsvaret. Dersom det så skulle komme en akutt krise med behov for slik aktivering, vil denne i så fall ikke være like effektiv. Feilregulering av HPA-aksen kan innebære en nedregulering av det cellulære og det humorale immunforsvar. Organismen vil dermed være mer utsatt for både infeksjon og inflammasjon. (4)

HPA-aksen regulerer utskillelse av stresshormonet kortisol. Kortisol kan måles i spytt. En avlatet døgncurve for kortisol kan tyde på at systemet er utbrent. (5) Typisk basal HPA aktivitet viser et robust døgnvariasjonsmønster. Kortisolnivået øker mellom oppvåkning og 30-45 min etter oppvåkning, dette omtales på engelsk som "cortisol awakening curve", forkortet "CAR". Utover dagen faller kortisolnivået og når bunnen rundt midnatt. (5) Et forstyrret døgnmønster for kortisolsekresjon har blitt observert hos unge og middelaldrende omsorgsgivere for pasienter med ervervet hjerneskade. Fenomenet tolkes som tegn på langvarig belastning. I tillegg fører hypersekresjon av kortisol til at immuncellene blir funksjonelt motstandsdyktig mot glukokortikoidmedierte signaler. Følgelig hindres eller hemmes kortisol i å motvirke inflammasjon. (6)

Allostase

Når et menneske står ovenfor en potensielt stressende utfordring omfatter forberedelsen eller tilpasningen til denne situasjonen at nevroendokrine og immune prosesser blir aktivert. Denne "beredskapen" har blitt kalt "allostase", hvilket er et gresk låneord som betyr "stabilitet ved hjelp av endring". Allostatisk tilpasning er altså en vesentlig forutsetning for å opprettholde homeostase under skiftende og eventuelt ekstreme forhold. Den dynamiske fleksibiliteten setter den menneskelige organismen i stand til å effektivt takle utfordringer som den ellers ikke ville overlevd. Men under visse omstendigheter kan dette systemet bli overstimulert og det vil ikke lenger virke hensiktsmessig. En slik utvikling kalles på engelsk "allostatic load", på norsk "allostatisk oppladning". (7)

Allostatisk oppladning skjer i langvarige kriser og ved gjentatt opplevelse av fare eller ved kontinuerlig belastning, som ved pleie av en nær, for eksempel et kronisk sykt barn. (2) Allostatisk oppladning vil over tid kunne føre en overbeskatning av kroppens tilpasningsevne, hvilket baner vei for sykdomsutvikling gjennom tre ulike mekanismer: 1) Økt stimulering av allostatiske systemer. 2) Manglende nedregulering av allostatiske systemer etter stress. 3) Endret respons i det allostatiske systemet. (7)

Allostasemodellen gir adgang til å forstå både at og hvordan stress-systemer i kroppen som bidrar til å opprettholde adaptive fysiologiske og adferdsmessige endringer ved en fight-flight situasjon, kan, hvis kronisk aktivert, forårsake kumulativ slitasje på organer, som kan føre til økt risiko for varig skade. Feilregulering av det typiske døgnvariasjonsmønsteret for kortisol blir sett på som en fysiologisk indikator på allostatisk belastning. Den er allerede blitt empirisk knyttet til en rekke psykososiale variabler og kliniske endepunkter. (4)

Immunologi

Forskere i fagfeltet beskriver sammenhengene slik: "Vårt immunsystem, som erkjenner og reagerer på molekylære stimuli fra både omverdenen og kroppen, kan deles inn i «det medfødte» og «det adaptive». De to systemene er koblet sammen ved at det adaptive får sin informasjon om det antigene univers fra det medfødte systemet samt ved at det adaptive etter aktivering virker tilbake på effektorceller i det medfødte. Slik henger felles historie (evolusjon) sammen med individuell læring (ontogenese)." (2)

Videre påpeker de at det medfødte immunsystemet er tilnærmet likt hos oss alle, mens det adaptive er spesielt for hver av oss. Ved infeksjoner vil det medfødte systemet fungere som et sensorisk apparat der leukocytter, deriblant naturlige drepeceller (NK-celler), makrofager og granulocytter, sammen med akutfasemolekyler som CRP, komplement og interferoner vil oppdage det fremmede som fremmed og deretter utøve aktivt forsvar. Det adaptive systemet, som består av T-celler og B-celler og deres reseptorer, gjør det mulig å reagere fleksibelt på komplekse omgivelser i stadig endring. Flexibiliteten innebærer muligheter for feilrespons mot ufarlige stimuli som allergener og kroppens egne molekyler. (2)

Når primære barrierer, for eksempel huden, brytes, vil celler av det medfødte immunforsvaret, for eksempel makrofager, omkranses invaderende patogener. Makrofagene frigjør proinflammatoriske cytokiner som IL-1, IL-6 og TNF- α , som følgelig fører til økning i leverproduserte akutfaseproteiner, slik som CRP. Det igjen fører til endring i adaptive fysiologiske og adferdsmessige endringer i responsen på patogen invadering. (4)

Allmenne kroppslige reaksjoner ved sykdom slik som redusert energi og nedsatt interesse for aktiviteter hjelper kroppen til å spare verdifull energi som ved pågående infeksjon heller kan brukes til å øke kroppstemperaturen (indusere feber) og hemme bakterievekst. (4) Proinflammatoriske cytokiner kan via vagusnerven, via mer permeable deler av blod-hjerne-barrieren eller via sekundære budbringere (for eksempel prostaglandiner) gi signaler til sentralnervesystemet og aktivere HPA-aksen. (4)

Mens celler fra det medfødte immunforsvaret bekjemper patogener uselektivt, jobber T-hjelper (Th) cellene fra det spesifikke immunforsvaret selektivt. De er genetisk pre-programmert til å uttrykke kun en reseptor spesifikt mot ett antigen og kan kun oppdage patogener som matcher reseptoren. Når en patogen blir oppdaget vil en presenterende celle vise fram patogenet slik at det kan gjenkjennes av en Th-celle. Når Th-cellen gjenkjenner patogenet vil den proliferere, dvs danne kloner slik at flere Th-celler kan bidra i bekjempelse av infeksjonen.

Th-cellene differensierer i Th1-celler og Th2-celler. Th1 cellene frigjør cytokiner, f.eks IL-2 og IFN- γ og TNF- α , som aktiverer det cellulære immunforsvaret, bla. cytotoksiske T-celler (Tc-celler) og natural killer-celler (NK-celler), som destruerer infiserte celler. Th2-cellene frigjør også cytokiner, feks IL-4, IL-5 og IL-10, men de aktiverer det humorale immunforsvaret som består av bla. B-celler. B-cellene danner antistoffer og immunglobuliner, som markerer de infiserte cellene og gjør de lett gjenkjennbar for destruksjon. Det finnes mange ulike typer immunglobuliner, feks IgM, IgD, IgE og IgA, og de spiller alle ulike roller i immunforsvaret. (4)

Sammenhengen mellom belastning og immunologi er så langt best beskrevet i den såkalte cytokinskiftmodellen. Cytokinskiftmodellen er basert på at to typer T-hjelpeceller, Th1 og Th2, produserer ulike typer cytokiner. Cytokiner produsert av Th1-celler vil føre til inflammasjon og dermed til økt beskyttelse mot intracellulære mikrober og neoplas, mens cytokiner produsert av Th2-celler fører til økt humoral immunitet og dermed til disposisjon for allergi og autoimmunitet. Ifølge denne modellen vil en ubalanse mellom Th1- og Th2-cytokiner kunne føre til sykdom. Det som ikke favnes av denne modellen er alle aspekter ved immunresponsen på kronisk overlast som evner å vri immunforsvaret mot en Th2-respons og at kronisk høye nivåer av glukokortikoider i enkelte organsystemer synes å fremme istedenfor hemme inflammasjon. (2) Dette har relevans for foreldre til kronisk syke barn da de er utsatt for kronisk overlast.

Den immunsuppressive effekten av kortisol er godt dokumentert. Tidlige funn viste at T-celle proliferasjon ved patogen stimulering var nedregulert hos kronisk stressede populasjoner, blant annet eldre omsorgsgivere. (4) Ut fra det sprang tidlig på 2000-tallet teorien om at nedregulering av HPA-aksen var en medvirkende årsak til immunsuppresjon. Modell for immunsuppresjon forklarer stressindusert sykdomsutvikling av nedsatt forsvar, men den forklarer ikke inflammatorisk sykdom som tyder på det motsatte, nemlig et overaktivert immunforsvar hos stressede individer. I følge forklaringen om at kortisol demper immunforsvaret skulle man tro at det reduserte inflammatoriske symptomer. Glukokortikoid resistens modellen forklarer dette motstridende faktum på følgende måte; Kortisol er et glukokortikoid (GK), Når GK reseptorene på immuncellene eksponeres for økt nivå av kortisol blir de desensitivist og derved hemmes makrofagenes evne til å minske proinflammatoriske transkripsjonelle kontrollveier. Dette stimulerer immunologisk aktivitet og inflammasjon. Det er påvist at i stedet for å hemme immunforsvaret generelt, så kan effektorhormoner av HPA-aksen forskyve Th1-Th2 balansen, mot Th2. Referanse Th2 dominans er knyttet til overaktivitet av IgE, som ved astma og allergi. Modellene gjør forståelig hvorfor en finner både økt infeksjonstendens og forverring av inflammatoriske tilstander hos kronisk stressede populasjoner. (4)

Epigenetikk

Mange studier viser sammenhenger mellom kronisk stress og dårlig helse, inkludert risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom og nedsatt immunforsvar. De nøyaktige mekanismene for hvordan stress "kommer under huden på oss" er fremdeles ikke fullstendig kartlagt. En hypotese er at stress påvirker helsa ved å modulere cellulær aldring, og at både opplevd stress og kronisk stress er assosiert med høyere oksidativt stress, lavere telomerase aktivitet og kortere telomerlengde, som vi vet forkorter cellens levetid. (8) Kvinner med et krevende omsorgsansvar som selv angir et høyt stressnivå har kortere telomerer tilsvarende et tiår i levetid i forhold til kvinner med tilsvarende ansvar men med lavt, selvangitt stressnivå. Disse funnene har betydning for å forstå hvordan stress, på cellenivå, kan fremskynde aldersrelatert sykdom. (8)

Fagfeltet epigenetikk handler om hvordan erfaringer er nødvendige for en konteksttilpasset «programmering» av DNA. Gener blir stadig sjeldnere ansett som determinerende templat, men heller som dynamiske aktører i en organismes liv som responderer både på indre og ytre stimuli. Hvilke deler av arvematerialet som blir uttrykt og under hvilke forhold, er avhengig av erfarte og fortolkede inntrykk. Derfor kan det være mer riktig å snakke om genetisk predisposisjon enn om genetisk predestinasjon. (1)

Omsorgsgiver

Å være omsorgsgiver til egne barn er en helt naturlig rolle, men innholdet blir noe helt annet når barnet er kronisk syk og har funksjonsnedsettelse og/eller adferdsproblemer. Det gjør barna spesielt avhengig av foreldrene. Et kronisk sykt barn kan kreve så mye av foreldrene at det går utover foreldrenes sosiale liv og deres helse. Etter hvert som barna vokser opp og fortsatt er kronisk avhengig av foreldrenes hjelp kan foreldrene bekymre seg voldsomt over barnas fremtid og hva som vil skje når foreldrene ikke lenger er tilstede for å ta vare på dem. Ut fra den foreliggende dokumentasjonen om sammenhengen mellom kronisk stressbelastning samt daglige episoder med akutt stress, er disse foreldrene spesielt utsatt for helseplager. (9)

Slik omsorg kan være en livslang utfordring. Det kan gå utover ressursene til omsorgsgiveren som føler seg overveldet og utilstrekkelig. Dette skjer ofte fordi det er et stort krav om å stadig tilpasse seg nye situasjoner som oppstår, men som omsorgsgiveren ikke er forberedt på, og det igjen kan føre til negative konsekvenser for helsen til omsorgsgiveren.

Noen omsorgsgivere utvikler overvekt av positive assosiasjoner til rollen som omsorgsgiver og dette kan karakteriseres som resiliens. Samtidig øker dokumentasjonen på at utilstrekkelighet, stress og fysisk utmattelse dominerer. Daglige stressende utfordringer forutsetter konstant, systemisk adaptasjon på det nevroendokrine, immunologiske og autonome nivået, hvilket på sikt overbeskatter ressursene til organismen. Blandt mange faktorer kan HPA-aksen mediere disse forandringene. Glukokortikoider medierer immunforsvaret, men kroniske forstyrrelser i HPA-aksen er også relatert til autoimmunitet, immunsuppresjon og nedregulering av IgA i spytt.

Den spesifikke underliggende mekanismen for hvordan samspillet psyko-nevro-endo-immunologi kan forklare stressrelaterte forstyrrelser er fremdeles ikke fullstendig kartlagt. Men det som stadig fremtrer med større tydelighet er betydningen av kontekst og individuell erfaring. Det kan være veldig smertefullt å ha omsorgsansvar for kronisk syke barn. Barna lider ikke bare av sykdom, men ofte også som følge av sosiale og relasjonelle problemer, isolasjon, nederlag sammenlignet med jevnaldrende, og stor eller total avhengighet av sine foreldre, langt utover det som er normalt i forhold til alder. Foreldrene er vitne til at barna deres ikke klarer seg slik som andre jevnaldrende både innenfor og utenfor familien, og det kan være vondt å oppleve.

Problemstilling og formål

Problemstillingen

Påvirker omsorgsansvaret for kronisk syke barn foreldrenes immunrespons?

Begrunnelse

Jeg har valgt denne problemstillingen fordi det er interessant å se på hvordan langvarig belastning, eksemplifisert med å ha omsorgsansvar for et kronisk sykt barn, påvirker immunforsvaret. Økt kunnskap om dette kan ha betydning for hvilke profylaktiske tiltak som kan settes inn for å styrke immunforsvaret, og det vil i det store bildet bidra til en større forståelse av hvordan biografi blir biologi.

Formålet

Formålet med oppgaven er å utforme en oversiktsartikkel over litteraturen omkring foreldres immunrespons på langtidsbelastningen i form av å ha omsorg for et kronisk/alvorlig sykt barn. Men siden jeg er kjent med at masteroppgaven ved UiT ikke kan leveres i artikkelform, følger jeg malen for en rapport. Dersom en sykdomsfremmende immunresponsen hos omsorgspersonene av kronisk sykt barn kan dokumenteres, ville det tilsi at en kan se nærmere på hva som kan styrke immunforsvaret hos denne gruppen.

Avgrensning av oppgaven

For å avgrense oppgaven har jeg brukt følgende kriterier.

Inklusjonskriterier:

- Studiepopulasjonen er unge foreldre med omsorgsansvar for kronisk sykt barn.
- Foreldre med ansvar for barn opp til 21 år. Hadde initielt cut off på barnets alder på 6 år, men ulike diagnoser debuterer ved ulik alder, og dessuten kan diagnosetidspunkt variere også, i tillegg til at det er lite forskning innen dette, så vi valgte å strekke det til 21 år.
- Variablene omfatter immunrespons hos foreldrene.

Eksklusjonskriterier:

- Eldre omsorgspersoner.
- Eldre pasient med for eksempel demens.
- Annen relasjon enn foreldre (omsorgsgiver) og barn (kronisk syk).

MATERIALE OG METODE

Hvordan oppgaven er gjennomført

Oppgaven er basert på et systematisk litteratursøk og en gjennomgang av alle artiklene som møtte inklusjonskriteriene. Den representerer en oppsummering og vurdering av kunnskapen som per i dag finnes på dette tema.

Metoder/undersøkelser

Den foreliggende rapporten er resultatet av en studie av originale forskningsartikler fra i hovedsak PubMed, men også MEDLINE.

Søket

Det første steget handlet om et usystematisk søk i Cochrane Library, PubMed og Medline for å få et inntrykk av hvor mye relevant litteratur som fantes om dette emnet. Cochrane-søket var understøttet av et søk fra kunnskapssenteret og resulterte i 36 artikler. Artiklene hadde fokus på tiltak for å bedre barnets helse. Men jeg ønsket å se på mulige belastningseffekter av omsorgsansvar på foreldrenes immunforsvar. Derfor hadde ingen av artiklene i Cochrane Library relevans for mitt formål. Derfor ble neste steg et søk i PubMed som resulterte i noen potensielle artikler. Et usystematisk søk i MEDLINE førte til følgende treff: "Anticytomegalovirus antibody titres are not associated with caregiving burden in younger caregivers" (2015) og "Caregiving for children with developmental disabilities is associated with poor antibody response to influenza vaccination" (2009). Etter å ha lastet ned disse via Scencedirect.com førte neste forslag til lignende artikler: "The cost of caregiving" (2011) og "Parental caregivers" (2008).

Neste steg handlet om et systematisk søk som var bygd opp på følgende måte:

Immun		Foreldre		Stress
Immune response	AND	Parents	AND	Parenting stress
OR		OR		OR
Immune system		Caregivers		Chronic stress
OR		OR		OR

Immunology		Caregiving		Toxic stress
OR		OR		OR
IL-6		Parental health		Caregiver stress
OR		OR		OR
CRP		Non elderly caregivers		Psychological distress
OR		OR		OR
HPA axis		Social support		Chronic illness
OR				
Antibody response				
OR				
Immunoglobulin A				
OR				
Cortisol				

Jeg søkte i databasen PubMed med søkeordene oppført i tabellen i følgende kombinasjoner: (((immune response[Title/Abstract] OR immunesystem[Title/Abstract] OR immunology[Title/Abstract] OR IL-6[Title/Abstract] OR CRP[Title/Abstract] OR HPA axis[Title/Abstract] OR antibody response[Title/Abstract] OR immunoglobulin A[Title/Abstract] OR cortisol[Title/Abstract])) AND (parents[Title/Abstract] OR caregivers[Title/Abstract] OR caregiving[Title/Abstract] OR parental health[Title/Abstract] OR non elderly caregivers[Title/Abstract] OR social support[Title/Abstract])) AND (parenting stress[Title/Abstract] OR chronic stress[Title/Abstract] OR toxic stress[Title/Abstract] OR caregiver stress[Title/Abstract] OR psychological distress[Title/Abstract] OR chronic illness[Title/Abstract]).

Søket var avgrenset til engelske artikler publisert før februar 2017 og ble avsluttet den 13.februar 2017. Dette systematiske søket i Pubmed resulterte i 132 artikler hvis relevans ble først vurdert på bakgrunn av deres tittel og sammendrag.

Inklusjonskriteriene var følgende: Foreldre til kronisk syke barn opp til 21 år; angitte variabler på foreldrenes immunrespons.

Eksklusjonskriteriene var følgende: Eldre omsorgspersoner; omsorgspersoner for eldre syke; andre omsorgsgivere enn foreldrene til barna.

Det ble eliminert 94 artikler på basis av tittelen, hvorpå 38 artikler gjensto. 18 av disse ble utelukket på basis av å lese abstractet, hvilket førte til at 20 artikler ble stående. 7 av dem ble valgt bort etter gjennomgangen av den fulle teksten, slik at 13 artikler ble inkludert i den foreliggende studien. Dessuten ble 1 artikkel fra det forutgående usystematiske søket inkludert. Av de 14 inkluderte artikler måtte 2 utelukkes fordi jeg ikke fikk tilgang til fulltekst. Det endelige materialet for studien omfattet følgelig 12 artikler.

Utstyr/hjelpemidler

Jeg har brukt pc med internett og databasene Cochrane Library, MEDLINE og PubMed.

RESULTATER

Nr	Forskning	Foreldre	Barnet	Hensikt	Metode	Resultat
1 Ref (6)	Lovell B, Moss M, Wetherell M. The psychosocial, endocrine and immune consequences of caring for a child with autism or ADHD. <i>Psychoneuroendocrinology</i> . 2012;37(4):534-42.	<p><u>Test</u></p> <p>Foreldre til barn med autisme eller ADHD (n = 40)</p> <p><u>Kontroll</u></p> <p>Foreldre til barn med normal utvikling (n = 17)</p>	<p>Autisme eller ADHD</p> <p>Alder: 3-21 år</p>	<p>Studien evaluerte de psykososiale, endokrine og immunologiske konsekvenser av stress som følge av omsorg, i en tverrsnittstudie av unge og middels unge foreldre til barn med autisme og ADHD, sammenlignet med foreldre til barn med normal utvikling.</p>	<p>Test og kontroll fullførte målinger på psykologisk stress (stress, angst og depresjon), sosial støtte og fysiske helseplager. Kortisol ble målt ved våkning, 30 min etter våkning, kl 12 og kl 22, på to påfølgende dager. Venøst blod ble brukt for å måle systemisk kons. av proinflammatoriske biomarkører, IL-6 og CRP.</p>	<p>Foreldre med sykt barn skårte markant høyere på alle mål av psykisk stress, markant lavere på sosial støtte, de hadde høyere CRP og flere fysiske helseplager, mens kortisol var likt i de to gruppene. Stress som følge av omsorg for sykt barn utgjør en signifikant psykofysiologisk byrde for foreldrene, som selv i fravær av forstyrrelse av HPA-aksen, kom til uttrykk i økt konsentrasjon av proinflammatoriske biomarkører, hvilket kan være en større fare for sykdomsutvikling som følge av manglende hemning av inflammatorisk respons.</p> <p><u>Oppsummert:</u> Høyere psykisk stress, lavere sosial støtte, flere helseplager, økt CRP, ingen forskjell i kortisol.</p>

<p>2</p> <p>Ref (10)</p>	<p>Gallagher S, Phillips AC, Drayson MT, Carroll D. Parental caregivers of children with developmental disabilities mount a poor antibody response to pneumococcal vaccination. <i>Brain Behavior and Immunity</i>. 2009;23(3):338-46.</p>	<p><u>Test</u></p> <p>Foreldre til barn med utviklingsforstyrrelser (n = 30)</p> <p><u>Kontroll</u></p> <p>Foreldre til barn med normal utvikling (n = 29)</p>	<p>Utviklingsforstyrrelser</p> <p>Alder: 3-19 år</p>	<p>Studien undersøkte om unge omsorgsgivere, spesifisert med foreldre til barn med utviklingsforstyrrelser, vil ha nedsatt antistoffrespons på vaksinerings.</p>	<p>Foreldrene og kontrollgruppen besvarte et spørreskjema om depresjon, opplevd stress, sosial støtte, omsorgsbyrde og barnets adferdsvansker. Blodprøver ble tatt før vaksinerings med pneumokokk polysakkarid vaksine, og 1 og 6 måneder etterpå.</p>	<p>Foreldre til syke barn hadde svakere antistoffrespons på vaksinerings enn kontrollforeldre på begge kontroller etter vaksinasjonen. Studien kunne knytte funnet til barnets adferdsproblemer. Tidligere studier har vist denne effekten hos eldre omsorgspersoner. Denne studien viser at den negative effekten av omsorgsbyrden på antistoffrespons etter vaksinerings også gjelder unge foreldre med omsorgsansvar for barn med utviklingsforstyrrelser. Graden av adferdsproblemer hos barnet kan være en nøkkel til å forstå om immuniteten svekkes i sammenheng med vaksinerings eller ikke.</p> <p><u>Oppsummert:</u> Dårligere antistoffrespons ved vaksinerings.</p>
---------------------------------	--	--	--	--	---	---

<p>3</p> <p>Ref (11)</p>	<p>Vitlic A, Phillips AC, Gallagher S, Oliver C, Lord JM, Moss P. Anticytomegalovirus antibody titres are not associated with caregiving burden in younger caregivers. <i>British Journal of Health Psychology</i>. 2015;20(1):68-84.</p>	<p><u>Test</u></p> <p>Foreldre til barn med utviklingsforstyrrelser (n = 113)</p> <p><u>Kontroll</u></p> <p>Foreldre til barn med normal utvikling (n = 50)</p>	<p>Utviklingsforstyrrelser</p> <p>Alder: 3-19 år</p>	<p>Studien undersøkte om foreldre med barn med utviklingsforstyrrelser har andre reaksjoner på cytomegalovirus (CMV) enn foreldre til normalt utviklede barn, målt ved seropositivitet og CMV-spesifikke antistoff prøver. I tillegg undersøkte den om sosiodemografi, helseadferd eller andre psykologiske variabler var assosiert med høyere antistoff måling.</p>	<p>Forskerne foretok målinger av helseadferd, sosiodemografi, opplevd stress, depresjon og angst, omsorgsbyrde og barnets adferdsproblemer hos unge omsorgspersoner og en kontrollgruppe</p> <p>Det ble tatt blodprøver for å analysere CMV-spesifikt antistoff.</p>	<p>Testgruppen hadde ikke større sannsynlighet for å være CMV-positiv enn kontrollgruppen, og hadde heller ikke høyere nivå på antistoff mot CMV. Det var ingen assosiasjon mellom CMV antistoff analyse i serumpositive foreldre og de psykologiske variablene. Men CMV-antistoff var signifikant assosiert med høyere BMI, mindre fysisk aktivitet, røyking og lavere inntak av næringsrik mat blandt serumpositive foreldre. Studien tyder på at kronisk stress forbundet med omsorgsansvar, ikke er nok til å svekke immunresponsen på CMV infeksjon. En indirekte sammenheng med dårlig helse blandt omsorgsgivende foreldre kan være dårlige helsevaner som følge av stress.</p> <p><u>Oppsummert:</u> CMV-antistoff ikke assosiert med omsorg for kronisk sykt barn, men med dårlig livsstil.</p>
---------------------------------	---	---	--	--	--	--

<p>4 Ref (9)</p>	<p>De Andrés-García S, Moya-Albiol L, González-Bono E. Salivary cortisol and immunoglobulin A: Responses to stress as predictors of health complaints reported by caregivers of offspring with autistic spectrum disorder. <i>Hormones and Behavior</i>. 2012;62(4):464-74.</p>	<p><u>Test</u> Foreldre til barn med autisme-spektrum lidelser (n = 41) <u>Kontroll</u> Foreldre til friske barn (n = 37)</p>	<p>Autisme spektrum lidelser (ASL) Alder: 14,7 år (SD 5,7)</p>	<p>For å utvide forståelsen innen omsorgsbyrde og akutt og kronisk stress hos unge omsorgspersoner, ser denne studien på helseplager, psykiske, endokrine og immunologiske responser på stress i en studie av 41 foreldre til barn med autisme spektrum lidelser sammenlignet med 37 foreldre til friske barn.</p>	<p>Foreldrenes nivåer for kortisol i spytt og immunoglobulin A (IgA) ble målt før, under og etter psykososial stress, mens humør og grad av angst ble evaluert før og etter stress. Helseplager, personlighetstrekk og sosio-økonomisk status hos foreldrene, og karakteristiske trekk ved barnet som mottar omsorg, ble målt.</p>	<p>Foreldre til barn med ASL rapporterte flere helseplager, viste dempede kortisol- og IgA-responser og sterkere utmattelse ved akutt stress sammenlignet med kontrollgruppa. For å forutse helseplager hos foreldre til barn med ASL er IgA-nivå, omsorgsnivå og alvorlighetsgrad av lidelsen hos barnet spesielt viktig. Resultatene tyder sterkt i retning av dysregulering av immun- og hormonrespons knyttet til stress hos foreldrene, med immunkomponent og omsorgsnivå som hovedprediktorer for helseplager. En nedregulering av adaptiv stressrespons er sannsynlig i denne gruppen. Det er derfor nødvendig å vurdere en familietilnærming når man planlegger støtte til pasienter med ASL. <u>Oppsummert:</u> Dysregulert immun- og hormonrespons knyttet til stress.</p>
---------------------------------	---	--	---	--	--	--

<p>5 Ref (12)</p>	<p>Lovell B, Moss M, Wetherell MA. With a Little Help from My Friends: Psychological, Endocrine and Health Corollaries of Social Support in Parental Caregivers of Children with Autism or ADHD. <i>Research in Developmental Disabilities: A Multidisciplinary Journal</i>. 2012;33(2):682-7.</p>	<p><u>Test</u> Foreldre til barn med autisme eller ADHD. (n = 45) <u>Kontroll</u> Denne studien ser på forskjeller innad i testgruppen.</p>	<p>Autisme eller ADHD Alder: Aldersspredning på barna er ikke oppgitt; gjennomsnittsalder på foreldrene er 44,8 år.</p>	<p>Studien belyste om opplevd sosial støtte ville påvirke psyke, endokrinologi og helsekonsekvenser som følge av omsorgsstress hos foreldre til barn med autisme og ADHD.</p>	<p>Foreldre til barn med autisme og ADHD gjennomførte målinger på psykisk stress, opplevd tilgang til sosial støtte og fysiske helseplager. For å fange opp endringer i kortisolutskillelse ble kortisol malt i spytt fra tidspunktet de våknet, 30 min etter, kl 12 og kl 22 på to etterfølgende ukedager.</p>	<p>Psykisk stress og selvrapporterte fysiske helseplager var inverst relatert til alle skåringer på støtte, f.eks tilhørighet og selvtillit. Resultatene viste en signifikant, positiv assosiasjon mellom CAR og foreldrens selvtillit. Som en buffer mellom omsorgsstress og dårlig fysisk helse, ser sosial støtte ut til å redusere både stress og forstyrrelser i HPA-aksen. <u>Oppsummert:</u> Forstyrrelse i HPA-aksen, bufres med sosial støtte.</p>
----------------------------------	--	--	--	---	---	--

<p>6 Ref (13)</p>	<p>Fecteau S-M, Boivin L, Trudel M, Corbett BA, Harrell FE, Viau R, et al. Parenting stress and salivary cortisol in parents of children with autism spectrum disorder: Longitudinal variations in the context of a service dog's presence in the family. <i>Biological Psychology</i>. 2017;123:187-95.</p>	<p><u>Test</u> Foreldre til barn med ASL som fikk hund. (n = 49)</p> <p><u>Kontroll</u> Foreldre til barn med ASL som ikke fikk hund før studien var over (n = 49)</p>	<p>Autisme spektrum lidelser (ASL)</p> <p>Alder: 5-10 år</p>	<p>Studien siktet mot økt forståelse for foreldres adaptasjon til omsorgsoppgaver og hvordan bruk av en spesialtrenet hund kan påvirke denne. Forskerne målte også variasjoner i kortisol i spytt og i opplevd foreldre-stress.</p>	<p>Kortisol i spytt ble samlet en dag pr uke i 15 uker.</p>	<p>Test-foreldre hadde høyt stressnivå ved begynnelsen av studien. Gjennomsnittlig økning i morgen-kortisol var under normen for friske unge voksne, og opplevd stress korrelerte med morgen kortisol aktivitet. Hypokortisolisme relatert til kronisk stress kan forekomme blandt foreldre av barn med ASL. En longitudinell analyse viste at en hund i familien hadde effekt på opplevd foreldre-stress og kortisolnivåene ved oppvåkning og om morgen.</p> <p><u>Oppsummert:</u> Høyt stressnivå og unormal kortisol kurve. Effekt av hund.</p>
----------------------------------	--	--	--	---	---	--

<p>7 Ref (14)</p>	<p>Ruiz-Robledillo N, De Andrés-García S, Pérez-Blasco J, González-Bono E, Moya-Albiol L. Highly resilient coping entails better perceived health, high social support and low morning cortisol levels in parents of children with autism spectrum disorder. <i>Research in Developmental Disabilities</i>. 2014;35(3):686-95.</p>	<p><u>Test:</u> Foreldre til barn med autisme-spektrum lidelser (n = 67) <u>Kontroll:</u> Testgruppe n ble delt i tre grader av resiliens etter skåring og delgruppene ble sammenlignet med hverandre.</p>	<p>Autisme spektrum lidelser Alder: 14 år (+/- 4,78)</p>	<p>Studien siktet mot å evaluere forholdet mellom resiliens og selv-rapportert helse og kortisolnivå etter oppvåkning om morgenen (CAR) hos foreldre til barn med autismespektrum-lidelser (ASL). Den evaluerte dessuten rollen av sosial støtte som en mulig mediator mellom resiliens og helse.</p>	<p>Kortisol respons ved oppvåkning, selvrapportert helse, resiliens, sosial støtte, stressende livshendelser, omsorgsbyrde og barnets behov ble målt.</p>	<p>Foreldre med høyere resiliens viste bedre opplevd helse og lavere morgen kortisol nivå. Sosial støtte var positivt relatert til resiliens og medierte forholdet mellom resiliens og opplevd helse. Denne medierende effekten ble ikke funnet i assosiasjonen mellom resiliens og CAR. Resiliens kan være en beskyttende faktor som modulerer de negative følgene av kronisk stress i en omsorgskontekst. Sosial støtte kan være en viktig variabel som medierer effekten av resiliens på helseutfall hos omsorgsgiverne. Alle disse resultatene bør tas hensyn til når man implementerer psykologiske programmer for å hjelpe omsorgsgivende foreldre. <u>Oppsummert:</u> Sosial støtte ga høyere resiliens og bedre opplevd helse.</p>
---------------------------	--	---	---	---	---	--

<p>8 Ref (15)</p>	<p>Nadkarni RB, Fristad MA. Stress and support for parents of youth with bipolar disorder. <i>The Israel journal of psychiatry and related sciences</i>. 2012;49(2):104.</p>	<p><u>Test:</u> Foreldre til barn med bipolar lidelse. (n = 26) <u>Kontroll:</u> Fokus innad i testgruppen.</p>	<p>Bipolar lidelse Alder: Aldersspredning hos barna er ikke oppgitt; gjennomsnitt hos foreldrene er 41 år (SD 6,2).</p>	<p>Studien utforsket maladaptiv mestring og immunologisk og fysisk funksjon relatert til kronisk stress. Den omtaler assosiasjonen mellom immunparametere og helsetilstand og mental helse, og interpersonell fungering blant foreldre til barn med affektive lidelser.</p>	<p>Interleukin-6 (IL-6), Tumornekrosefaktor -alpha (TNF-a), C-reaktivt protein (CRP), Epstein Barr Virus (EBV), ernæringsmarkører og målinger av fysisk helse, mental helse og interpersonell fungering ble samlet inn fra 26 foreldre til barn med stemningslidelser</p>	<p>Høyere CRP var assosiert med mer opplevd stress, mer depresjon, økt insidens av sykdom/fysiske lidelser, og lavere albuminnivå. Økt IL-6 var assosiert med høyere nikotinbruk. Pilotdata er konsistent med litteraturen fra voksne omsorgsgivere og tyder på at foreldre som er mer stresset også viser tegn til immundysfunksjon. Evidensbaserte strategier for å hjelpe foreldrene er diskutert. <u>Oppsummert:</u> Høyt stressnivå assosiert med immundysfunksjon.</p>
----------------------------------	--	--	--	---	---	--

<p>9</p> <p>Ref (16)</p>	<p>Ward J, Swanson B, Fogg L, Rodgers C. Pilot Study of Parent Psychophysiologic Outcomes in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation. <i>Cancer Nursing</i>. 2016.</p>	<p><u>Test:</u> Foreldre til barn som gjennomgår transplan- tasjon av hemo- poetiske stamceller (n = 12)</p> <p><u>Kontroll:</u> Kun testgruppe.</p>	<p>Gjennomgått hematopoetisk stamcelletransplan- -tasjon</p> <p>Alder: 5,2 år (SD 4,6)</p>	<p>Målet med studien var å undersøke om det er mulig å gjennomføre longitudinell testing av psykofysiologiske parametere på stress, hos foreldre til barn som gjennomgår hemapoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT),</p>	<p>Tidspunkt for testing inkluderte før HSCT behandling og dag +30, +60 og +100. Utslagsvariabler inkluderte opplevd foreldrestress og måling av lymfocytter , CRP, proinflammatoriske cytokiner og kortisol og amylase i spytt. Effektmål ble kalkulert for hvert utfall.</p>	<p>Opplevd stress hos foreldrene ble signifikant økt fra før HSCT til dag +100, og foreldrenes CD3+ T-lymfocytverdier minket fra før HSCT til dag +100. Ingen signifikant effekt ble observert når det kommer til kortsol og amylase i spytt, CRP eller proinflammatoriske cytokiner. Effektstørrelse varierte fra 1.23 (opplevd stress) til 0.07 (CRP). Resultatene i viser at det er psykofysiologiske utfall blandt foreldrene i en HSCT setting. I tillegg økte opplevd stress lineært fra start til dag +100, mens T-lymfocytene minket. Rutinemessig psykisk og fysisk helse-screening av foreldrene til barn som gjennomgår HSCT er nødvendig. Psykososial støtte bør jevnlig tilbys foreldrene.</p> <p><u>Oppsummert:</u> HSCT assosiert med økning i stressnivå og nedgang i T-lymfocytter.</p>
---------------------------------	--	--	--	---	--	--

<p>10 Ref (17)</p>	<p> Foody C, James JE, Leader G. Parenting Stress, Salivary Biomarkers, and Ambulatory Blood Pressure: A Comparison between Mothers and Fathers of Children with Autism Spectrum Disorders. <i>Journal of Autism and Developmental Disorders.</i> 2015;45(4):1084-95.</p>	<p><u>Test:</u> Foreldrepar til barn med ASL. (n = 38) <u>Kontroll:</u> Sammenligner mødrene med fedrene.</p>	<p>Autisme spektrum lidelser Alder: 7,3 år (SD 3,4)</p>	<p>Denne studien sammenlignet mor-far-par til barn med autisme spektrum lidelser.</p>	<p>Opplevd foreldre-ansvar, stress, angst, depresjon, kortisol, alpha-amylase og kardiovaskulær aktivitet ble testet.</p>	<p>Mødre rapporterte høyere opplevd foreldre-ansvar, stress, angst og depresjon enn fedre, mens fedre hadde høyere blodtrykk og hjerterytme variabilitet. Mødre og fedre hadde lavere morgen-kortisol-nivåer enn normalt, noe som kan indikere stress-effekt på HPA-aksen. Foreldre til barn med ASD kan med fordel gjennomgå rutinemessig helsesjekk, spesielt med fokus på adrenal og kardiovaskulær funksjon, og ved behov henvises til stress-reduksjon-intervensjon eller støttegruppe/terapi. <u>Oppsummert:</u> Mødre viser økt risiko for psykisk sykdom, fedre økt risiko for kardiovaskulær sykdom. Begge hadde dysregulering av HPA-aksen.</p>
-----------------------------------	---	--	--	---	---	---

<p>11 Ref (18)</p>	<p>Tsiouli E, Pavlopoulos V, Alexopoulos EC, Chrousos G, Darviri C. Short-Term Impact of a Stress Management and Health Promotion Program on Perceived Stress, Parental Stress, Health Locus of Control, and Cortisol Levels in Parents of Children and Adolescents With Diabetes Type 1: A Pilot RCT. <i>The Journal of Science and Healing.</i> 2014;10(2):88-98.</p>	<p><u>Test:</u> Foreldre til barn med DM1 fikk et program for stress- reduksjon (n = 19) <u>Kontroll:</u> Foreldre til barn med DM1 fikk råd om sunn livsstil. (n = 25)</p>	<p>Diabetes type 1 Alder: < 18 år</p>	<p>Hensikten med studien var å undersøke stressnivået og evaluere effektene av stressreduksjon som inkl. progressiv muskelavslapning kombinert med diafragma-pusting. Mål for programmet var reduksjon i opplevd foreldre- stress, økt indre fokus og kontroll, helsebringende adferd og normaliserte kortisol-nivåer.</p>	<p>Totalt 44 foreldre ble inkludert i studien og delt inn i intervensjons- gruppe (der de skulle utføre avspenningsøvelser i 8 uker, n = 19) og kontrollgruppe (n = 25). Målinger før og etter omfattet kortisol-nivåer, livsstils karakteristika, opplevd stress, syn på helse og foreldre-stress.</p>	<p>Statistisk signifikant nedgang i opplevd stress (fra 27.21 til 19.00, P .001), i tillegg til nedgang i opplevd foreldre- stress (fra 85.79 til 73.68, P .003), ble observert i intervensjonsgruppen. Statistisk signifikant forskjell i opplevd stress ble funnet mellom gruppene etter intervensjonen (D mean, 6.64, P .010). Ingen signifikant forskjell ble funnet mellom eller innenfor gruppene i kortisol-nivå. Signifikant bedring ble rapportert av de i intervensjonsgruppen innenfor flere livsstilsparametere. Avspenningsteknikker ser ut til å ha positiv effekt på stress og varierte livsstilsfaktorer hos foreldre til barn og unge med diabetes type 1. <u>Oppsummert:</u> Stressreduksjonsprogram mer effektivt enn livsstilsråd for å bedre opplevd helse.</p>
-----------------------------------	---	--	---	--	---	--

<p>12 Ref (5)</p>	<p>Lovell B, Moss M, Wetherell MA. The Psychophysiological and Health Corollaries of Child Problem Behaviours in Caregivers of Children with Autism and ADHD. <i>Journal of Intellectual Disability Research</i>. 2015;59(2):150-7.</p>	<p><u>Test:</u> Foreldre til barn med autisme eller ADHD. (n = 18) <u>Kontroll:</u> Sammenligning i testgruppen</p>	<p>Autisme og ADHD Alder: 3-21 år</p>	<p>Studien undersøkte psykiske, endokrine og andre følger for helsen knyttet til barnas adferdsproblemer hos foreldre til barn med autisme og ADHD.</p>	<p>Hos foreldre til barn med autisme og ADHD målte forskerne selv-rapportert psykisk stress, barnas adferdsproblemer og hyppig forekommende sykdom. Foreldres døgnvariasjon i kortisol ble målt i spyttprøver når de våknet, 30 minutter etter, kl 12 og kl 22 på to påfølgende ukedager.</p>	<p>Dataene viste en positiv sammenheng mellom rapportert stress og barnets nivå av adferdsvansker. I tillegg hadde foreldre til barn med emosjonelle problemer og mer hyperaktivitet atypisk kortisol kurve, karakterisert av flattere kurve og redusert kortisol ved oppvåkning. Sykdom forekom også hyppigere blandt foreldre med barn med mer emosjonelle problemer. Funnene viser at det kan være nyttig med tiltak for å redusere adferdsproblemer hos barnet for å øke psykofysiologisk velvære hos foreldrene. <u>Oppsummert:</u> HPA-dysregulering og mer sykdom blandt foreldre til barn med emosjonelle problemer.</p>
----------------------------------	---	--	--	---	---	--

Alle artiklene er entydige på at foreldre til kronisk syke barn er mer stresset enn andre voksne i foreldrerollen, og derav mer utsatt for stressrelatert sykdom. De fleste studiene dokumenterer forstyrrelser av immunforsvaret og/eller hormonresponsen knyttet til stressnivå (6), (10), (9), (12), (13), (15), (16), (17), (5). Flere av studiene viser forstyrrete kortisolkurver som tegn på ubalanse i HPA-aksen (9), (12), (13), (17), (5). Dysregulering av HPA-aksen er mest utbredt blant foreldre til barn med emosjonelle problemer (5).

Foreldre til kronisk syke barn rapporterer flere psykiske og fysiske helseplager enn kontroller (6). Et stressreduksjonsprogram er mer effektivt enn livsstilsråd for å bedre foreldrenes opplevde helse (18). I tillegg til høyt stressnivå rapporteres det om lavere opplevd sosial støtte (6). De som ble tilbudt sosial støtte fikk høyere grad av resiliens, det vil si at de opplevde å takle omsorgsbyrden bedre, i tillegg til at de rapporterte bedre opplevd helse (14). Ubalansen i HPA-aksen bufres også av sosial støtte (12). En spesielt trent hund viser seg også å kunne bufre unormale kortisolkurver og høyt stressnivå (13).

To studier av virkningen av vaksinerings ble inkludert. En av dem viste dårligere antistoffrespons ved vaksinerings (10), mens den andre studie viste at produksjonen av antistoff ikke var assosiert med omsorgsbyrden, men med dårlig livsstil (11). HSCT var assosiert med økning i stressnivå og nedgang i T-lymfocytter (16).

I en studie sammenlignes mødre og fedre, og der fant de at mødre har større risiko for psykisk sykdom, mens fedre har større risiko for kardiovaskulær sykdom (17).

Svaret på problemstillingen er at omsorgsansvar for kronisk syke barn kan påvirke omsorgspersonens immunforsvar. I hvilken grad det skjer, er avhengig av ulike faktorer slik som foreldrenes helse i utgangspunktet, om de har et godt sosialt nettverk, om de føler seg støttet, og hvor stor omsorgsbelastningen oppleves. Når belastningen blir for stort over for lang tid vil den gjennom dysregulering av bla HPA-aksen kunne føre til endringer i immunforsvaret.

Foreldre til barn som lider av kognitiv svekkelse og/eller adferdsproblemer ser ut til være mer stresset, da omsorgsrollen kan oppleves som mer intens. Disse foreldrene

lider også oftere av depresjon og andre psykiske lidelser sammenlignet med andre omsorgsgivende foreldre. Egenskaper hos omsorgsgiveren og den opplevde intensiteten av omsorgsbyrden ser ut til å være avgjørende for om denne personens immunsystem tar skade eller ikke. (6) Omsorgsstress er en så stor påkjenning at selv i fravær av HPA-dysregulering kan det måles en økt konsentrasjon av proinflammatoriske markører hos omsorgsgiveren som følgelig har en økt risiko for sykdom som følge av manglende dempning av inflammatoriske responser. (6) De som er sosialt isolert ser ut til å ha dårligere immunitet. (10)

Etter vaksinasjon fant man i den ene studien en signifikant forskjell på mengde antistoff hos de to foreldregruppene både 1 mnd og 6 mnd etterpå, selv etter at man hadde justert for antistoffnivå i utgangspunktet. Foreldre til barn med utviklingsforstyrrelser hadde en mye dårligere antistoffrespons enn foreldre til barn med normal utvikling. Dette tyder på nedsatt funksjon i immunforsvaret hvilket innebærer en redusert kapasitet til å bekjempe virale og bakterielle infeksjoner. (10) CMV-antistoffnivået var ikke assosiert med omsorg for et kronisk sykt barn, men med en usunn livsstil. Tidligere studier har derimot vist at unge foreldre til barn med utviklingsforstyrrelser, og spesielt med barn med store adferdsproblemer, har signifikant lavere respons til både influensa- og pneumokokk-vaksine, sammenlignet med en kontrollgruppe med samme kjønn og alder. (11)

DISKUSJON

De viktigste funnene i denne oppgaven er at det er ingen tvil om at foreldre til kronisk syke barn er mer stresset enn befolkningen generelt og dermed er i risiko for å utvikle stressrelatert sykdom, inkludert endringer i immunforsvaret. Flere studier viser dysregulering av HPA-aksen som innebærer unormal utskillelse av kortisol, som kan gi økt risiko for inflammatoriske sykdommer. Flere studier viser endringer i immunforsvaret, som kan gi økt risiko for infeksjonssykdom.

Foreldrene har ulike utgangspunkt og ulike forutsetninger for å takle omsorgsbyrden. De kommer fra ulike sosiale lag og kulturer. De har ulike relasjoner til venner og familie. De har ulik økonomi og ressurser. Noen har mange, mens andre har få beskyttende faktorer som kan lette omsorgsbyrden. Den faktoren som fram til nå har vist seg å ha størst betydning er et godt sosialt nettverk.

Unge foreldre til kronisk syke barn som opplever mindre sosial støtte har større risiko for død som følge av psykiske lidelser. Det er også påvist at de har nedsatt følsomhet for den immunosuppressive effekten av kortisol, noe som gjør de mer utsatt for inflammatoriske tilstander. Det er veldig relevant å kartlegge unge foreldres sosiale støtte slik at vi kan lære mer om hvordan tilgjengelighet av venner og familie kan påvirke endringer i immunforsvaret. (6)

Foreldre til kronisk syke barn er, pga stress og at mye tid går med til omsorg, utsatt for å tilegne seg dårlig livsstil. Det kan være lite søvn, dårlig kosthold, lite trening eller rekreasjon, røyk eller sosial isolasjon. Dette kan bidra ytterligere til å skade helsa, og kan være en medvirkende årsak til hvorfor stress innvirker på immunitet. (11)
Vaksinering og påfølgende antistoffrespons kan være en nyttig metode for å studere psykososial innvirkning på immunforsvaret til levende mennesker. (10)

Det kan diskuteres om laboratorietilsetting er rette stedet for å få fram forskjell på akutt og kronisk stress. Konstruerte oppgaver utløser ikke nødvendigvis følelser på samme måte som en relasjonell stressor. På en annen side er det en god metode for å undersøke hvordan foreldre i en kronisk stressituasjon reagerer på akutt stress. (9)

Foreldre til kronisk syke barn opplever at omsorgsansvaret strekker seg langt utover det som er normalt, både mens barna er små, men også når de passerer ungdomsalder og blir voksne. Det kan oppleves som tungt at deres "unger" ikke er blitt "flyvedyktige" og ikke klarer seg som unge voksne på samme alder. På dette grunnlaget kan foreldrene oppleve å bli sosialt stigmatisert som dårligere omsorgspersoner hvilket er sosialt skambelagt. Skam for de som kjenner på det virke svært belastende. En annen følge kan være depresjon. I en studie gjort på foreldre til barn og unge med spiseforstyrrelser kom det frem at foreldrene hadde mer psykiske plager som angst og søvnforstyrrelser, sosial dysfunksjon og dårligere generell helse enn foreldre til friske barn. (19) Dette forteller oss at foreldrene må følges opp, screenes og hjelpes før de selv blir pasienter i helsevesenet.

Kronisk sykdom er ikke vektet likt av samfunn og av vårt fag, og ulike sykdomsgrupper vil kunne oppleve forskjellsbehandling når det kommer til både aksept, medisinsk behandling og støtteordninger. Hjelp og støtte kan virke beskyttende, mens for de som ikke får støtte kan det oppleves som dobbel belastning fordi de må takle skammen i tillegg til de utfordringene det er å ha et kronisk sykt barn.

Hvordan skal funnene forstås/tolkes i forhold til formålet med oppgaven

Formålet med oppgaven er møtt med at det nå foreligger en rapport over litteraturen omkring foreldres immunrespons på langtidsbelastningen i form av å ha omsorg for et kronisk sykt barn.

Funnene i denne studien tyder på en sykdomsfremmende immunrespons hos omsorgspersonene av kronisk sykt barn.

Hvordan skal funnene forstås/tolkes i forhold til metoder som er brukt

Funnene i denne systematiske litteraturstudien bygger på metodologisk ulik dokumentasjon som konvergerer mot et budskap.

Sterke sider ved oppgaven

Det er utført systematisk søk. Har omtalt alle inkluderte studier i detalj.

Svake sider ved oppgaven

På et mindre strengt grunnlag av søkeord og et større antall databaser kunne flere studer ha blitt inkludert. Men å utvide aldersgrensen for kronisk syke barn hadde medført etiske problemer (samtykke, juridiske spørsmål). Å utvide omsorgsgiverrollen ville ha svekket konklusjonen i forhold til foreldrerollen.

Mulige implikasjoner av funnene

Mulige implikasjoner av funnene er mange og brede. Der helsevesenet har ansvaret for et kronisk sykt barn bør de profesjonelle utvide synsfeltet og inkludere foreldrene. Dette for å unngå at foreldrene også skal bli syke. Først og fremst bør det kartlegges hvilke foreldre som trenger primært sosial støtte, og hvilke som er spesielt i fare for å utvikle sykdom. Dette kan kartlegges ved for eksempel et screeningsverktøy som utarbeides rettet mot denne gruppen.

Videre anbefales det å utvikle sosiale, medisinskfaglige og andre støtteformer som kan tilpasses de ulike foreldrepar på best mulig måte, det vil si også i samsvar med deres egne ressurser eller allerede eksisterende helseproblemer. Det kan for eksempel være hjemmebesøk av sykepleier/sosionom/fysioterapeut/ergoterapeut eller andre profesjoner. Et alternativ kan være støttegrupper for foreldrene der de kan dele erfaringer og lære av hverandre. Et annet kan være avlastningsmuligheter slik at foreldrene kan få tid til å hente seg inn. Foreldrene kan ha stort behov for avlastning for å få tid til seg selv, til søsken, til partner, til fritidsaktivitet eller til sosialt liv. Det er viktig at foreldrene som skal yte så mye omsorg har det bra selv.

Siden det allerede er kjent at fysisk aktivitet har en beskyttende effekt på immunforsvaret (20), kan være et forslag å tilby trening til foreldre. Det kan for eksempel være i form av treningsgrupper eller tilrettelegging for turgåing. Siden vi også vet at kronisk overlast svekker vaksineresponsen, følgelig bør ekstra vaksinasjon tilbys der det skulle være hensiktsmessig. Vi har foreløpig best dokumentasjon på de faktorer som til nå er nevnt, men det kan tenkes at andre fenomener som berører helsen også bør tas i betraktning. Forebyggende støtteordninger til foreldre bør være individuelt tilpasset til det enkelte foreldrepar behov, da det er avgjørende for at de mottar den støtten de har behov for, og det vil også vært økonomisk gunstig da ressursene blir satt inn der det er behov.

KONKLUSJON

Svar på forskningsspørsmålet

Denne oppgavens sentrale spørsmål, om omsorgsansvar for kronisk syke barn kan påvirke foreldrenes immunforsvar, må besvares positivt. I hvilken grad dette skjer er avhengig av deres helse, sosiale nettverk, opplevd støtte og omfang av oppgaven. Intens og langvarig omsorgsbelastning kan gjennom, blant annet, forstyrrelser i HPA-aksens aktivitet, føre til endringer i immunforsvaret.

Viktigste funn knyttet til forskningsspørsmålet

Oppgavens viktigste funn er følgende: den foreliggende dokumentasjonen bekrefter at foreldre til kronisk syke barn er mer stresset enn befolkningen generelt. Dermed er de i fare for å utvikle stressrelatert sykdom. De relevante studiene viser to patogene mekanismer. Den ene handler om dysreguleringen av HPA-aksen som innebærer unormal utskillelse av kortisol; det øker risikoen for inflammatoriske sykdommer. Den andre innebærer endringer i immunforsvaret som medfører økt risiko for infeksjon.

Hva oppgaven kan føre til

Oppgavens funn kan føre til økt medisinsk oppmerksomhet på mulige helsefarer hos foreldre til kronisk syke barn. Det kan skje ved intensivert forskning med det formålet at det kan utarbeides og igangsettes forebyggende tiltak for å unngå at den spesielle gruppen foreldrene også blir syke. Generelt er oppgaven et bidrag til en bredere forståelse av hvordan belastende erfaring og sykdom henger sammen. Forebygging av helseplager hos utsatte grupper er hensiktsmessig på flere måter; folk holder seg friskere, det krever liten intervensjon og det er økonomisk gunstig i forhold til lave kostnader med selve intervensjonen og sparte utgifter på eventuelt syke.

Hva som bør følges opp etter oppgaven

Det anbefales å undersøke foreldre til kronisk syke barn, spesielt med henblikk på endokrin og kardiovaskulær sykdom, og tilby individuelt tilpasset psykososial eller medisinsk oppfølging der det er nødvendig. Generelt bør oppgavens funn medføre at forskningen innen dette området intensiveres, særlig med tanke på å utarbeide sykdomsforebyggende tiltak rettet mot denne gruppen.

REFERANSER

1. Getz L, Kirkengen AL, Ulvestad E. Menneskets biologi - mettet med erfaring. Tidsskrift for Den norske legeforening. 2011.
2. Kirkengen AL, Ulvestad E. Overlast og kompleks sykdom - et integrert perspektiv. Tidsskrift for Den norske legeforening. 2007.
3. Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF, Glaser R, Kendall PC, Smith TW, et al. Psychoneuroimmunology: Psychological Influences on Immune Function and Health. Journal of Consulting and Clinical Psychology. 2002;70(3):537-47.
4. Lovell B, Wetherell MA. The cost of caregiving: Endocrine and immune implications in elderly and non elderly caregivers. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2011;35(6):1342-52.
5. Lovell B, Moss M, Wetherell MA. The Psychophysiological and Health Corollaries of Child Problem Behaviours in Caregivers of Children with Autism and ADHD. Journal of Intellectual Disability Research. 2015;59(2):150-7.
6. Lovell B, Moss M, Wetherell M. The psychosocial, endocrine and immune consequences of caring for a child with autism or ADHD. Psychoneuroendocrinology. 2012;37(4):534-42.
7. McEwen BS. Stress, adaptation, and disease - Allostasis and allostatic load. AnnNY AcadSci. 1998;840:33-44.
8. Elissa SE, Elizabeth HB, Jue L, Firdaus SD, Nancy EA, Jason DM, et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2004;101(49):17312.
9. De Andrés-García S, Moya-Albiol L, González-Bono E. Salivary cortisol and immunoglobulin A: Responses to stress as predictors of health complaints reported by caregivers of offspring with autistic spectrum disorder. Hormones and Behavior. 2012;62(4):464-74.
10. Gallagher S, Phillips AC, Drayson MT, Carroll D. Parental caregivers of children with developmental disabilities mount a poor antibody response to pneumococcal vaccination. Brain Behavior and Immunity. 2009;23(3):338-46.
11. Vitlic A, Phillips AC, Gallagher S, Oliver C, Lord JM, Moss P. Anticytomegalovirus antibody titres are not associated with caregiving burden in younger caregivers. British Journal of Health Psychology. 2015;20(1):68-84.

12. Lovell B, Moss M, Wetherell MA. With a Little Help from My Friends: Psychological, Endocrine and Health Corollaries of Social Support in Parental Caregivers of Children with Autism or ADHD. *Research in Developmental Disabilities: A Multidisciplinary Journal*. 2012;33(2):682-7.
13. Fecteau S-M, Boivin L, Trudel M, Corbett BA, Harrell FE, Viau R, et al. Parenting stress and salivary cortisol in parents of children with autism spectrum disorder: Longitudinal variations in the context of a service dog's presence in the family. *Biological Psychology*. 2017;123:187-95.
14. Ruiz-Robledillo N, De Andrés-García S, Pérez-Blasco J, González-Bono E, Moya-Albiol L. Highly resilient coping entails better perceived health, high social support and low morning cortisol levels in parents of children with autism spectrum disorder. *Research in Developmental Disabilities*. 2014;35(3):686-95.
15. Nadkarni RB, Fristad MA. Stress and support for parents of youth with bipolar disorder. *The Israel journal of psychiatry and related sciences*. 2012;49(2):104.
16. Ward J, Swanson B, Fogg L, Rodgers C. Pilot Study of Parent Psychophysiologic Outcomes in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Cancer Nursing*. 2016.
17. Foody C, James JE, Leader G. Parenting Stress, Salivary Biomarkers, and Ambulatory Blood Pressure: A Comparison between Mothers and Fathers of Children with Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2015;45(4):1084-95.
18. Tsiouli E, Pavlopoulos V, Alexopoulos EC, Chrousos G, Darviri C. Short-Term Impact of a Stress Management and Health Promotion Program on Perceived Stress, Parental Stress, Health Locus of Control, and Cortisol Levels in Parents of Children and Adolescents With Diabetes Type 1: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Explore: The Journal of Science and Healing*. 2014;10(2):88-98.
19. Ruiz - Robledillo N, Romero - Martínez Á, Moya - Albiol L. Blunted Cortisol Awakening Response and Poor Self - Perceived Health in Informal Caregivers of People with Eating Disorders. *European Eating Disorders Review*. 2016;24(5):383-90.
20. Eyre HA, Papps E, Baune BT. Treating Depression and Depression-Like Behavior with Physical Activity: An Immune Perspective. *Frontiers in Psychiatry*. 2013;4.

KUNNSKAPSEVALUERINGER

Referanse:			GRADE	
Lovell B, Moss M, Wetherell M. The psychosocial, endocrine and immune consequences of caring for a child with autism or ADHD. Psychoneuroendocrinology. 2012;37(4):534-42.			Dokumentasjonsnivå	II
			Anbefaling	B Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer	
Denne studien evaluerte de psykososiale, endokrine og immunologiske konsekvenser av stress som følge av omsorg, i en tverrsnittstudie av unge og middels unge foreldre til barn med autisme og ADHD, sammenlignet med foreldre til barn med normal utvikling.	<p><u>Test</u> Foreldre til barn med autisme eller ADHD (n = 40)</p> <p><u>Kontroll</u> Foreldre til barn med normal utvikling (n = 17)</p> <p>Foreldre og kontrollgruppe fullførte målinger av psykologisk stress (opplevd stress, angst og depresjon), sosial støtte og fysiske helseplager. Kortisol ble målt ved våkning, 30 min etter våkning, kl 12 og kl 22, på to påfølgende ukedager. Venøst blod ble brukt for å måle systemiske konsentrasjoner av proinflammatoriske biomarkører, IL-6 og CRP.</p>	Foreldre med sykt barn skårte makant høyere på alle mål av psykisk stress, og markant lavere på sosial støtte. Kortisol var uendret i de to gruppene, men de hadde høyere CRP og økte fysiske helseplager. Stress som følge av omsorg for sykt barn utgjør en signifikant psykofysiologisk byrde, som selv i fravær av dysregulering av HPA-aksen, demonstrerte økt konsentrasjon av proinflammatoriske biomarkører og som derfor kan være i større fare for sykdomsutvikling som følge av disinhibisjon av inflammatorisk respons.	<p>Studiedesign: Tverrsnittstudie</p> <p>Det kommer klart fram hvor populasjonen utvalget er hentet fra. Usikkert om utvalget var representativt for befolkningsgruppen, men det antas ut ifra inklusjonskriteriene. Det er delvis gjort rede for hvordan respondentene skiller seg fra dem som ikke har respondert. Svarprosenten regnes som høy nok da 57 av opprinnelig 78 inkluderte fullførte alle undersøkelser. Datainnsamlingen var standardisert med spørreskjema og nøye instruksjoner for prøvetakning. Objektive kriterier er benyttet så langt det lar seg gjøre for vurdering av utfallsmålene, f.eks. skåringsskjema ved oppgivelse av stressnivå. Det er brukt adekvate metoder i dataanalysen. Gruppene er sammenlignbare ift viktige konfoundere, da det ble tatt hensyn til i studien. Forfatterne har også tatt hensyn til noen viktige forvekslingsfaktorer i studiens analyse, men ikke alle nevnt i studiens design.</p>	
Konklusjon				
Høyere psykisk stress, lavere sosial støtte, flere helseplager, økt CRP, ingen forskjell i kortisol.				
Land				
England				
År data innsamling				
2011				

Referanse:		GRADE	
Gallagher S, Phillips AC, Drayson MT, Carroll D. Parental caregivers of children with developmental disabilities mount a poor antibody response to pneumococcal vaccination. Brain Behavior and Immunity. 2009;23(3):338-46.		Dokumentasjonsnivå	II
		Anbefaling	B Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Denne studien undersøkte om unge omsorgsgivere, spesiifisert med foreldre til barn med utviklingsforstyrrelser, vil ha nedsatt antistoff respons på vaksinerings.	<u>Test</u> Foreldre til barn med utviklingsforstyrrelser (n = 30) <u>Kontroll</u> Foreldre til barn med normal utvikling (n = 29) Foreldre og kontrollgruppe fullførte spørreskjema om depresjon, opplevd stress, sosial støtte, omsorgsbyrde og barnets adferdsvansker. Blodprøver ble tatt før vaksinerings med pneumokokk polysakkarid vaksine, og deretter 1 og 6 mnd etter vaksinerings.	Foreldre til syke barn hadde svakere antistoff respons til vaksinerings enn kontroll foreldre på begge kontroller etter at vaksinerings ble gitt. Det kan være mange årsaker til dette resultatet, men studien fant at det hadde sammenheng med barnets adferdsproblemer. Tidligere studier har vist denne effekten hos eldre omsorgspersoner. Denne studien viser at den negative effekten av omsorgsbyrden på antistoff repons etter vaksinerings også gjelder unge foreldre med omsorgsansvar for barn med utviklingsforstyrrelser. Grad av adferdsproblemer hos barnet kan være en nøkkel til å forstå om immunitet svekkes i sammenheng med vaksinerings eller ikke.	Studiedesign: Kasus-kontroll Kasus og kontrollgrupper hentet fra sammenlignbare befolkningsgrupper da de ble matchet på flere kategorier for å være så sammenlignbar som mulig. Gruppene er sammenlignbare ift viktige forvekslingsfaktorer (konfoundere), da det ble tatt hensyn til. Kasusgruppens tilstand er tilstrekkelig beskrevet. Det står diagnose, men fremgår ikke hvordan den er validert. Det kommer tydelig frem at kontrollgruppen var fri for den aktuelle tilstanden og består her av foreldre til barn med normal utvikling. Forfatterne har tatt hensyn til viktige forvekslingsfaktorer i studiens analyse. Målinger er utført likt i begge gruppene. Det fremgår ikke om den som målte eksposisjonen var blindet eller ikke, men det spiller ingen rolle i denne studien, da resultatet av antistoff avleses fra maskin. Responsraten var mer enn tilstrekkelig i begge grupper.
Konklusjon	Dårligere antistoff respons ved vaksinerings.		
Land	England		
År data innsamling	2008		

Referanse: Vitlic A, Phillips AC, Gallagher S, Oliver C, Lord JM, Moss P. Anticytomemegalovirus antibody titres are not associated with caregiving burden in younger caregivers. British Journal of Health Psychology. 2015;20(1):68-84.			GRADE
			Dokumentasjonsnivå II
			Anbefaling B Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Denne studien undersøker om unge foreldre med omsorgsansvar for barn med utviklingsforstyrrelser har ulik reaksjon på cytomegalovirus (CMV), seropositivitet og CMV-spesifikke antistoff prøver. I tillegg undersøkes det om sosiodemografi, helseadferd eller andre psykologiske variabler er assosiert med høyere antistoff måling blandt omsorgspersoner.	<u>Test</u> Foreldre til barn med utviklingsforstyrrelser (n = 113) <u>Kontroll</u> Foreldre til barn med normal utvikling (n = 50) Unge omsorgspersoner og alder og kjønnsmatchende kontroller ble sammenlignet på grunnlag av deres rapporterte helseadferd, psykiske status og latent virus control. 113 foreldre til barn med utviklingsforstyrrelser og 50 kontroll foreldre fullførte standardmålinger på helseadferd, sosiodemografi, opplevd stress, depresjon og angst, omsorgsbyrde og barnets adferdsproblem. Det ble tatt blodprøver for å analysere CMV-spesifikke antistoff.	Testgruppe hadde ikke større sannsynlighet for å være CMV-positiv enn kontroll, og hadde heller ikke høyere antall antistoff mot CMV enn kontroll. I tillegg var det ingen assosiasjon mellom CMV antistoff analyse i serumpositive foreldre og de psykologiske variablene. Men, CMV-antistoff var signifikant assosiert med høyere BMI, lavere nivå av fysisk aktivitet, røyking og lavere inntak av næringsrik mat blandt serumpositive foreldre. Dataene fra denne studien tyder på at kronisk stress forbundet med omsorgsansvar for barn med utviklingsforstyrrelser, ikke er nok til å svekke immunresponsen på CMV infeksjon. En indirekte mekanisme til dårliger helse blandt foreldre med barn med utviklingsforstyrrelser kan være dårlige helsevaner som følge av stress.	Studiedesign: Sammensatt av kasus-kontroll og tverrsnitt Kasus og kontroll hentet fra sammenlignbare befolkningsgrupper da forskerne etterstrebet å finne kontroller som matchet case gruppen. Usikkert om gruppene er sammenlignbare ift viktige konfoundere, da dette ikke er nevnt. Kasusgruppens tilstand er tilstrekkelig beskrevet. Det står diagnose, men fremgår ikke hvordan den er validert. Det skal nevnes at valgte diagnoser er skjeldne, men det trenger ikke ha noe utfall da det ikke er hovedfokus. Tydelig at kontrollgruppen var fri for aktuell tilstand. Forfatterne har ikke tatt hensyn til viktige konfoundere i studiens design eller analyse. Eksponering for tiltak er gradert på samme måte i kasus og kontroll. Det fremkommer ikke av artikkelen om den som målte eksposisjonen var blindet mht hvem som var kasus og kontroll, men det var heller ikke viktig her. Tilfredsstillende responsrate. Kommer klart fram hvor populasjonen er hentet fra. Usikkert om utvalget var representativt for befolkningsgruppen, men det antas ut ifra nevnte kriterier. Datainnsamlingen var standardisert. Objektive kriterier er benyttet så langt det lar seg gjøre for vurdering av utfallsmål. Det er brukt adekvat metode i dataanalysen.
Konklusjon			
CMV-antistoff ikke assosiert med omsorg for kronisk sykt barn, men med dårlig livsstil.			
Land			
England			
År data innsamling			
2014			

Referanse:			GRADE	
De Andrés-García S, Moya-Albiol L, González-Bono E. Salivary cortisol and immunoglobulin A: Responses to stress as predictors of health complaints reported by caregivers of offspring with autistic spectrum disorder. Hormones and Behavior. 2012;62(4):464-74.			Dokumentasjonsnivå	II
			Anbefaling	B Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer	
I forskning på sammenhengen mellom omsorgsbyrde og kronisk stress er det ikke forsket så mye på unge omsorgspersoner, og lite data finnes om akutt stressrespons i denne gruppen. For å utvide forståelsen innen dette området, ser denne studien på helseplager, psykiske, endokrine og immunologiske responser på stress i en studie av 41 foreldre til barn med autisme spektrum lidelser, til sammenligning med 37 non-caregiver foreldre.	<u>Test</u> Foreldre til barn med autisme-spektrum lidelser (n = 41) <u>Kontroll</u> Foreldre til friske barn (n = 37) Kortisolverdi i spytt og immunoglobulin A (IgA) verdier ble målt før, under og etter en mental psykososial stressor, mens humør og grad av angst ble evaluert før og etter stress. Helseplager, personlighetstrekk, sosio-økonomisk status, og karakteristiske trekk ved barnet som mottar omsorg, ble målt.	Foreldre til barn med autisme spektrum lidelser rapporterte flere helseplager, viste buffrede kortisol og IgA responser og økt utmattelse ved akutt stress sammenlignet med kontrollgruppa. For å forutse helseplager hos foreldre til barn med autisme spektrum lidelser er IgA-nivå, omsorgsnivå og alvorlighetsgrad av autismspektrumlidels en hos barnet spesielt viktig. Resultatene tyder sterkt i retning dysregulering av immunrespons og hormonrespons knyttet til stress hos foreldrene, med immunkomponent og grad av omsorgsnivå som hovedprediktorer for helseplager. En nedregulering av adaptiv stressrespons er sannsynlig i denne gruppen. Det er derfor nødvendig å vurdere en familietilnærming når man planlegger støtte til pasienter med autisme spektrum lidelser.	Studiedesign: Tverrsnittstudie Befolkningen utvalget er hentet fra er klart definert, men det er ikke opplyst hvordan populasjonen ble rekrutert til studien. Usikkert om utvalget var representativt for befolkningen for øvrig, men forskerne etterstrebet en kontrollgruppe som var mest mulig lik testgruppa. Høy svarprosent. Det fremgår ikke om respondentene skiller seg fra de som ikke har respondert, men med en såpass høy svarprosent tolkes det som irrelevant. Datainnsamlingen var standardisert, men med muligheter for forbedringer. Objektive kriterier er benyttet for vurdering av utfallsmåene. Det er i dataanalysen brukt adekvate metoder.	
Konklusjon				
Dysregulert immun- og hormonrespons knyttet til stress.				
Land				
Spania				
År data innsamling				
2011				

Referanse: Lovell B, Moss M, Wetherell MA. With a Little Help from My Friends: Psychological, Endocrine and Health Corollaries of Social Support in Parental Caregivers of Children with Autism or ADHD. Research in Developmental Disabilities: A Multidisciplinary Journal. 2012;33(2):682-7.			GRADE	
			Dokumentasjonsnivå	II
			Anbefaling	B Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer	
Denne studien så på om opplevd sosial støtte ville påvirke psyke, endokrinologi og helsekonsekvenser som følge av omsorgsstress, hos foreldre til barn med autisme og ADHD.	<u>Test</u> Foreldre til barn med autisme eller ADHD. (n = 45) <u>Kontroll</u> Denne studien ser på forskjeller innad i testgruppen Foreldre til barn med autisme og ADHD fullførte målinger på psykisk stress, opplevd tilgang til sosial støtte og fysiske helseplager. For å fange opp endringer i kortisolutskillelse ble kortisol i spytt samlet fra tidspunktet de våknet, 30 min etter, kl 12 og kl 22 på to etterfølgende ukedager.	Psykisk stress og selvrapporterte fysiske helseplager ble inverst relatert til alle skåringer på støtte, f.eks tilhørighet og selvtillit. Resultatene viste signifikant, positiv assosiasjon mellom CAR og foreldrens selvtillit. Som en buffer mellom omsorgsstress og dårlig fysisk helse, ser sosial støtte ut til å redusere stress og redusere forstyrrelser i HPA-aksen.	Studiedesign: Tverrsnittstudie Befolkningen utvalget er hentet fra er klart definert. Det antas ut i fra inklusjonskriteriene at utvalget var representativt for befolkningsgruppen. Det er gjort rede for hvorfor noen av deltakerne falt fra, men ikke inngående om noe skilte disse deltakerne fra resten av gruppa. Svarprosenten var høy nok. Datainnsamlingen var standardisert så langt dette temaet lar seg standardisere med bla. skåringsskjemaer. Det er benyttet objektive kriterier for vurdering av utfallsmålene, og det er brukt adekvate metoder i dataanalysen.	
Konklusjon				
Forstyrrelse i HPA-aksen, bufres med sosial støtte.				
Land				
England				
År data innsamling				
2011				