



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Ивана М. Јелић

**АНАЛИЗА УТИЦАЈА ТЕЖИНЕ ХРОНИЧНЕ  
ОПСТРУКТИВНЕ БОЛЕСТИ ПЛУЋА НА ИСХОДЕ  
ЛЕЧЕЊА И КВАЛИТЕТ ЖИВОТА ПАЦИЈЕНАТА СА  
КОМОРБИДИТЕТОМ ДЕПРЕСИЈЕ**

докторска дисертација

Крагујевац, 2025



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU  
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Ivana M. Jelić

**ANALIZA UTICAJA TEŽINE HRONIČNE OPSTRUKTIVNE  
BOLESTI PLUĆA NA ISHODE LEČENJA I KVALITET  
ŽIVOTA PACIJENATA SA KOMORBIDITETOM DEPRESIJE**

doktorska disertacija

Kragujevac, 2025



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Ivana M. Jelić

**ANALYSIS OF THE SEVERITY OF CHRONIC  
OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE EFFECTS ON THE  
OUTCOMES AND QUALITY OF LIFE OF PATIENTS  
DEPRESSIVE DISORDER COMORBIDITY**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2025

**Идентификациона страница докторске дисертације**

<b>Аутор</b>
Име и презиме: Ивана Јелић
Датум и место рођења: 09.10.1982. Крагујевац
Садашње запослење: Дом здравља Крагујевац
<b>Докторска дисертација</b>
Наслов: „АНАЛИЗА УТИЦАЈА ТЕЖИНЕ ХРОНИЧНЕ ОПСТРУКТИВНЕ БОЛЕСТИ ПЛУЋА НА ИСХОДЕ ЛЕЧЕЊА И КВАЛИТЕТ ЖИВОТА ПАЦИЈЕНАТА СА КОМОРБИДИТЕТОМ ДЕПРЕСИЈЕ “
Број страница: 90
Број слика: 2, табела 23, графикана 28
Број библиографских података: 339
Установа и место где је рад израђен: Дом здравља Крагујевац, Крагујевац
Научна област (УДК): Медицина/ Неуронауке
Ментор: Проф. др Горан Михајловић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевацу
Број и датум одлуке Већа универзитета о прихватању теме докторске дисертације: IV-03-395/35 од 10.06.2022.

### Identifikaciona stanica doktorske disertacije (latinica)

<b>Autor</b>
Ime i prezime: Ivana Jelić
Datum i mesto rođenja: 09.10.1982.
Sadašnje zaposlenje: Dom zdravlja Kragujevac
<b>Doktorska disertacija</b>
Naslov: „ANALIZA UTICAJA TEŽINE HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA NA ISHODE LEČENJA I KVALITET ŽIVOTA PACIJENATA SA KOMORBIDITETOM DEPRESIJE“
Broj stranica: 90
Broj slika: 2, tabela 23, grafikona 28
Broj bibliografski podataka: 339
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Dom zdravlja Kragujevac, Kragujevac
Naučna oblast (UDK): Medicina/ Neuronauke
Mentor: Prof. dr Goran Mihajlović, redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu
Broj i datum odluke Veća univerziteta o prihvatanju teme doktorske disertacije: IV-03-395/35 od 10.06.2022.

## Identification page of the doctoral dissertation

<b>Author</b>
Name and surname: Ivana Jelic
Date and place of birth: October 9,1982, Kragujevac
Current employment: Primary Health Center Kragujevac
<b>Doctoral Dissertation</b>
Title: „ANALYSIS OF THE SEVERITY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE EFFECTS ON THE OUTCOMES AND QUALITY OF LIFE OF PATIENTS DEPRESSIVE DISORDER COMORBIDITY “
No. of pages: 90
No. of images: 2, tables: 23, figures: 28
No. of bibliographic data: 339
Institution and place of work: Primary Health Centar Kragujevac, Kragujevac
Scientific area (UDK): Medicine/ Neuroscience
<b>Mentor:</b> Prof. dr Goran Mihajlovic, Full Professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
Decision number and date od acceptance of the doctoral dissertation topic: IV-03-395/35; June 10, 2022.

## **Захваљујем се**

Ментору, проф. др Горану Михајловић на указаном поверењу, подршци и сугестијама приликом израде докторске дисертације.

Посебно желим да се захвалим проф. др Славици Ђукић-Дејановић, која ми је у датом тренутку пружила драгоцену помоћ.

Свим сарадницима и колегама који су учествовали у прикупљању података и узорака током израде докторске дисертације.

Члановима колектива центра за информатику и биостатистику Института за јавно здравље Крагујевац, као и колегама са катедре за медицинску статистику и информатику Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, на њиховој стручној помоћи и подршци.

Посебну захвалност дугујем својој породици на разумевању и стрпљењу током усавршавања и израде ове дисертације.

## САЖЕТАК

Симптоми депресије веома често се јављају код пацијената који болују од хроничне опструктивне болести плућа (ХОБП). Варијабилност у преваленци у студијама установљена је помоћу различитих критеријума, као што су: стадијум болести, методе процене и вишеструки дијагностички критеријуми за оцену стања ХОБП-а и депресије.

Ово истраживање спроведено је према моделу кохортно-проспективне студије праћења исхода лечења коморбидитета депресије антидепресивима у односу на степен тежине ХОБП-а. Психометријске процене присутне психопатологије утврђене су коришћењем Хамилтонове скале за процену степена депресије и Упитника за испитивање квалитета живота и задовољства животом на узорку од 120 пацијената.

Резултати истраживања указали су на то да је просечна старост испитаника била  $48,71 \pm 7,49$  година, без статистички значајнијих разлика између полова. Укупно 47,5% испитаника има диспнеју средње тешког степена, 35,8% диспнеју благог степена и 13,3% диспнеју тешког степена, међу којима постоји јака позитивна корелација степена опструкције и тежине диспнеје. Пре почетка лечења депресије, 48,3% испитаника имало је умерену депресију, 38,3% депресију благог степена и 13,3% тешку депресију. Након увођења терапије антидепресивима, дошло је до статистички значајног побољшања депресивног поремећаја, односно код 91,3% испитаника дошло је до смањења степена депресије у правцу благе депресивне епизоде, а код испитаника са тешком депресивном епизодом дошло је до побољшања у смислу умерене депресије.

Истраживање је показало да примена антидепресива код пацијената са ХОБП-ом и коморбидитетом депресије доводи до смањења степена депресије, а тиме и до свеобухватног побољшања квалитета живота пацијената са ХОБП-ом.

Кључне речи: ХОБП, депресија, кохортна студија, квалитет живота

## **ABSTRACT**

The symptoms of depression occur very often in patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Variability in prevalence across studies may exist based on different criteria, such as phase of disease, assessment methods, and different diagnostic criteria for both COPD and depression.

This research is a prospective-cohort study that monitors the outcome of comorbid depression treatment with antidepressants in relation to the severity of COPD. Psychometric assessments of the present psychopathology were determined using the Hamilton Scale for Depression and the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire within the sample of 120 patients.

The results of the research indicated that the average age of the respondents was  $48.71 \pm 7.49$  years, with no statistically significant difference between the sexes. A total of 47.5% respondents have medium dyspnea, 35.8% of them have mild dyspnea, and 13.3% have severe dyspnea, among which there is a strong positive correlation between the degree of obstruction and severity of dyspnea.

Before starting treatment for depression, 48.3% of respondents had moderate depression, 38.3% mild depression and 13.3% severe depression. After the introduction of antidepressant therapy, there is a statistically significant improvement in depressive disorder, in 91.3% of respondents who had mild depression at the beginning of the study depressive symptoms have disappeared; almost all subjects with moderate depression now have mild depression.

The research proved that implementing antidepressants in patients with COPD and comorbid depression leads to depression improvement, and therefore overall improvement of life satisfaction of patients suffering from COPD.

Key words: COPD, depression, cohort study, quality of life

## САДРЖАЈ

<b>1. УВОД</b> .....	1
<b>1.1. Хронична опструктивна болест плућа</b> .....	2
1.1.2.1. Преваленца .....	2
1.1.2.2. Морбидитет .....	3
1.1.2.3. Морталитет .....	4
<b>1.1.3. Фактори ризика за настанак хроничне опструктивне болести плућа</b> .....	7
<b>1.1.4. Патогенеза хроничне опструктивне болести плућа</b> .....	9
1.1.4.1. Имунолошки модел патогенезе (инфламација у хроничној опструктивној болести плућа) .....	9
1.1.4.2. Целуларни модел патогенезе (структурне промене у дисајним путевима) .....	10
<b>1.1.5. Клиничке манифестације и компликације</b> .....	10
<b>1.1.6. Дијагноза</b> .....	11
1.1.6.1. Процена тежине на основу спирометрије .....	11
1.1.6.2. Процена диспнеје .....	12
<b>1.1.7. Процена коморбидитета</b> .....	13
<b>1.2. Депресија</b> .....	13
1.2.1. Дефиниција депресије .....	14
1.2.2. Епидемиологија .....	16
1.2.3. Хамилтонова скала за процену степена депресије .....	16
<b>1.3. Хронична опструктивна болест плућа и депресија</b> .....	17
1.3.1. Историјат развоја болести .....	18
1.3.2. Преваленца .....	18
1.3.3. Фактори ризика за настанак депресије код пацијената са хроничном опструктивном болешћу плућа .....	19
1.3.4. Патофизиолошка повезаност депресије и хроничне опструктивне болести плућа ....	20
1.3.5. Процена депресије у хроничној опструктивној болести плућа .....	20
<b>1.4. Квалитет живота у хроничној опструктивној болести плућа и депресији</b> .....	21
1.4.1. Дефиниција квалитета живота .....	21
1.4.2. Инструменти процене квалитета живота .....	22
1.4.3. Општи (генерички) и специфични упитници за процену квалитета живота .....	23
1.4.4. Општи (генерички) упитници за процену квалитета живота код оболелих од хроничне опструктивне болести плућа и депресије .....	24
1.4.5. Q-LES-Q – Упитник за мерење квалитета живота и задовољства животом .....	24

1.4.6. Мерење квалитета живота.....	24
1.4.6.1. Мерење квалитета живота – пре и после употребе антидепресива .....	25
1.4.7. Импликације у будућности.....	26
<b>2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ .....</b>	<b>27</b>
2.1. Циљеви истраживања .....	27
2.2. Хипотезе истраживања.....	27
<b>3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....</b>	<b>28</b>
3.1. Популација која се истражује .....	28
3.2. Узорковање.....	29
3.3. Инструменти психијатријске процене .....	29
3.4. Снага студије и величина узорка .....	30
3.5. Варијабле .....	31
3.6. Статистичка обрада података.....	31
<b>4. РЕЗУЛТАТИ.....</b>	<b>32</b>
4.1. Опште карактеристике узорка .....	32
4.2. Квалитет живота и животно задовољство испитаника са ХОБП-ом и нелеченим депресивним поремећајем.....	34
4.3. Квалитет живота и животно задовољство испитаника са ХОБП-ом након терапије антидепресивима .....	41
4.4. ХОБП и депресије испитаника пре почетка терапије антидепресивима (Хамилтонова скала за депресију – НАМ-D) .....	47
4.5. ХОБП и депресија испитаника након увођења терапије антидепресивима (Хамилтонова скала за процену степена депресије – НАМ-D) .....	67
4.6. Квалитет живота испитаника са ХОБП-ом и депресивним поремећајем, пре и након увођења терапије антидепресивима (Q-LES-Q-SF скала).....	69
4.7. Задовољство животом (осећај благостања) испитаника пре и након увођења терапије антидепресивима .....	57
<b>5. ДИСКУСИЈА.....</b>	<b>61</b>
<b>6. ЗАКЉУЧЦИ.....</b>	<b>67</b>
<b>7. ЛИТЕРАТУРА .....</b>	<b>69</b>

# 1. УВОД

Прогноза болесника са хроничном опструктивном болешћу плућа (ХОБП) и даље је неизвесна, поготово када је основно обољење додатно отежано другим симптомима депресије чије лечење представља врло сложен терапијски проблем. Симптоми депресије веома често се јављају код пацијената који болују од ХОБП-а, а утврђена преваленца у различитим студијама креће се од 16% до 74% [1]. Истраживачи су сагласни поводом става да претходно предочене варијације у студијама зависе од фаза болести у којима се испитаници налазе у тренутку опсервације, затим метода процене, као и од различитих дијагностичких критеријума за процену ХОБП-а.

Конзумирање никотина (пушење цигарета) у великим количинама представља један од главних предуслова за настанак опструктивне болести плућа [2]. Мета-аналитичким студијама доказано је да прекомерна употреба никотина, којој је придружена генетска предиспозиција, заправо представља главни чинилац у настанку оштећења плућа. У Сједињеним Америчким Државама системска обољења условљена прекомерним конзумирањем никотина јесу најчесталији узрок морбидитета и морталитета. У студији Хогове и сарадника, али и према подацима Светске здравствене организације (СЗО), истакнуто је и то да у старосној категорији од 18 до 46 година две трећине испитаника континуирано конзумира никотин и жестока алкохолна пића, при чему од 60 до 90% болесника наводи анамнестички податак о континуираном конзумирању никотина дужи временски период [2, 3, 4]. Конзумирање од 30 до 40 цигарета дневно, у периоду од 6 до 12 година у великом броју случајева доводи до опструкције плућа са оштећењем плућног паренхима [5]. За процену тежине ХОБП-а најчешће се разматрају старост болесника, тежина клиничке слике, резултати урађених лабораторијских анализа и резултати урађених дијагностичких поступака [6, 7].

ХОБП је веома често праћена симптомима депресије. Тешко је разликовати депресију и ХОБП јер су њихови симптоми испреплетени. Велики број психичких и телесних симптома односи се на оба поремећаја: симптоми повећане смртности, поремећај сна и апетита, потешкоће са концентрацијом, отежано кретање [7, 8, 9].

Депресија код оболелих од ХОБП-а смањује квалитет живота и умањује радну способност [1, 9]. Квалитет живота дефинише се као перцепција живота индивидуе у контексту културног и вредносног миљеа у коме индивидуа живи, као и њеног/његовог односа према циљевима, очекивањима, стандардима [1, 10].

Постоји мањи број истраживања која се баве испитивањем квалитета живота оболелих од у односу на ХОБП са коморбидитетом депресије. Редовна контрола квалитета живота битан је параметар у клиничком праћењу оболелих, јер показатељи попут функције плућа имају ограничену вредност. Форсирани експиријумски капацитет плућа (ФЕВ1) прихваћен је као поуздани физиолошки показатељ тежине ХОБП-а, али многе студије показале су слабију корелацију са мерењем квалитета живота и резултатима које су пријавили болесници који пате од депресије [10, 11, 12]. Сходно томе, истраживачи у студијама указују на то да су респираторни и телесни симптоми тесно повезани са симптомима депресије код пацијената са ХОБП-ом, док старост, пол, образовање, ФЕВ1 и коморбидитет нису [10]. У нашем истраживању желимо да укажемо

на значај квалитета живота особа са коморбидитетом депресије, а тиме и на целокупни исход лечења оболелих од ХОБП-а.

### **1.1. Хронична опструктивна болест плућа**

ХОБП је јасно дефинисана болест захваљујући доступним медицинским методама и центрима за истраживање респираторних болести где се испитивања врше. Међутим, то је и даље недовољно запажена, дијагностикована и лечена болест, не само у нашој земљи већ и на глобалном нивоу [1].

Подаци Европске асоцијације за хроничне болести плућа, нарочито у земљама у развоју, указују на то да је ХОБП болест која се може предупредити и лечити. Глобална иницијатива за хроничну опструктивну болест плућа (ГОЛД), ХОБП дефинише као хетерогену болест која се манифестује хроничним респираторним симптомима услед абнормалности дисајних путева и/или алвеола, што проузрокује перзистентну, често прогресивну, опструкцију протока ваздуха [1]. У основи ограничења протока ваздуха јесте инфламација која се одвија у малим дисајним путевима и плућном паренхиму. Оштећење паренхима, које се дешава у склопу инфламаторног одговора, доводи до смањења еластичности плућа уз уништење плућног паренхима и настанка емфизема [2].

Главни симптоми ХОБП-а су кашаљ, искашљавање, диспнеја, нетолерисање напора. Диспнеја је најчешће перзистентна и прогресивна. У почетку се диспнеја доводи у везу са тежим физичким пословима, касније се испољава и код мањих напора, да би на крају резултирала отежаним извођењем основних активности свакодневног живота [3].

#### **1.1.2. Епидемиолошки трендови хроничне опструктивне болести плућа**

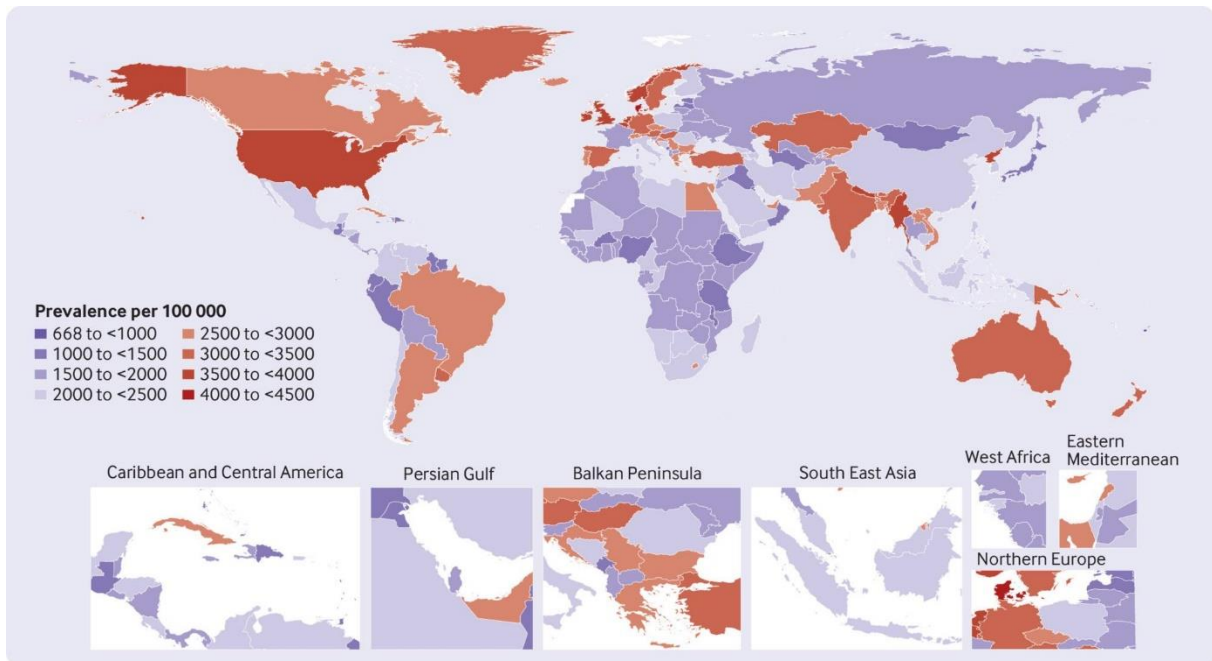
Приликом опсервације епидемиолошких трендова ХОБП-а, сагледавају се преваленца, морбидитет и морталитет.

##### **1.1.2.1. Преваленца**

Упркос томе што постоје бројне студије, доступни подаци о преваленци ХОБП-а веома се разликују. На глобалном нивоу преваленца износи 11,7% [3]. Са аспекта преваленце у различитим групама земаља, уочава се пораст преваленце у средње развијеним земљама. Према подацима мета-анализе која је спроведена у земљама западне Европе у периоду од 2004. до 2016. године, наводи се да је преваленца ХОБП-а износила од 7,6% до 18%. Она је већа код пушача и бивших пушача у односу на непушаче, код особа изнад 40 година старости, али и код мушкараца у односу на жене [4], како у развијеним земљама тако и у земљама у развоју. Студија је обухватила 9 425

учесника, која је даље проценила преваленцу ХОБП-а у вредности од 10,1% [5]. На слици 1.1 приказана је светска мапа преваленце ХОБП-а.

**Слика 1.1. Светска мапа преваленце ХОБП-а**



Извор (без ограничења): Safiri S, Carson-Chahhoud K, Noori M, Nejadghaderi SA, Sullman MJ, Heris JA, Ansarin K, Mansournia MA, Collins GS, Kolahi AA, Kaufman JS. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *bmj*. 2022 Jul 27;378.

Постоји широк спектар преваленце ХОБП-а и у земљама Балкана, где просечна преваленца износи 6,1% [5]. Први пут су 2011. године објављени подаци о преваленци ХОБП-а на територији Србије и она износи 6,8% [4].

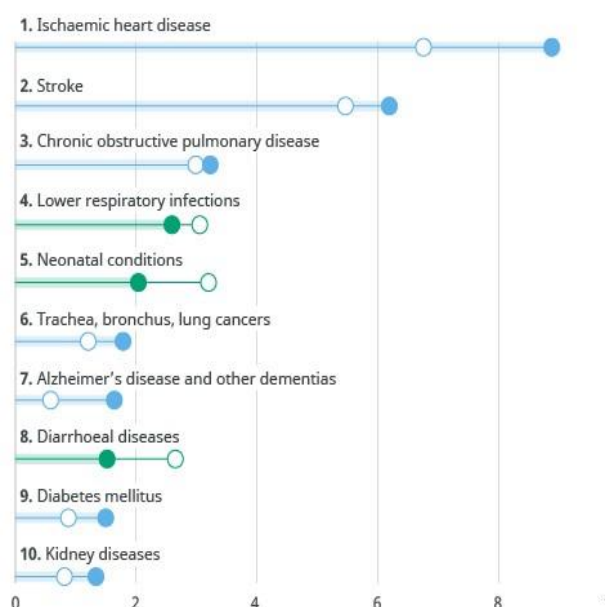
### 1.1.2.2. Морбидитет

Подаци о морбидитету указују на различите стопе обољевања људи од ХОБП-а широм света, па се процењује да у свету болује око 300 милиона људи. Оно што највише забрињава јесте чињеница да се тај број константно повећава. Наиме, у многим земљама овај број се последњих година удвостручио или чак утростручио. Код оболелих је уочен смањени квалитет живота, а фактори који значајно утичу на погоршање здравственог стања јесу тежина болести, употреба дуготрајне терапије, коморбидитети, честе егзацербације и учестале хоспитализације [6].

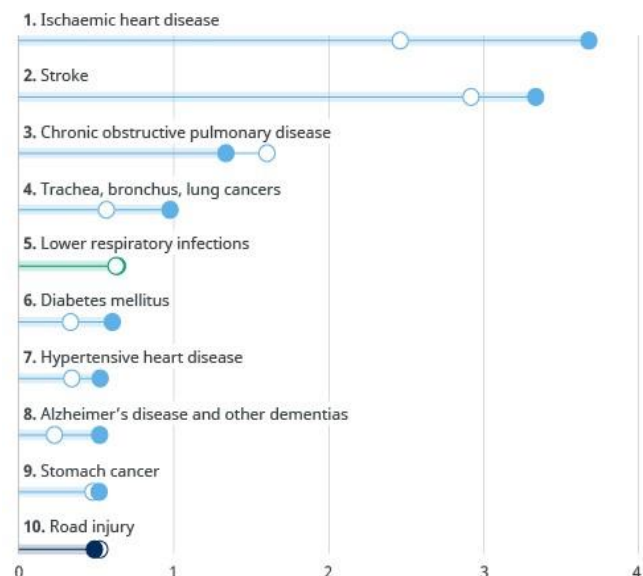
### 1.1.2.3. Морталитет

ХОБП је хронична болест код које преваленца и морталитет константно расту. Ова болест налази се међу првих десет водећих узрока смрти у свету. Тачније, ХОБП је трећи водећи узрочник смрти у свету (Графикон 1.1.а), као и у земљама са вишим средњим дохотком (Графикон 1.1.б). Према подацима СЗО, очекује се да ће до 2030. године ХОБП бити трећи водећи узрочник смрти [5].

**Графикон 1.1.а. Десет водећих узрока смрти у свету, изражених у милионима смртних случајева, 2019. година**



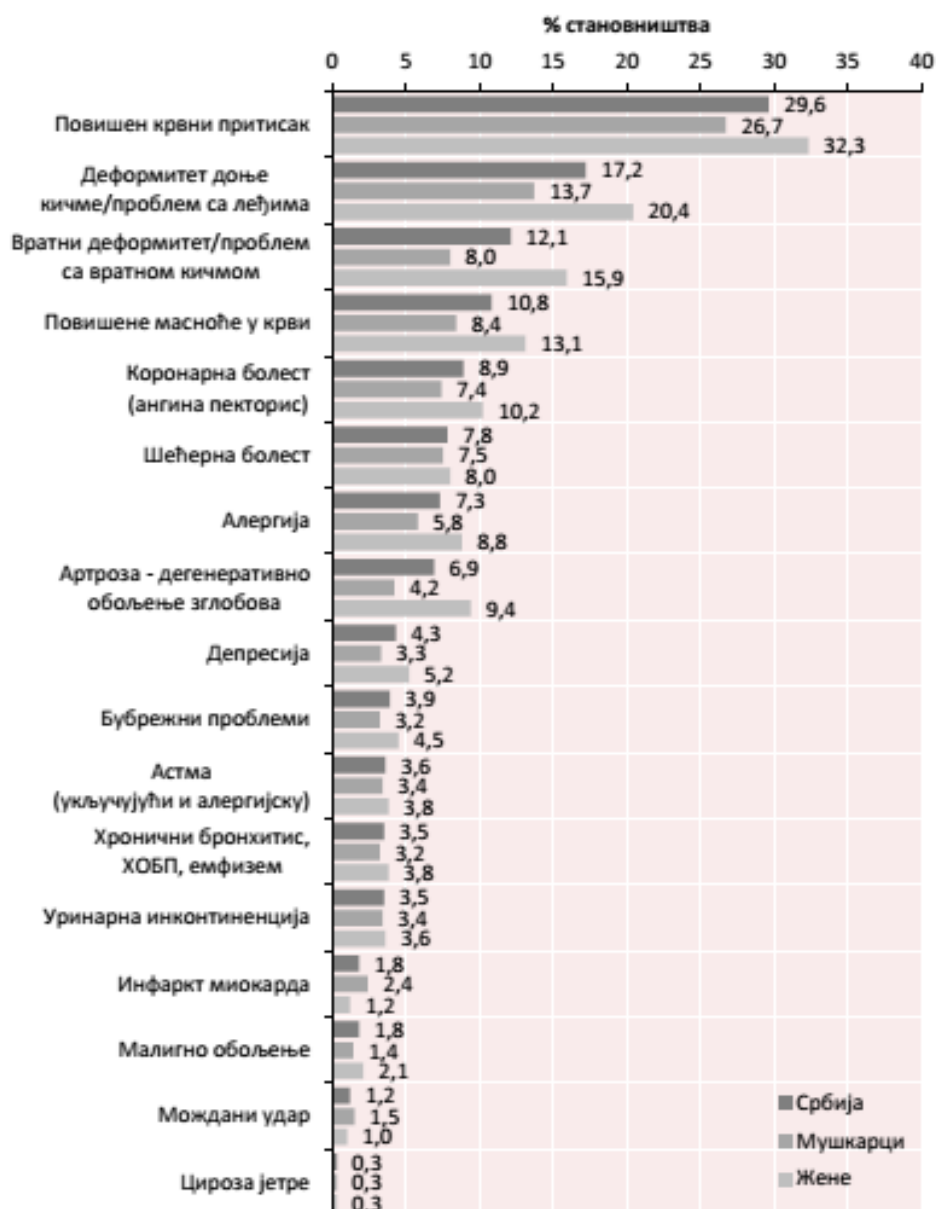
**Графикон 1.1.б. Десет водећих узрока смрти у земљама са вишим средњим дохотком, изражених у милионима смртних случајева, 2019. година**



Извор (без ограничења): WHO. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Available at [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)) Published June 21, 2021.

У нашој земљи ХОБП је пети основни узрок умирања са 2,6% смртних исхода [6]. За разлику од тога, према подацима Завода за заштиту здравља Србије из 2019. године (Графикон 1.2), ХОБП је 12. по учесталости обољевања, док је ова болест 5. узрочник смрти у нашој земљи (Табела 1.1).

**Графикон 1.2. Учесталост најфреквентнијих обољења или стања становништва у Србији према полу и укупно**



Извор (без ограничења): Batut. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”, Zdravstveno statistički godišnjak. Studija „Istraživanje zdravlja stanovništva Srbije 2019. godine”; 2019; 42.

**Табела 1.1. Водећи узроци смрти у Србији, према групама МКБ-10, број умрлих, проценат умрлих и стопа на 100 000 становника, укупно у 2021. години**

		Број	%	Стопа на 100.000.становника
<b>Укупно</b>		136622	100	1999.1
I	Заразне и паразитарне болести	1120	0.8	16.4
II	Тумори	20609	15.1	301.6
III	Болести крви и крвотворних органа и поремећаја имунитета	296	0.2	4.3
IV	Болести жлезда са унутрашњим лучењем, исхране и метаболизма	3526	2.6	51.6
V	Душевни поремећаји и поремећаји понашања	1658	1.2	24.3
VI	Болести нервног система	2891	2.1	42.3
VII	Болести ока и припојака ока	0	0	0
VIII	Болести ува и мастоидног наставка	0	0	0
IX	Болести система крвотока	56610	41.1	826.3
X	Болести система за дисање	7197	5.3	105.3
XI	Болести система за варење	2948	2.2	43.1

Извор (без ограничења): Батут. Здравствено-статистички годишњак Републике Србије 2021, 2021; 45.

На основу свега наведеног, Србија спада у земље са средње високим ризиком умирања од ХОБП-а, то се нарочито односи на мушки део популације (ова болест је 2,5 пута чешћа код мушкараца у односу на жене). Главни фактор ризика настанка и развоја ове болести јесу: пушење, аерозагађење, професионална изложеност и генетска предиспозиција. Иако је ова болест у Србији чешћа код мушкараца, претходна истраживања показала су да је у нашој земљи у односу на друге европске земље забележена највиша преваленца пушења као штетне навике код жена [4, 16–21].

### 1.1.3. Фактори ризика за настанак хроничне опструктивне болести плућа

Фактори ризика који доводе до деструкције плућног паренхима и отежаног протока ваздуха кроз плућа су многобројни. ХОБП најчешће настаје као последица интеракције генетских фактора и фактора средине. Најзначајнији фактори ризика за настанак ХОБП-а јесу: активно и пасивно пушење, аерозагађење, инфекције, генетски ризик, исхрана, лош социоекономски статус. Фактори ризика класификовани су у односу на факторе који доприносе развоју болести и факторе који су окидачи за настанак симптома болести ХОБП-а (Табела 1.2). Ови фактори често заједно утичу на развој хроничне инфламације у плућном паренхиму [22, 23].

**Табела 1.2. Фактори који доводе до развоја и манифестовања ХОБП-а**

<b>А. Фактори ризика</b>
Пушење цигарета (активно и пасивно)
Изложеност диму биомасе
Професионална изложеност
Загађење ваздуха
<b>Б. Предиспонирајући фактори</b>
Генетика
Женски род
Низак друштвено-економски статус
<b>В. Фактори неповољности у детињству</b>
Поремећај интраутериног раста
Ниска телесна тежина на рођењу
Тешке респираторне инфекције у детињству
<b>Г. Стања плућа</b>
Хиперреактивност дисајних путева
Астма
Хронична хиперсекреција слузи
Рекурентне бронхопулмоналне инфекције
Емфизем откривен на компјутерској томографији високе резолуције

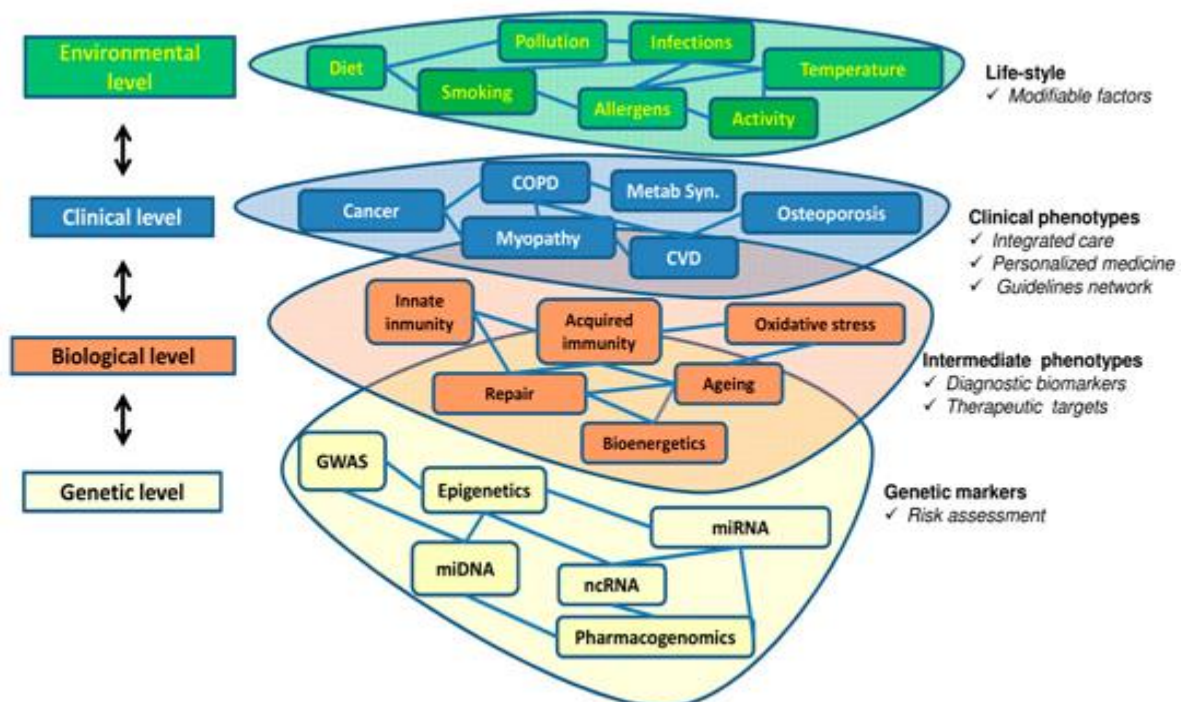
Извор( без ограничења): Antuni JD, Barnes PJ. Evaluation of individuals at risk for COPD: beyond the scope of the global initiative for chronic obstructive lung disease. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation*. 2016; 3(3): 653.

Мета-аналитичким студијама доказано је да прекомерно конзумирање никотина заједно са генетском предиспозицијом представља главни фактор приликом настанка оштећења плућа [24, 25]. Никотин је један од најштетнијих чинилаца дуванског дима [26–30]. При удисању дуванског дима, никотин се брзо апсорбује преко плућних алвеола и највећим делом разграђује у јетри (од 80% до 90%), а мање у бубрезима и плућима [31–33]. У процесу активног пушења настаје угљен-моноксид који се задржава у плућима и доводи до уништења плућног паренхима, инфламације и оксидативног стреса који у патогенези болести има кључну улогу [30, 34–37].

Поред спољашњих фактора ризика, значајну улогу у развоју ХОБП-а има и генетска предиспозиција [38, 39, 40, 41]. Урођени дефицит алфа-1-антитрипсина ( $\alpha 1$ -АТ) представља један од доказаних генетских фактора ризика за настанак ХОБП-а. Алфа-1-антитрипсин је инхибитор серин-протеаза и његова главна функција јесте инхибиција еластазе из неутрофила. Његова неадекватна инхибиција доводи до оштећења плућног паренхима, а као последицу има развој емфизема (нпр. [42]). Код пацијената са ниским нивоом алфа-1-антитрипсина, примећено је да конзумирање никотина доводи до значајног смањења ФЕВ1 [43, 44].

Због свега горе наведеног, изводи се закључак да је интеракција генетских фактора и фактора средине у настанку и развоју ХОБП-а од круцијалног значаја за клиничку слику болести. Пушење и аерозагађење представљају главне факторе ризика за развој ове болести. Најважнији аерозагађивачи су: азот-диоксид ( $\text{NO}_2$ ), сумпор-диоксид ( $\text{SO}_2$ ), озон ( $\text{O}_3$ ) и честице издувних гасова [45, 46]. Различита индивидуална осетљивост на оштећење плућног паренхима изазвана никотином и аерозагађењем, условљена је разликама у испољавању фенотипа, што указује на интеракцију фактора спољашње средине и генетских фактора у настанку ХОБП-а (Слика 1.2).

**Слика 1.2. Повезаност гена, окружења, ендотипова, биомаркера и фенотипова**



Извор (без ограничења): Agusti A, Gea J, Faner R. Biomarkers, the control panel and personalized COPD medicine. *Respirology*. 2016 Jan; 21(1): 24–33.

Интеракцијом поменутих фактора активирају се различити биохуморални механизми који мењају генетску активност и доводе до развоја ендотипова који утичу на испољавање фенотипских карактеристика. Идентификација ендотипа одређивањем специфичних маркера, има велики значај у клиничкој дијагностици и терапији ХОБП-а.

#### **1.1.4. Патогенеза хроничне опструктивне болести плућа**

Инфекцију плућа је пожељно, односно неопходно открити у раној фази болести. Рана дијагноза и терапија, пре него што инфекција напредује до клинички значајног запаљења и оштећења плућног паренхима, од великог је значаја и представља примарну превенцију [48–50]. Патолошке промене доводе до задржавања ваздуха у дисајним путевима. Такође, доводе до прогресивне опструкције протока ваздуха кроз дисајне путеве. Патолошке промене се, генерално, појављују у готово свим структурама плућног ткива, у дисајним путевима, као и у васкуларној мрежи плућа. У том случају развија се хронична инфламација, тј. упала, са бројним ћелијама и осталим медијаторима упале, долазећи тако до структурних промена унутар плућа. Према истраживањима Рабеа и сарадника, Дарстина и сарадника, Лопез Кампоса и сарадника, примарна превенција се већ спроводи у многим земљама уз очекивано смањење компликација и последица плућне опструкције на дугорочном плану. Такође се очекује и смањење степена преносивости и ширења инфекције у популацији, самим тим и смањење инциденце, као и пратећих секвела (секундарна превенција) [51–53].

Патофизиолошки поремећаји и клиничке манифестације ХОБП-а последица су деловања различитих фактора и патолошких поремећаја у плућима [54–56]. Штетне последице инфекције плућа могу се смањити кроз примарну и секундарну превенцију, али у великој мери зависе од природног тока инфекције. Да ли ће доћи до спонтаног развоја инфекције или ће се развити хронична инфламација, делом зависи од патогена, а делом од самог домаћина.

Када говоримо о факторима патогена који утичу на извор инфекције (нпр. [57]), најпре се мисли на врсту и карактеристике антигена на које имунолошки систем одговара и на механизме помоћу којих инфективни агенси успевају да избегну имунолошки одговор. Када је реч о домаћину, превасходно се мисли на тип имунског одговора који ће се развити у току инфекције и одредити њен исход. Целуларни и имунобиолошки модели покушавају да објасне имунопатолошке механизме ове инфекције.

##### **1.1.4.1. Имунолошки модел патогенезе (инфламација у хроничној опструктивној болести плућа)**

Патолошко оштећење респираторног тракта зависи од ширења инфекције кроз плућни паренхим, али и од специфичног имунолошког одговора који се развија у контакту са антигеном. Ова хронична инфламација може произвести редукцију, односно смањење плућног паренхима, што даље доводи и до поремећаја нормалне репарације

плућа. У овом случају, долази до емфизема и развијају се фиброзе у малим дисајним путевима, док код перзистентних и поновљених инфекција исти имунолошки одговор има карактер имунопатолошког одговора у свим структурама плућног ткива, дисајним путевима, плућном паренхиму и васкуларној мрежи плућа [37, 58, 59].

Централну улогу у инфекцији плућа има Th1 имунски одговор уз повећан број CD8+T-лимфоцита који отпуштају TNF- $\alpha$  и у позитивној је корелацији са тежином болести [60, 61]. Насупрот томе, код перзистентних и поновљених инфекција, дуготрајни Th1 имунолошки одговор заслужан је за настанак оштећења ткива, по принципу реакције касне преосетљивости за коју је одговоран урођени недостатак  $\alpha$ 1-антитрипсина који узрокује појаву ХОБП-а. Према испитивањима Слађане Васиљевић,  $\alpha$ 1-антитрипсин ( $\alpha$ 1-АТ) јесте инхибитор серин-протеазе који спречава ензим еластазе да оштећује плућно ткиво. Ген који кодира ензим матрикс протеиназу (ММР 12) одговоран је за пад вредности параметара плућне функције [62].

Веома битан фактор при настанку последица на плућном ткиву јесте и реинфекција. Она се највећим делом јавља као последица сероваријабилности патогена, кратког протективног имунитета и терапије антибиотцима. Претпоставља се да се Th1 имунолошки одговор појачава са сваком наредном поновљеном инфекцијом или у случају перзистенције, услед чега долази до имунопатолошког оштећења ткива [63–67].

#### **1.1.4.2. Целуларни модел патогенезе (структурне промене у дисајним путевима)**

Унутар целуларног модела, у основи патогенезе примарни су упални процеси иницирани епителним ћелијама домаћина које су примарна мета инфекције. Инфициране ћелије луче цитокине и хемокине који покрећу снажну инфламаторну реакцију, појачавајући ћелијски инфламаторни одговор. Медијатори запаљења настали од ћелија домаћина и од имунских ћелија на месту инфламације директно оштећују плућни паренхим. Током перзистентне инфекције или реинфекције долази до континуираног ослобађања инфективних агенаса који могу довести до ћелијске пролиферације, ремоделовања ткива, те и до стварања ожиљног ткива [28, 65, 68, 69].

#### **1.1.5. Клиничке манифестације и компликације**

Основни симптоми и знаци болести хроничне опструктивне болести плућа споро се развијају. Најчешће се јавља отежано дисање, које оболели описују као недостатак ваздуха, након чега следи продуктивни кашаљ. Како болест напредује, уобичајене дневне активности отежано се обављају. Оболели наводе да им пењање уз мањи број степеника или ношење лакшег терета постаје све теже. Међутим, ови симптоми могу изостати све док се не појави знатно оштећење плућа, нарочито уколико болесник настави да се излаже факторима ризика [70–72].

Други симптоми ове болести су: кратак дах нарочито при напору, стезање у грудима, јутарње избацавање спутума, хронични кашаљ, цијаноза усана, честе респираторне инфекције, замор, ненамерни губитак тежине. Сразмерно прогресији болести развијају се тегобе које су у вези са хроничном респираторном инсуфицијенцијом и хроничним плућним срцем, што карактерише терминалну фазу болести. Сви ови симптоми могу варирати, а то се мора узети у обзир приликом успостављања дијагностике [20, 72, 73].

ХОБП се данас сматра болешћу коју карактерише не само плућна, већ и системска инфламација. Системска инфламација јесте узрок бројних ванплућних манифестација. Предочени системски ефекти су: кардиоваскуларне болести, карцином плућа, остеопороза, анемија, гастроезофагеални рефлукс, потхрањеност, мишићна слабост и депресија. Све ове болести значајно доприносе морбидитету и морталитету оболелих од ХОБП-а.

### 1.1.6. Дијагноза

Клиничка дијагноза ХОБП-а поставља се на основу симптома и знакова болести који се надопуњују спирометријским налазом опструктивног поремећаја функција вентилације плућа.

#### 1.1.6.1. Процена тежине на основу спирометрије

Спирометријска класификација тежине опструктивног поремећаја вентилације плућа базира се на вредностима постбронходилататорног ФЕВ1 које су сврстане у четири категорије уз обавезан критеријум  $\text{ФЕВ1}/\text{ФВЦ} < 70\%$  (Табела 1.3).

**Табела 1.3. Стадијуми болести ХОБП-а, референтне вредности ФЕВ1**

GOLD 1 (Стадијум I)	Благ опструктивни поремећај вентилације	$\text{ФЕВ1} \geq 80\%$
GOLD 2 (Стадијум II)	Умерен опструктивни поремећај вентилације	$50\% < \text{ФЕВ1} < 80\%$
GOLD 3 (Стадијум III)	Тежак опструктивни поремећај вентилације	$30\% < \text{ФЕВ1} < 50\%$
GOLD 4 (Стадијум IV)	Веома тежак опструктивни поремећај вентилације	$\text{ФЕВ1} < 30\%$

Извор (без ограничења): GOLD. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Diseases. 2023 Report. 2023; 37.

У односу на ФЕВ1 постоји блага, умерена, тешка и веома тешка ХОБП. Предочене вредности ФЕВ1  $\geq 80\%$  карактеришу благу, затим од 50% до 80% умерену, од 30% до 50% тешку и  $< 30\%$  веома тешку ХОБП.

Велики број истраживања доказао је да поред плућних показатеља постоји још фактора који су такође битни за процену тежине болести, а у великој мери утичу на прогнозу и преживљавање оболелих од ХОБП-а. У ове факторе спадају: нутритивни статус, метаболички параметри, проценат укупне телесне масе у организму (*body fat percentage, FAT ili BF*), функционални капацитет, способност оболелих да буду изложени физичком напору, спровођење физикалног третмана, присуство и број удружених болести, односно коморбидитета и слично [74–76].

У ревизији ГОЛД-а из 2018. године, за процену тежине болести у свакодневну праксу уведени су нови показатељи у које спадају: процена симптома, процена ризика од акутних егзацербација и процена коморбидитета. Наведени показатељи омогућавају бољи увид у процену утицаја болести на здравствено стање и квалитет живота оболелог. Помоћу њих се може предвидети ризик од будућих нежељених догађаја, егзацербација, хоспитализација и морталитет. Они не искључују процену тежине болести на основу ФЕВ1 већ је допуњују и потврђују [6, 77].

#### 1.1.6.2. Процена диспнеје

Када је реч о процени диспнеје, ГОЛД препоручује коришћење Модификоване скале диспнеје Савета за медицинска истраживања Велике Британије (*Modified British Medical Research Council – mMRC scale*) (Табела 1.4) [72].

**Табела 1.4. Модификована скала диспнеје Савета за медицинска истраживања Велике Британије за оболеле од ХОБП-а (mMRC скала), од 0 до 4**

Степен 0	Недостатак даха само при напорном вежбању
Степен 1	Кратак дах током брзог корачања (журбе) на нивоу хода или благе узбрдице
Степен 2	Спорије ходање у нивоу (равно) код људи истог узраста због недостатка даха или потребе да застане како би дошао/ла до даха када хода сопственим темпом у нивоу
Степен 3	Престанак ходања да би се дошло до даха након око 100 метара ходања или након неколико минута ходања у нивоу
Степен 4	Остајање без даха при изласку, односно напуштању куће или остајање без даха приликом облачења или свлачења

Извор (без ограничења): GOLD. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Diseases. 2023 Report. 2023; 38.

Ова скала, где степен 0 представља најнижу оцену, односно недостатак даха само при напорном вежбању, и степен 4 недостатак даха који највише угрожава испитаника, представља алат за самооцењивање, тј. за мерење степена недостатка даха приликом бављења свакодневним активностима [72, 78, 79].

### 1.1.7. Процена коморбидитета

ХОБП је често удружена са другим болестима које могу имати значајан утицај на исход болести. Неке од њих јесу независне од ХОБП-а, док друге могу бити доведене у везу са узрочницима болести или тиме што једна болест заправо повећава ризик за појаву друге болести. Узрок томе је што због системске инфламације у ХОБП-у постоје ванплућни поремећаји, а пушење као заједнички фактор ризика за многе придружене болести (кардиоваскуларне болести, анемија, остеопороза, анксиозност, депресија и друге болести) делује негативно и повећава могућност коморбидитета [7, 8, 80–84].

Коморбидитети се јављају у свим стадијумима ХОБП-а и независни су предиктор хоспитализација и морталитета. У великој мери доприносе квалитету живота када је у питању здравље оболелих. Због учесталости и значаја коморбидитета при дијагностиковању ХОБП-а, за њима је потребно трагати. С друге стране, и када се дијагностикује присутни или могући коморбидитет, потребно је трагати за ХОБП-ом, уколико постоје фактори ризика. Нарочито је важно обратити пажњу на пушење и генетску предиспозицију [24, 27, 32, 41, 85–87].

## 1.2. Депресија

Депресивни поремећаји сматрају се једним од водећих медицинских проблема данашњице из више разлога:

- депресија је најчешћи ментални поремећај опште популације [88, 89],
- тежина последица у највећем броју случајева који пате од депресије (67%) су рекурентне [90–92] или хроничног тока,
- значајно нарушавају квалитет живота [93–95],
- релативно често (од 10% до 20% депресивних особа) се завршавају смртним исходом [96–99],
- неретко се јављају заједно са другим телесним болестима и менталним поремећајима, и повећавају укупни морбидитет и морталитет [100, 101].

Повећана учесталост депресивних поремећаја, према подацима СЗО [102], указује на то да се у наредним деценијама може очекивати већи број оболелих од депресије из више разлога:

- продужава се животни век, самим тим и број телесних обољења која су често праћена депресивним поремећајима,
- већа је учесталост јатрогених депресија,
- континуирано се повећава ниво стреса у развијеним земљама,
- убрзане промене савременог доба доносе промене у породицама и заједницама, што слаби социјалну подршку.

Бројне проспективне студије указују на значај благовременог дијагностиковања и лечења депресије, јер се показало да половина популације (чак и већина људи) може очекивати једну или више епизода у току живота [103–107]. С друге стране, истраживања спроведена у Европи показују да је депресија недовољно лечена. Такође, предочено је и то да су различите могућности лечења недовољно коришћене [108–110].

Истраживања у Србији указују на то да депресија најчешће није препозната болест. Стога се рана дијагностика, адекватно и ефикасно лечење намећу као императив за смањење озбиљних последица, што даље указује на то да ови поремећаји могу допирати како до појединца, његове породице тако и до заједнице у целини [111, 112].

### 1.2.1. Дефиниција депресије

Све је јасније да поремећаји расположења представљају најчешће здравствене болести. Ови поремећаји имају велики потенцијал када је реч о коморбидитету. Према Међународној класификацији болести, верзија 10 (МКБ-10) [77], ови поремећаји се деле на:

- депресивну епизоду (различитог степена и квалитета – са „соматским симптомима”, са „психотичним симптомима”),
- рекурентни депресивни поремећај подразумева две депресивне епизоде које раздваја интервал без симптома у временском интервалу од 2 месеца,
- перзистентни депресивни поремећај – дистимију.

Код депресије, као и код других поремећаја расположења, није присутан само поремећај расположења већ и други поремећаји психичких функција [77, 113]. На пример, код поремећаја емоција запажа се депресивно расположење, све до осећања безразложне туге. Врло је често да се у контакту са особом која пати од депресије догоди да саговорник доживи пренос емоција, односно да има емпатски доживљај туге. Код тежих степена депресије, присутна је анхедонија, где депресивна особа није у стању да осећа било какво задовољство нити је заинтересована за околину. Када она није способна да се радује, да доноси одлуке и да доживи љубав, то се назива Леманов тријас. Неретко су код депресије присутни и раздражљивост и анксиозност. Поред тога, за њих је карактеристично да имају изражен осећај кривице, грешности и безвредности. Када депресивна особа негативно интерпретира прошлост и искуства, себе, као и будућа очекивања, то се назива Беков тријас. Такође је, у глобалу, присутан и поремећај мишљења који се дијагностикује перципирањем да је мисаони ток крајње успорен, чак и заустављен. Другим речима, депресивној особи је потребно много времена да, на пример, да одговор на неко питање.

Особе са депресијом склоне су преувеличавању сопствених способности и катастрофизирању прошлих, садашњих и будућих искустава. Незадовољни су својим изгледом, интелектом и генерално животом. Висок степен незадовољства доводи до искривљења реалности, па чак и до нонсенса. То све чини да се особа осећа горе и на тај начин се болест продубљује, те може доћи до „суве форме” депресије (депресивна особа није више у стању ни да заплаче), што представља озбиљан дијагностички знак.

Поред емоција и мишљења, код депресије су неретко присутни и други поремећаји психичких функција (пажња, опажање, памћење, нагони, воља). Код поремећаја пажње, приметно је да је особи тешко да се концентрише на било коју тему осим оних које се тичу безвредности, кривице и туге. Услед снажне усредсређености на ове теме, особа често призива у сећање искривљене слике из прошлости, што је карактеристично за поремећај памћења. Депресивне особе су у стању да толико изврну сећања, чак до нивоа халуцинација, што повлачи и поремећај опажања (на пример, може им се причинити да други људи о њима говоре колико су криви и грешни). Као последица ових поремећаја, нагони за живљењем, сексуалним односима, спавањем, храном, могу бити знатно снижени. Дуготрајна и тешка депресија доводи до губитка воље (поремећај воље), дијагностикујући се најпре тиме што је особа приметно без енергије, неефикасна је у дневним активностима, изолује се од свега и свакога. Губитак сваке воље назива се абулија.

Иако су сврстани у групу поремећаја расположења (афективних поремећаја), у МКБ-10 јасна је подела између депресивних, који се испољавају само симптомима из групе депресивних синдрома болести (називају се и униполарним депресијама) и биполарних, оних који се испољавају маничним/хипоманичним стањима и депресивним епизодама. Депресивни поремећаји, тј. униполарна депресија, представљени су психолошким, бихевиоралним и соматовегетативним симптомима (Табела 1.5).

**Табела 1.5. Симптоми униполарне депресије**

<b>Психолошки</b>	<b>Бихевиорални</b>	<b>Соматовегетативни</b>
туга	повлачење у себе	Умор
апатија	незаинтересованост за околинду	поремећај спавања
раздражљивост	избегавање друштва	поремећај апетита
поремећај концентрације	физичка неактивност	проблеми са варењем
безнадежност	немотивисаност	

Извор (без ограничења): елаборација аутора

Униполарни депресивни поремећај јесте поремећај код кога се болест испољава искључиво у виду депресивних епизода. Када се ове епизоде понављају, ради се о такозваном рекурентном депресивном поремећају [114, стр. 6]. Иако се депресија може јавити само једном у животу, постоје претензије да људи доживе више депресивних

епизода. Симптоми депресије обично су присутни највећим делом дана. Они укључују осећај туге, беса, празнине [113]. Други симптоми укључују поремећај спавања, смањену активност, узнемиреност. Поремећај спавања често проузрокује да особа превише спава или се превише умара, што, даље директно или индиректно утиче на телесну тежину и апетит особе. Смањена физичка активност и губитак тежине такође се сматрају симптомима депресије. Компулзија или узнемиреност доводи до тога да особа осећа кривицу или се осећа безвредном, а, заједно са другим факторима, изазива мисли о самоубиству или самоокривљивању.

Симптоми депресије могу бити довољно озбиљни да изазову осећање незадовољства или да се људи осећају бескорисно на послу, у школи или у различитим друштвеним ситуацијама [113]. Неки појединци можда не знају зашто се тако осећају, због чега пре свега, али дијагноза и потом терапија (психотерапија, когнитивно-бихевиорална, и/или терапија лековима) овде играју кључну улогу приликом изласка из депресивне епизоде или стања.

### **1.2.2. Епидемиологија**

У сарадњи са WHO-WMH (*World mental health organisation* – Светска организација менталног здравља) спроведено је истраживање у развијеним и средње развијеним центрима због процене глобалне преваленце депресије. Истраживањем је обухваћено 89 000 особа из 18 земаља. Резултати су показали да од 15% до 28% популације у развијеним земаљама има депресију, док у средње развијеним од 11% до 20%. Висока стопа депресије уочена је у Француској (око 30%), Холандији и Америци, а најмања учесталост је у Кини (12%) [115].

Подаци из студија указују на то да је депресија учесталија код појединаца женског пола [116]. Преваленца тешке депресивне епизоде код адолесцената у САД-у порасла је за 7,7% (са 8,1% на 15,8%), а међу девојчицама порасла је за 12% (са 11,4% на 23,4%) у периоду од 2009. до 2019. године. Разлика међу половима у преваленци тешке депресивне епизоде у овим земљама порасла је са 6,4% на 14,8% у истом временском распону [117].

Од круцијалног значаја су епидемиолошки подаци и многобројне социоекономски фактори који значајно утичу на стопу преваленце, лечење депресије и коморбидитета депресије са хроничним соматским болестима [118, 119].

### **1.2.3. Хамилтонова скала за процену степена депресије**

Контролисане клиничке студије објективизују клиничку процену користећи скале као основне инструменте. Скале омогућавају регистровање присуства/одсуства симптома, њихов интензитет, затим процену значајних клиничких параметара за одређене ентитете и на самом крају изражавање у виду цифара, а да се притом клиничка

процена не промени. Скале се квантификују и погодне су за статистичку обраду. На основу тога, скале за процену депресивних поремећаја веома су заступљене и корисне у клиничком раду психијатара.

Поред многих скала за процену депресивности, Хамилтонова скала (НАМ) заузима значајно место. Карактеристике ове скале су детаљније презентоване у одељку 3.3, с обзиром на то да је она саставни део методологије овог рада.

### 1.3. Хронична опструктивна болест плућа и депресија

Као што је било претходно речено, болесници са ХОБП-ом имају широк спектар коморбидитета, а најмање истражена је депресија. Не постоје прецизни подаци о преваленци депресије у ХОБП-у, јер не постоји јединствени инструмент за процену депресије, као и због разматрања различитих степена ХОБП-а предочених у бројним студијама.

Симптоми депресије јављају се још при постављању дијагнозе хроничне болести, коју прати прогресивно оштећење физичке способности и смањење квалитета живота. Нерасположење, поремећај сна, губитак апетита, замор и поремећај когнитивних способности само су неки од симптома депресије који се поклапају са многим другим хроничним обољењима. Губитак воље за животом и мисли о крају живота симптоми су депресије које треба схватити озбиљно и у складу с тим предузети хитно лечење.

Депресија се често не препознаје или се не лечи довољно код пацијената са ХОБП-ом [152–156]. Креће се од краткорочних депресивних епизода до клинички јасно изражене депресије. Неколико студија указало је на то да је две трећине пацијената са ХОБП-ом имало умерену до тешку депресију (нпр. [157–159]). У студији Мојрерове и сарадника из 2008. године, објављено је да је око једне четвртине болесника са ХОБП-ом имало депресију која није идентификована као таква [157].

Утицај депресије није сигнификантан само за оболеле, већ и њихове породице и окружење [160–163]. Депресивни пацијенти са хроничним болестима обично су „болеснији” у односу на оне који немају хроничну болест [164, 165].

Депресија у ХОБП смањује квалитет живота [166–168]. У резултатима *National Emphysema Treatment Trial* (NETT) наводи се да депресија повећава укупан број хоспитализација и морталитет код оболелих у временском интервалу од три године [169].

Лечењем егзацербација ХОБП-а, симптоми депресије се код многих пацијената спонтано повлаче. Основни принципи лечења јесу антидепресиви и психотерапија [93, 170–172]. Селективни инхибитори серотонина, као и мале дозе бензодиазепина, основа су терапије медикаментима код болесника који пате од депресије са ХОБП-ом [173–175]. Код болесника са респираторном инсуфицијенцијом саветује се избегавање седирајућих лекова [176, 177]. Психотерапија је идеална могућност лечења код хроничних болесника који већ узимају велики број лекова [178–182].

Мање од 50% болесника са депресијом буде препознато што указује на потребу за идентификацијом оболелих у примарној здравственој заштити. Једноставан и брз начин

откривања симптома депресије јесте примена адекватног упитника [183–188] о којима ће бити речи у наставку рада.

### 1.3.1. Историјат

Процењује се да од 10% до 40% болесника са соматским тегобома има и депресивни поремећај [189, 190]. Према предвиђањима СЗО и утврђеном повишеном стопом разбољевања од депресије, стручњаци указују на то да ће до 2030. године депресија бити најчешћи узрок морбидитета у свету [120, 191].

Резултати француске студије указују на то да 41% пацијената са хроничном болешћу има или тешку депресију или је, у највећем броју случајева, била неидентификована и нелечена, а у само 6% случајева затражена је психијатријска помоћ [192]. За депресију која се јавља у коморбидитету често су одговорни психолошки механизми који су у вези са пацијентовом и друштвеном перцепцијом болести [157, 193, 194], али се може односити и на етиолошку повезаност соматских и психолошких болести [195–198].

### 1.3.2. Преваленца

Преваленција депресије код оболелих од ХОБП-а је велика, и износи од 10% до 40%. Група аутора спровела је истраживање на 8387 болесника са хроничним болестима. Истраживање је показало да се депресија јавља код 26,6% болесника са ХОБП-ом, и да је већински део старији од 55 година. Студија је трајала 10 година. Контроле су рађене сваке друге године. Разматрана је појава симптома депресије након постављања дијагнозе једне од седам хроничних болести, међу којима је и ХОБП. Запажено је да након 2 године од постављања дијагнозе ХОБП-а *hazard ratio* за развој депресије био је 2,21, за карцином 3,55, а за срчане болести 1,45 [199].

Депресија је најчешће повезана са млађом животном доби, женским полом, пушењем, кашљем и кардиоваскуларним болестима. У стабилној ХОБП, преваленца депресије креће се од 10% до 42% [200]. Под посебним ризиком су болесници са тешким степеном ХОБП-а, на дуготрајној терапији кисеоником (62%), и то у кућним условима [201–203].

Код болесника са егзацербацијама, преваленца депресије је већа и износи од 19,4% до 50% оболелих [204, 205]. У неким истраживањима процењује се преваленца од 6% до 59%. Постхок (*post-hoc*) тестирањем анализирани су 64 студије које су обухватале пацијенте са тежим обликом ХОБП-а, где је преваленца депресије варијала између 37% и 71% и била већа у односу на преваленцу депресије код болесника са астмом, карциномом, срчаним болестима и болестима бубрега [206–208].

Депресивни поремећаји узрокују учесталије хоспитализације, али и повећавају морталитет код оболелих од ХОБП-а. Прекомерна употреба *beta2-agonista* и

кортикостероида као нуспојаву може имати манифестовање ових симптома. Значајан број болесника наводи иритабилност, стрес и фрустрације као узрочнике који изазивају осећај недостатка даха.

### **1.3.3. Фактори ризика за настанак депресије код пацијената са хроничном опструктивном болешћу плућа**

Бројни су фактори ризика који доприносе развоју депресије код ових болесника. Депресија се јавља код ХОБП болесника због њихове социјалне изолације, физичке онеспособљености, примене ДОТ-а, тешке диспнеје, ниског индекса телесне масе, лошег квалитета живота, присуства коморбидитета, пушења и тренутно лошег социјалног статуса [167, 209–217].

Болесници који пате од депресије и ХОБП-а неретко су корисници дувана, али је тешко утврдити у којој мери он утиче на њихову болест или пак болести. На пример, степен у коме су људи изложени дуванском диму је ствар квантитативне и квалитативне процене. Иако се квалитативне методе ослањају на податке прикупљене од појединаца који су раније конзумирали цигарете, ове методе ограничене су непознавањем питања и предрасуда. Да би се тачно одредио ниво изложености дуванском диму користе се и биолошки узорци [218, 219].

Сматра се да је све већи број пушача женског пола са дијагнозом ХОБП-а. Још увек није утврђено да ли постоји веза између пола и ове болести, те се неколицина аутора посветила истраживању овог питања. На пример, у свом истраживању из 2010. године Серхајмовој и сарадницима анализирали су ефекте пушења на функцију плућа код 955 испитаника са ХОБП-ом и без њега [220]. Пацијенти са ХОБП-ом били су подељени у две главне групе: прва са раним стадијумом и друга са напреднијим стадијумом болести. Откривено је да су, у поређењу са мушкарцима, жене имале нижи проценат ФЕВ1 и тежу ХОБП у раној фази. Студија је открила да су ефекти конзумирања цигарета на функцију плућа различити код жена у односу на мушкарце, као и то да жене имају већу вероватноћу да имају и друге болести, као на пример дијабетес и рак. Крајњи резултати студије ових аутора је да су жене у раном стадијуму болести или са малом изложеношћу дуванском диму склоније поседовању тежих симптома болести, на основу чега су закључили да је пол фактор који доприноси развоју ХОБП-а.

Претпоставља се да код болесника са ХОБП-ом диспнеја, неактивност, губитак физичке спремности воде у још већу неактивност, социјалну изолацију, страх и појаву депресије. Често се такви пацијенти осећају бескорисно, показују изразиту зависност од других, у смислу бриге за сопствено здравље и целокупни живот, губе интерес за будуће догађаје и слично.

### **1.3.4. Патофизиолошка повезаност депресије и хроничне опструктивне болести плућа**

Механизам развоја депресије у ХОБП-у је мултифакторијалан [221]. Иако се описује веза између пушења и депресије, основни механизам те повезаности није у потпуности познат [222, 223]. Код појединих пацијената пушење обезбеђује олакшање, али такође и повећава шансе за јављање депресије [224]. Пушење доводи до оксидативног стреса, вазомоторне и ендотелне дисфункције, као и повећаних концентрација прокоагулантних фактора у циркулацији. Повећан оксидативни стрес у плућима резултира инактивацијом антипротеза, оштећењем епитела дисајних путева, хиперсекрецијом мукуса, повећаним приливом неурофила и проинфламаторних медијатора (LTB<sub>4</sub>, IL6, IL8, TNF-alfa и др.) [225, 226].

Број инфламаторних ћелија повећава се у периферној крви, нарочито неутрофила и лимфоцита. Овај ефекат проузрокован је хроничном стимулацијом ћелија косне сржи медијаторима запаљења и факторима раста (GM-CSF, GCSF). Системским ефектима конзумирања цигарета може се објаснити веза између ХОБП-а и других болести, пре свега депресије. Многи аутори у својим истраживањима указују на системске ефекте хроничне инфламације и наводе да пушење има велики анксиолитички ефекат код пацијената са хроничном инфламацијом претходно објашњеном патофизиолошким механизмом (нпр. [227–231]).

Постоји све више доказа да системска инфламација доводи до депресије. интерлеукин-6 (ИЛ-6) има посебно важну улогу код људи. ИЛ-6 је повећан у спутуму, издахнутом ваздуху и плазми болесника са ХОБП-ом, највише израженог током егзацербације. Концентрација ИЛ-6 директно је повезана са повећаним нивоом Ц-реактивног протеина (ЦРП), а главни је и стимулатор ослобађања ЦРП из јетре. За разлику од других цитокина, ИЛ-6 је стабилан у циркулацији и сматра се заслужним и за додатне системске ефекте хроничне болести. Доказано је да доприноси оштећењу функција ендотелних ћелија, и настанку инсулинске резистенције, остеопорозе и депресије код оболелих од ХОБП-а [232–236].

### **1.3.5. Процена депресије у хроничној опструктивној болести плућа**

Поремећаји расположења имају велики коморбидитетни потенцијал, више од других психичких или телесних болести. Из тих разлога, све више пажње усмерено је на скрининг програме у примарној здравственој заштити, иако до сада у нашој земљи није развијен „скрининг”, дијагностички инструмент за процену депресије у ХОБП. Најчешће се користе инструменти као што су Бекова скала за процену депресивности и Хамилтонова скала за процену депресивности (нпр. [237–240]). У овом истраживању коришћена је Хамилтонова скала као дијагностички инструмент за процену степена депресије.

Према ГОЛД смерницама из 2018. године, препорука је да сваком новооткривеном болеснику треба узети детаљну медицинску анамнезу, укључујући и процену депресије [101].

Препоруке СЗО из 2017. године истичу значај да се свим пацијентима преко 18 година у примарној здравственој заштити ради скрининг на процену депресије. То укључује све хроничне болеснике [102].

Постоје различите препреке приликом откривања депресије код болесника који пате од хронично опструктивне болести плућа како са аспекта болесника, тако и лекара. Најчешћа баријера код пацијената је „стигма” која постоји о менталним болестима, опирање откривању симптома и мањак знања о болестима. Лекари све више истичу значај едукативних саветовалишта сматрајући да ће кроз едукације приближити пацијентима значај превентивних прегледа и тако смањити степен обољевања од менталних поремећаја [102, 118].

#### **1.4. Квалитет живота у хроничној опструктивној болести плућа и депресији**

Квалитет живота проучава се у оквиру различитих научних области и зависи од перцепције људи [241, 242]. Истраживања о квалитету живота људи почела су да се развијају после Другог светског рата, првобитно у САД-у, где је финансијско стање појединца била једна од главних компонената животног задовољства [241, 243–245]. Са друге стране, током 60-их година прошлог века, истраживања су показала да су за квалитет живота битни субјективни осећаји задовољства и среће [244–246]. Стога, изводи се закључак да је квалитет живота сума субјективног осећаја задовољства животом и других околности као што су услови живота, финансијско стање, личне вредности, лични напредак и томе слично [247–250]. Квалитет живота је, дакле, збир низа фактора субјективних и објективних аспеката живота појединца [249, 251–254].

##### **1.4.1. Дефиниција квалитета живота**

Када говоримо о дефиницији квалитета живота која се доводи у везу са здрављем, постоји велики број формулација насталих као последица схватања да је здравље један од најважнијих предуслова доброг квалитета живота. СЗО указује на то да није важно само трајање живота него и његов квалитет. О повезаности квалитета живота и здравља, група експерата СЗО даје дефиницију живота која се сматра најобухватнијом:

„Квалитет живота се дефинише као перцепција појединаца о сопственом положају у животу у контексту културе и система вредности у којима живе, као и према својим циљевима, очекивањима, стандардима и интересовањима” [255].

Осим тога, СЗО дефинише здравље не само као одсуство болести већ као потпуно физичко, психичко и социјално благостање. Такође, СЗО установљује шест елемената који чине квалитет живота:

1. физички домен,
2. психолошки домен,
3. ниво независности,
4. друштвени односи,
5. окружење и
6. духовност (религија, лична уверења).

На основу тога, утврђено је да је квалитет живота когнитивни процес који идентификује ментално здравље, перципирано здравље, физичку и социјалну функцију [255].

Методe испитивања квалитета живота су различите. За ову врсту испитивања користе се неки од упитника за процену квалитета живота, јер су управо упитници инструменти за мерење његовог квалитета [256–258]. Наиме, крајем XIX века, описани су први резултати истраживања која су спроведена у области психијатрије помоћу мерних скала и то Терстонове [259] и Ликертове [260], Од тада је појам квалитета живота довођен у везу са здрављем (*Health Related Quality of life – HRQoL*) настао као последица тврдње да је здравље најважнији предуслов доброг квалитета живота.

У условима рутинске праксе, све се учесталије користи приступ којим се дефинише квалитет живота помоћу болесникове процене у четири области:

- физичка и професионална способност,
- психичко стање,
- друштвене активности, и
- соматске тегобе.

У нашој земљи одржано је више научних скупова у организацији Српске академије наука и уметности (САНУ) о дефинисању и евалуацији квалитета живота оболелих од инфламаторних болести. О значају ове теме говори и податак да стручна заједница активно указује на то да је за утврђивање здравственог стања оболелих неопходно спровођење уобичајених клиничких мерења, као и мерење квалитета живота у односу на здравље [261–265]. У овом случају болесник сам себе надзире, а поређење се врши у односу на очекиване способности болесника.

#### **1.4.2. Инструменти процене квалитета живота**

Важно је добити комплетни здравствени статус оболелих, јер болесници са истим соматским тегобама често немају исте субјективне тегобе до којих болест доводи, а који су важни за болеснике у њиховом свакодневном функционисању [266–268]. Из тих разлога, неопходно је да се поред уобичајених клиничких мерења спроводи и мерење квалитета живота које је у вези са здрављем. Мерење квалитета живота не треба бити усредсређено искључиво на оболели орган или систем органа већ треба обухватити и

физичке, социјалне и емотивне поремећаје које оболели доживљавају као последицу примарне болести са којима се суочавају.

Досадашња истраживања показала су да се правилном проценом квалитета живота постиже олакшани избор приоритета приликом планирања терапијских процедура, бржа и квалитетнија комуникација лекара и пацијената, као и једноставније уочавање потенцијалних проблема пацијената. То је уједно и најпрецизнији начин да се открију мере праћења промена током лечења, квалитет саме неге која је пружена пацијентима, те и колико су реална очекивања пацијената од лечења, као и сам исход целокупног лечења [269].

Последњих година развијен је велики број упитника који представљају инструменте за мерење квалитета живота [270–276]. Према структури, они се деле на опште (генеричке) и специфичне (упитници специфични за одређено обољење). Који ће инструмент током студијског програма бити употребљен одређује лекар у складу са клиничким проблемом и мерним карактеристикама инструмента.

### **1.4.3. Општи (генерички) и специфични упитници за процену квалитета живота**

Општи или генерички инструменти за мерење квалитета живота изражавају мере оштећења здравља, искључиво са становишта болесника. Они имају већу обухватност у односу на упитнике специфичне за обољење, јер омогућавају поређење не само оболелих од исте болести већ и различитих популација болесника. Такође поседује мању сензитивност и специфичност за обољење које се испитује у поређењу са специфичним упитницима. Упитници специјализовани за обољење пружају већу сензитивност и специфичност, јер су усмерени на одређено обољење. Једино ограничење је то што искључују могућност поређења квалитета живота између различитих популација болесника.

Добар упитник треба да садржи следеће карактеристике: да је поуздан, осетљив према клинички значајним променама здравља, да је поновљив, једноставан и лако разумљив. Најважније је да буде валидан и поуздан, као и да објективно мери квалитет живота.

У истраживањима се користе три начина попуњавања упитника:

1. Лично (самостално) попуњавање упитника, где испитаник писаним путем даје одговоре на питања, без временског ограничења,
2. Лично попуњавање упитника под надзором испитивача,
3. Попуњавање упитника уз помоћ испитивача, а на основу одговора болесника.

#### **1.4.4. Општи (генерички) упитници за процену квалитета живота код оболелих од хроничне опструктивне болести плућа и депресије**

Од великог значаја у процени квалитета живота оболелог од ХОБП-а и депресије јесте избор врсте упитника који ће бити коришћен у испитивању. Потребно је да упитник поседује одређену специфичност обољења и да објективно мери квалитет живота оболелог.

У досадашњим истраживањима коришћени су различити упитници:

- *Short-form 36* упитник (SF-36) – кратка форма упитника,
- *Nottingham Health Profile* (NHP) упитник – нотингемски здравствени профил,
- *Psychological General Wellbeing Index* (PGWI) – општи психолошки индекс,
- *Physical Activity Score* (PAS) – оцена физичке активности,
- *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* – Минесота упитник за живот са срчаном инсуфицијенцијом,
- *Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire* (Q-LES-Q) – Упитник о квалитету живота и задовољства животом.

У овом истраживању коришћен је један од најпоузданијих упитника, односно Q-LES-Q-SF (Упитник о квалитету живота и животног задовољства), који врло реално осликава квалитет живота и има одличну корелацију и са физичким и са психичким могућностима оболелог нпр. [277, 278].

#### **1.4.5. Q-LES-Q – Упитник за мерење квалитета живота и задовољства животом**

Q-LES-Q је упитник за мерење општег квалитета живота. Упитник представља психометријски исправни, ефикасни пут мерења и омогућава упоређивање квалитета живота код различитих болести и популација. Развијен је у САД-у крајем 80-их година прошлог века као део студије медицинских исхода (MOS – *Medical Outcomes Study*), лонгитудиналног истраживања самопроцене здравственог стања пацијената са различитим хроничним стањима [279, 280]. Упитник о квалитету живота и задовољству садржи области попут стања физичког здравља, стања духа, рада/посла, активности код куће, активности у слободном времену и друштвених односа [281–283]. С обзиром на то да је овај инструмент коришћен у раду, његове детаљне карактеристике презентоване су у одељку 3.3.

#### **1.4.6. Мерење квалитета живота**

Емоционалне промене, попут депресије, код пацијената са ХОБП-ом највећим делом настају услед високог степена озбиљности болести. Овај степен болести повезан је са физичким инвалидитетом, али и смањеним квалитетом живота и учесталијим

коришћењем здравствених услуга. Поред тога, присуство депресије погоршава клиничке симптоме код пацијената и на краткорочном и на дугорочном плану [284–286]. Због сложености ХОБП-а и њених вишеструких компонената, поред хроничности са којом се јавља, лечење је неопходно за оздрављење али и за побољшање квалитета живота. Првенствено, лечење је највећим делом засновано на искорењивању пушења као главног узрока болести, што се сматра најефикаснијом мером за спречавање напредовања ове болести као и за њен нестанак [287, 288]. Удружен са депресијом, пацијенти са ХОБП-ом подлежу и терапији лековима заснованој углавном на антидепресивима [159, 221, 289].

Постоји одређени број истраживања у којима је разматран квалитет живота оболелих од хроничне инфламације плућа пре лечења лековима и након тога (нпр. антидепресивима: нпр. [290]). Како је ХОБП врло распрострањено обољење савременог доба, испитивање квалитета живота код ових пацијената важно је не само за оболеле већ и за лекаре. Од посебног је значаја за фондове финансирања и планирања здравствене заштите (нпр. [291]).

#### **1.4.6.1. Мерење квалитета живота – пре и после употребе антидепресива**

Према истраживању Јоханесу и Конолију из 2011. године, пацијенти са ХОБП-ом неретко избегавају узимање антидепресива због различитих предрасуда. То укључује стигму везану за депресију и уверење да она изазива зависност. Оно што се сматра важним јесте чињеница да здравствени радници треба да буду едуковани о томе како да правилно дијагностикују и лече депресију код пацијената са ХОБП-ом [292]. У поређењу са другим терапијама лековима, антидепресиви су показали већу безбедност и ефикасност када се користе за лечење депресије код пацијената са ХОБП-ом [292]. Ови аутори у свом раду наводе да је спроведено неколико студија о употреби антидепресива код пацијентата са нареченом болешћу [292]. Студије су показале да је квалитет живота пацијената са ХОБП-ом са коморбидитетом депресије побољшан након 6 и након 12 недеља [293, 294].

У студији Јелић и сарадника, која је објављена 2023. године [93], аутори су испитивали ефекте терапије антидепресивима код пацијената са ХОБП-ом и депресивним поремећајем у односу на нивое те болести. Терапија антидепресивима трајала је 8 недеља, а резултати су показали значајно побољшање квалитета живота код пацијената након примене антидепресива, које је измерено помоћу НАМ-D скале [93].

Иако истраживања о ефикасности антидепресива за лечење депресије код пацијената са ХОБП-ом нису толико распрострањена, постојећа истраживања указују на то да терапија антидепресивима може утицати на побољшање квалитета живота код ових пацијената. Налази из предочене литературе у великој мери ограничени су методолошким недостацима, као што су мала количина узорка и његова хетерогеност, варијације у дијагностичким инструментима које се користе за мерење и праћење лечења депресије и слично. Свакако, прикладност коришћења антидепресива за лечење депресије код пацијената са ХОБП-ом захтева даља и подробнија истраживања.

#### 1.4.7. Импликације у будућности

На основу прегледа литературе, сматра се да процена квалитета живота треба постати саставни део практичног, клиничког и научноистраживачког рада лекара различитих специјалности уколико је циљ побољшање ефикасности и квалитета лечења оболелих,. Велико је интересовање за развој индивидуалних тестова који мере квалитет живота оболелих од хроничних болести и депресије. Сматра се да је квалитет живота јединствен за сваку индивидуу, те се не могу адекватно примењивати стандардни тестови који захтевају избор понуђених одговора. Коришћење индивидуалних тестова у клиничком раду има непроцењиву вредност, али је у истраживањима лимитирано због оцењивања и сумирања резултата. Због тога, бројна питања о употреби општих и специфичних упитника у клиничком раду за квалитет живота оболелог остала су без адекватног одговора. На ово питање одговор ће дати еволуција постојећих тестова у даљим истраживањима уз одговарајућу психометријску процену утицаја на саму личност оболелог и његовог здравственог стања током времена.

## **2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ**

### **2.1. Циљеви истраживања**

1. Утврдити корелацију нивоа депресивности и степена тежине хроничне опструктивне болести плућа,
2. Утврдити корелацију степена тежине хроничне опструктивне болести плућа и квалитета живота код пацијената са хроничном опструктивном болешћу плућа и депресивним поремећајем,
3. Утврдити да ли терапија антидепресивима код пацијената са хроничном опструктивном болешћу плућа којима је дијагностикован депресивни поремећај доводи до смањења симптома депресије и побољшања квалитета живота,
4. Утврдити да ли постоје разлике у исходу лечења антидепресивима код болесника код којих је дијагностикован депресивни поремећај и хронична опструктивна болест плућа у односу на степен тежине хроничне опструктивне болести плућа,
5. Утврдити да ли постоје разлике у исходу лечења антидепресивима код болесника код којих је дијагностикован депресивни поремећај и хронична опструктивна болест плућа у односу на квалитет живота.

### **2.2. Хипотезе истраживања**

1. Постоји позитивна корелација нивоа депресивности и степена тежине хроничне опструктивне болести плућа,
2. Постоји позитивна корелација тежине хроничне опструктивне болести плућа и квалитета живота код пацијената са хроничном опструктивном болешћу плућа и депресивним поремећајем,
3. Терапија антидепресивима код пацијената са хроничном опструктивном болешћу плућа којима је дијагностикован депресивни поремећај доводи до смањења симптома депресије,
4. Терапија антидепресивима код пацијената са хроничном опструктивном болешћу плућа и депресивним поремећајем доводи до побољшања квалитета живота,
5. Постоји значајна разлика у исходу лечења антидепресивима код болесника са хроничном опструктивном болешћу плућа и коморбидитетом депресије у односу на степен тежине хроничне опструктивне болести плућа.

### 3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

У погледу врсте студије, у питању је проспективно-кохортна студија.

#### 3.1. Популација која се истражује

Ово истраживање представља ретроспективно-проспективну студију која укључује пацијенте примарне здравствене заштите лечене од ХОБП-а са коморбидитетом депресије.

Студијску популацију чини 120 испитаника изабраних између оних којима је постављена дијагноза ХОБП-а према критеријумима МКБ-10, а да претходно нису лечени од депресије. Пацијенти који се лече од ХОБП-а груписани су у три категорије у односу на степен тежине болести на основу постбронходилататорне вредности форсираног експиријумског капацитета плућа (ФЕВ1) и распоређени у односу на скалу за процену диспнеје (mMRC) на степене 1, 2, 3 [78].

1. Прву групу испитаника чине пацијенти са ХОБП-ом благог степена (степен 1),
2. Другу групу испитаника чине пацијенти са средње тешким обликом ХОБП-а (степен 2),
3. Трећу групу испитаника чине пацијенти са тешким и веома тешким обликом ХОБП-а (степен 3).

Испитаници све три групе, којима је постављена дијагноза ХОБП-а према критеријумима МКБ-10, а нису претходно лечени од депресије током прегледа, попунили су упитник за процену симптома депресије (PHQ-9 – скрининг тест, ближе објашњен у одељку 3.3), на основу чега се врши категоризација у две групе:

1. нормално расположење (укупан резултат од 0 до 4 на скали за процену симптома депресије) чине пацијенти прве групе,
2. а другу групу чине пацијенти са различитим степеном симптома депресије (резултат од 5 и више).

Пацијенти друге групе поново су били подвргнути клиничко-психијатријском испитивању, а затим је ординирана терапија SSRIс антидепресивима, у складу са важећим смерницама, у дужини од 8 недеља. Након 8 недеља, пацијенте је посетио психијатар који је поново процењивао њихов психолошки статус, ниво депресије (HAM-D) и квалитет живота и животног задовољства (Q-LES-Q-SF).

Студију је одобрио Етички одбор Дома здравља у Крагујевцу, у Републици Србији (број: 01-542/2, 2016). Дијагнозу депресије поставио је психијатар у установама примарне здравствене заштите у складу са званичним препорукама за дијагнозу и лечење депресивног поремећаја. У циљу процене интензитета симптома депресије коришћена је Хамилтонова скала за испитивање степена депресије (HAM-D). Терапију антидепресивима прописивао је психијатар у установама примарне здравствене заштите

у складу са водичима добре клиничке праксе и сопственом клиничком праксом. Хетероанамнестички подаци, главне тегобе, садашња болест, лична и породична историја болести узети су од свих учесника истраживања.

### 3.2. Узорковање

Студија је спроведена на 120 пацијената примарне здравствене заштите којима је постављена дијагноза ХОБП-а и депресивног поремећаја. Испитаници који су припадали овој студијској популацији били су пацијенти оба пола, оболели од ХОБП-а лечени у примарној здравственој заштити. У студију су укључени сви пацијенти који испуњавају критеријуме за испитивање, и то:

1. Дијагноза ХОБП-а,
2. Дијагноза депресије,
3. Година старости (од 18 до 65 година).

Критеријуми за искључивање:

1. Испитаници млађи од 18 година,
2. Постојање паралелних неуропсихијатријских ентитета према критеријумима МКБ-10 (епилепсија, деменција, аутизам),
3. Терапија антиинфламаторним/имуносупресивним лековима.

### 3.3. Инструменти психијатријске процене

1. PHQ (*Patient Health Questionnaire*) 9 – Упитник о здрављу пацијената, скрининг тест за процену депресивног поремећаја [295, 296]. PHQ је упитник самопроцене пацијената, који је изведен из PRIME MD (*Primary Care Evaluation of Mental Disorders*). Користи се за евалуацију учесталијих психијатријских поремећаја на нивоу примарне здравствене заштите. PHQ-9 је скраћена верзија PHQ и односи се само на пацијенте са депресивним поремећајем јер мери 9 критеријума потребних за постављање дијагнозе депресивног поремећаја. PHQ-9 је превело Министарство здравља Републике Србије [297], и у овом раду је коришћен као скрининг тест, односно за евалуацију симптома депресивног поремећаја код пацијената. С тим у вези, као узорак у овом истраживању узети су у обзир само пацијенти са депресивним поремећајем, односно 100%.

2. Хамилтонова скала (HAM-D) [298] сматра се веома поузданом и валидном, а такође и највише коришћеном скалом у истраживањима. Ова скала једна је од најпознатијих и највише употребљаваних за процену степена депресивности (нпр. [299–301]). Састоји се од 17 питања са могућношћу рангирања одговора на четворостепеној скали од 0 до 3, при чему више вредности на понуђеној скали подразумевају присуство интензивније изражених депресивних симптома. Укупни резултат рачуна се једноставним сабирањем свих одговора, а свеукупне вредности крећу се од 0 до 63. Скала се широко примењује у истраживањима и у свакодневном раду са пацијентима који пате

од депресије. Такође се може примењивати код психијатријских, непсихијатријских болесника, али и здраве популације.

3. Упитник за испитивање квалитета живота и животног задовољства, кратка форма (Q-LES-Q-SF) [282]. Упитник Q-LES-Q конструисан је са намером да измери 93 ставке, а Q-LES-Q-SF је конструисан да измери 14 ставке којима се процењује задовољство физичким здрављем, социјалним односима, способношћу за функционисање у свакодневном животу, физичком покретљивошћу, расположењем, породичним односима, сексуалним нагоном и интересовањем, способношћу за бављење хобијима, послом, слободним и кућним активностима, економским статусом, животном/стамбеном ситуацијом, визијом и општим добром. Свака од 14 ставки оцењена је на скали од 1 до 5 поена, која показује степен уживања или задовољства у току протекле недеље. Израчунава се укупна оцена свих 14 ставки (у распону од 14 до 70) и изражава се у процентима (од 1 до 100) од максималне укупне оцене. Минимална вредност резултата је 0, а максимална 100, већа вредност значи бољи квалитет живота. Виши резултати Q-LES-Q-SF на скали указују на веће задовољство. Инструмент такође укључује две додатне ставке, које нису обухваћене укупном оценом [278, 302], а оне мере задовољство лековима и свеукупно задовољство животом. Како је француска верзија Q-LES-Q-SF дала валидне и поуздане клиничке процене здравственог стања, она је коришћена и у нашој студији. Поузданост упитника Q-LES-Q-SF, тј. поузданост скала изведених група обележја упитника Q-LES-Q-SF тестирана је помоћу Кронбахове (*Cronbachov*) анализе, чиме је потврђена интерна конзистентност питања и поузданост мерног инструмента [303–305]. Овај упитник показао је велику поузданост и у нашој средини, и то не само код хроничних обољења. Све је више студија које се спроводе у клиничким центрима у Србији, указујући тако на актуелност ове теме у нашој земљи [278, 304].

### 3.4. Снага студије и величина узорка

Прорачун величине узорка заснован је на претпоставци да ће између болесника са најлакшим и најтежим обликом ХОБП-а, а који истовремено имају и симптоме депресије, постојати значајна статистичка разлика у укупним резултатима Хамилтонове скале, и то  $18\pm 8$  (што одговара средње тешкој депресији) наспрам  $24\pm 10$  бодова између помнутих група (што одговара тешкој депресији). Предочена разлика резултата заснована је на досадашњим искуствима процене нареченом скалом тежине депресије и хипотезом да између група постоји квалитативна разлика, која укључује макар једну категорију, у тежини симптома депресије.

Применом наведених параметара и употребом одговарајућег рачунарског програма, за Т-тест два независна узорка, уз алфа 0,05 и снагу студије 0,8, за однос испитаника у групама 1:1 израчунат је најмањи број који укључује по 37 испитаника у свакој од група. Имајући у виду да структура студије предвиђа три групе, утврђен је најмањи број од по 40 болесника у свакој од њих, односно 120 испитаника за укупну студијску популацију.

### 3.5. Варијабле

Варијабле су добијене на основу увида у медицинску документацију (здравствени картон, специјалистички налази физикалног прегледа и доступни тестови плућних функција), као и попуњавањем Хамилтонове скале и Q-LES-Q-SF упитника. Код пацијената оболелих од ХОБП-а узети су у обзир подаци који су релевантни за истраживање (социодемографски, подаци о садашњој болести и лечењу, подаци о личној и породичној анамнези и досадашњој терапији). Свим испитаницима из групе оболелих од ХОБП-а урађене су психијатријске процене и процене скалама.

Независне варијабле: демографске карактеристике пацијената (старост и пол), здравствене тегобе, физичка активност, задовољство сопственим изгледом, животом, социјални живот.

Зависне варијабле: субјективни осећај испитаника (осећање празнине, нерасположење, осећање безнадежности, нервоза, раздражљивост, напетост, песимистички став о будућности, проблеми са спавањем, умор, замарање и смањење енергије, интересовање за послове и догађаје, размишљање о себи, концентрација, суицидалне идеје).

### 3.6. Статистичка обрада података

Анализа података извршена је коришћењем статистичког програма SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences* односно *Statistical Product and Service Solutions*), верзија 20.

Квалитативни подаци изражени су бројем и процентом (категоричке променљиве), док су параметарски подаци изражени као средња вредност  $\pm$  сд. Значајност разлике у вредностима континуалних варијабли између група тестирана је студентовим т-тестом ( $t$ ).

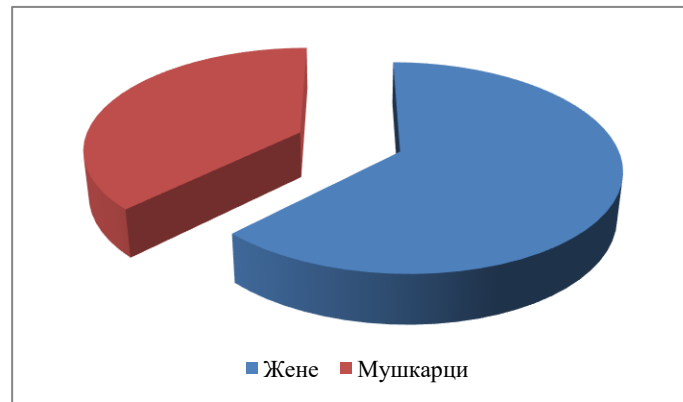
За процену предикције интензитета депресије коришћена је линеарна логистичка/бинарна логистичка регресија. Ниво квалитета живота (укупног и у доменама) приказан је табеларно, дескриптивним статистичким параметрима (аритметичка средина, сд, коефицијент варијације) у категоријама посматраних обележја, паралелно са приказом учесталости. У свим тестовима статистичка значајност одређена је вредношћу  $p < 0,05$ .

## 4. РЕЗУЛТАТИ

### 4.1. Опште карактеристике узорка

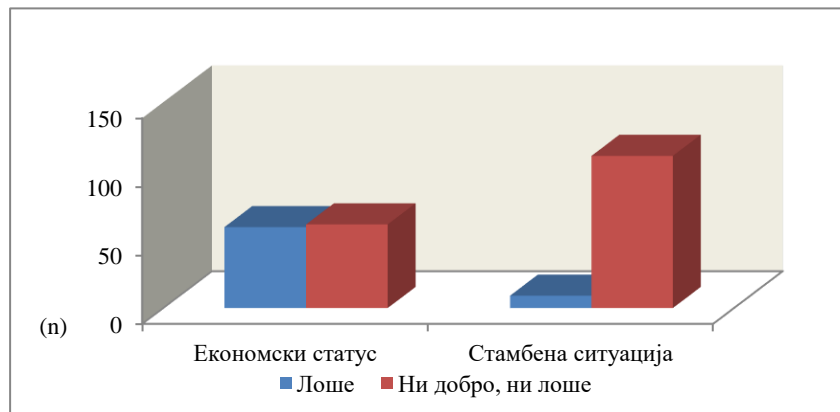
У истраживању је учествовало 120 особа и то 75 (62,5%) особа женског и 45 (37,5%) особа мушког пола (Графикон 4.1). Просечна старост испитаника износи  $48,71 \pm 7,49$  година. Анализа по полу показује да су особе мушког пола у просеку 2,5 године старије од особа женског пола,  $50,11 \pm 7,88$  наспрам  $47,87 \pm 7,16$  година, што не представља статистички значајну разлику ( $t=-1,6$ ,  $df=118$ ,  $p>0,05$ ).

Графикон 4.1. Однос испитаника по полу



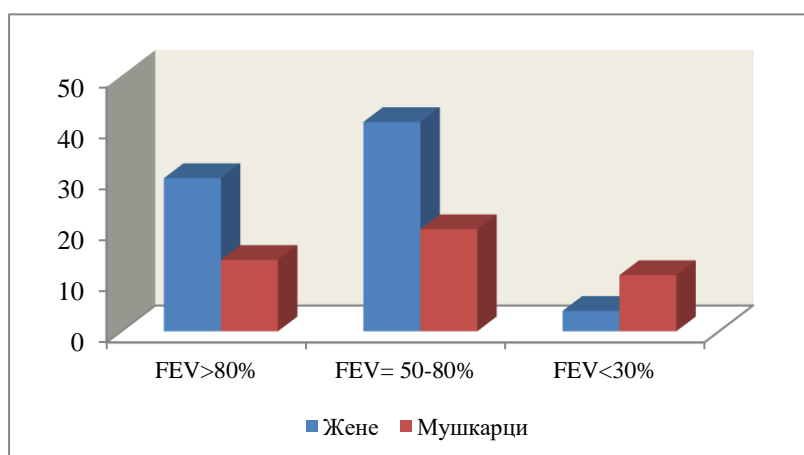
Највећи број испитаника стамбену ситуацију процењује као просечну (ни добро ни лоше), док економски статус сви испитаници оцењују као лош, односно врло лош (Графикон 4.2).

Графикон 4.2. Економски статус и материјална ситуација



Анализа форсираног експиријумског волумена показује да највећи број испитаника има опструкцију благог степена, њих 61 (50,8%), опструкцију средње тешког степена има 44 (36,7%), док 12 (12,5%) испитаника има опструкцију тешког степена. Забележена је статистички значајна разлика у степену плућне опструкције у односу на пол ( $\chi^2=9,4$ ,  $df=2$ ,  $p<0,05$ ). Наиме, ниже вредности ФЕВ1 бележе се у мушкој популацији (Графикон 4.3).

**Графикон 4.3. Тежина плућне опструкције према полу**



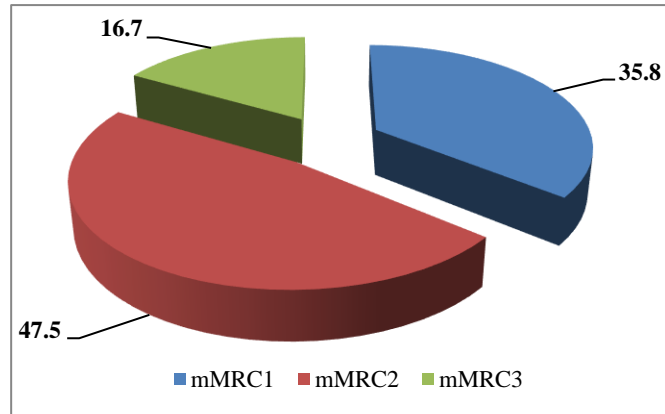
Вредност ФЕВ1 опада са старошћу испитаника ( $F=52,5$ ,  $df=2$ ,  $p<0,01$ ). *Post Hoc* тестирањем показано је да постоји статистички значајна разлика у старости испитаника и степена опструкције унутар анализираних група. Наиме, испитаници који имају благу опструкцију, у просеку су 9 година млађи у односу на испитанике са средње тешком опструкцијом ( $p<0,05$ ). Истовремено, испитаници са средње тешком опструкцијом у просеку су 5 година млађи у односу на испитанике са тешком опструкцијом ( $p<0,01$ ), (Табела 4.1).

**Табела 4.1. Просечна старост испитаника у односу на степен опструкције (ФЕВ1)**

ФЕВ1	АС	сд.	мин.	макс.	p
>80%	42,32	5,75	34	58	
50-80%	51,39	5,4	40	62	<0,01
<30%	56,53	4,97	42	62	

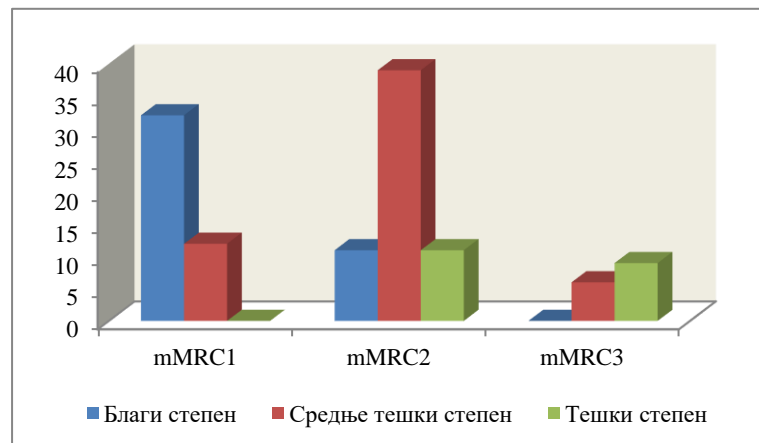
Највећи број испитаника, готово половина њих (n=57, 47,5%), има диспнеју средње тешког степена, трећина (n=43, 35,8%) благог степена, а сваки шести испитаник има диспнеју тешког степена (n=20, 16,7%) (Графикон 4.4).

**Графикон 4.4. Тежина диспнеје (mMRC скала)**



Постоји јака позитивна корелација између степена опструкције и тежине диспнеје ( $r_0=0,65$ ,  $n=120$ ,  $p<0,01$ ). Испитаници који имају благу опструкцију најчешће имају и диспнеју благог степена. Истовремено, код испитаника са умереном опструкцијом заступљеност диспнеје благог и диспнеје тешког степена била је подједнака. Испитаници са врло тешком опструкцијом најчешће имају и тешку диспнеју (Графикон 4.5).

**Графикон 4.5. Плућна опструкција и степен диспнеје (mMRC скала)**



#### **4.2. Квалитет живота и животна задовољство испитаника са ХОБП-ом и нелеченим депресивним поремећајем**

Највећи број испитаника пре почетка терапије антидепресивима квалитет живота оцењује као лош и/или врло лош. Тако, 2/3 испитаника сматра да им је физичко стање лоше, а такође и радна способност и социјална интеракција. Истовремено, способност за обављање кућних послова сваки други, а расположење сваки десети тестирани процењује као просечно (ни добро ни лоше). Свеукупни осећај благостања, способности за рад/хоби и сексуални нагон су врло лоши, односно лоши код готово свих испитаника. Породичне односе сваки десети испитаник оцењује као врло лоше, а као лоше оцењене су слободне активности и функционисање у свакодневном животу код највећег броја испитаника са ХОБП-ом и нелеченим коморбидитетом депресивног поремећаја (Табела 4.2).

**Табела 4.2. Квалитет живота и животно задовољство испитаника пре почетка терапије антидепресивима**

Променљиве	Врло лоше n (%)	Лоше n (%)	Ни добро ни лоше n (%)	Добро n (%)
Физичко стање	12 (10)	79 (65,8)	26 (21,7)	3 (2,5)
Расположење	80 (66,7)	29 (24,2)	7 (5,8)	4 (3,3)
Радна способност	19 (15,8)	79 (65,8)	17 (14,2)	5 (4,2)
Кућни послови	4 (3,3)	57 (47,5)	51 (42,5)	8 (6,7)
Социјална интеракција	9 (7,5)	77 (64,2)	23 (19,2)	11 (9,2)
Породични односи	13 (10,8)	95 (79,2)	11 (9,2)	1 (0,8)
Слободне активности	2 (1,7)	98 (81,7)	18 (15)	2 (1,7)
Свакодневни живот	2 (1,7)	94 (78,3)	22 (18,3)	2 (1,7)
Сексуални нагон/интерес	11 (9,2)	103 (85,8)	6 (5)	/
Способности за рад/хоби	115 (95,8)	/	5 (4,2)	/
Свеукупни осећај благостања	118 (98,3)	/	2 (1,7)	/

Испитивање квалитета живота пре почетка терапије антидепресивима слично је код особа мушког и женског пола. Наиме, жене своје физичко стање процењују као нешто боље у поређењу са мушкарцима. Слична је ситуација и са слободним активностима, које као лоше оцењује 86,7% мушкараца и 78,7% жена. Способност функционисања у свакодневном животу, сексуални нагон, способности за рад/хоби, као и свеукупни осећај благостања готово да су идентични код мушкараца и жена. Своје расположење као врло лоше оцењује 60% особа мушког пола и 70,7% особа женског пола. Жене социјалну интеракцију најчешће оцењују као лошу, а мушкарци као просечну (ни добра ни лоша). Дупло већи проценат мушкараца породичне односе оцењује као врло

лоше у односу на жене. Све поменуте разлике нису на нивоу статистичке значајности ( $p > 0,05$ ).

Статистички значајна разлика међу половима забележена је у оцени могућности обављања кућних послова ( $p < 0,05$ ) и то тако да мушкарци лошије процењују своје могућности. Тако,  $2/3$  мушкараца и  $1/3$  жена могућност обављања кућних послова оцењује као лоше. Истовремено, сваки пети мушкарац и свака друга жена нису ни способни ни неспособни (ни добри ни лоши) у обављању поменутог (Табела 4.3).

**Табела 4.3. Квалитет живота испитаника и животно задовољство пре започињања терапије антидепресивима према полу**

Променљиве	Мушкарци				Жене				p
	Врло лоше n (%)	Лоше n (%)	Ни добро ни лоше n (%)	Добро n (%)	Врло лоше n (%)	Лоше n (%)	Ни добро ни лоше n (%)	Добро n (%)	
Физичко стање	6 (13,3)	31 (68,9)	8 (17,8)	/	6 (8)	48 (64)	18 (24)	3 (4)	>0,05
Расположење	27 (60)	13 (28,9)	3 (6,7)	2 (4,4)	53 (70,7)	16 (21,3)	4 (5,3)	2 (2,7)	>0,05
Радна способност	7 (15,6)	28 (62,2)	9 (20)	1 (2,2)	12 (16)	51 (68)	8 (10,7)	4 (5,3)	>0,05
Кућни послови*	1 (2,2)	29 (64,4)	10 (22,2)	5 (11,1)	3 (4)	28 (37,3)	41 (54,7)	3 (4)	<0,05*
Социјална интеракција	3 (4)	28 (37,3)	41 (54,7)	3 (4)	5 (6,7)	48 (64)	14 (18,7)	8 (10,7)	>0,05
Породични односи	7 (15,6)	34 (75,6)	/	4 (8,9)	6 (8)	61 (81,3)	7 (9,3)	1 (1,3)	>0,05
Слободне активности	1 (2,2)	39 (86,7)	5 (11,1)	/	1 (1,3)	59 (78,7)	13 (17,3)	2 (2,7)	>0,05
Свакодневни живот	/	35 (77,8)	9 (20)	1 (2,2)	2 (2,7)	59 (78,7)	13 (17,3)	1 (1,3)	>0,05
Сексуални нагон/интерес	3 (6,7)	64 (85,3)	3 (4)	/	8 (10,7)	64 (85,3)	3 (4)	/	>0,05
Способност за рад/хоби	/	44 (94,8)	1 (2,2)	/	/	71 (94,7)	4 (5,3)	/	>0,05
Свеукупни осећај благостања	/	44 (94,8)	1 (2,2)	/	/	74 (98,7)	1 (1,3)	/	>0,05

Иако је сваки други испитаник који је оболео од хроничне опструктивне болести плућа благог степена (ФЕВ1>80%) имао и нелечени депресивни поремећај, оценио је као лоше своје физичко стање, радну способност, социјалну интеракцију и породичне односе, али и способност обављања кућних послова. Истовремено, 2/3 испитаника процењује као лоше функционисање у свакодневном животу, слободне активности и сексуални нагон. Сваки десети испитаник сматра да му је расположење задовољавајуће (добро). 9 од 10 испитаника своје способности за рад/хоби оцењује као лоше. Са изузетком једног, сви остали испитаници свеукупни осећај благостања оцењују као лош (Табела 4.4).

**Табела 4.4. Квалитет живота и животно задовољство код испитаника са ХОБП-ом благог степена (ФЕВ1>80%) пре почетка терапије антидепресивима**

Променљиве	Врло лоше n (%)	Лоше n (%)	Ни добро ни лоше n (%)	Добро n (%)	p
Физичко стање	/	20 (45,5)	21 (47,7)	3 (6,8)	<0,01
Расположење	24 (54,5)	9 (20,5)	7 (15,9)	4 (9,1)	<0,01
Радна способност	2 (4,5)	24 (54,5)	13 (29,5)	5 (11,4)	<0,01
Кућни послови	/	15 (34,1)	22 (50)	7 (15,9)	<0,01
Социјална интеракција	2 (4,5)	23 (52,3)	10 (22,7)	9 (20,5)	<0,01
Породични односи	/	3 (6,8)	30 (68,2)	10 (22,7)	<0,01
Слободне активности	/	33 (75)	10 (22,7)	1 (2,3)	<0,01
Свакодневни живот	/	33 (75)	10 (22,7)	1 (2,3)	<0,01
Сексуални нагон/интерес	4 (9,1)	35 (79,5)	5 (11,4)	/	<0,01
Способности за рад/хоби	/	40 (90,9)	4 (9,1)	/	<0,01
Свеукупни осећај благостања	/	43 (97,7)	1 (2,3)	/	<0,01

Испитаници са хроничном опструктивном болешћу плућа средње тешког степена (ФЕВ од 30% до 50%) и нелеченим депресивним поремећајем, своје психичко стање, али и радну способност, интеракцију са другим људима и свеукупни осећај благостања, најчешће процењују као лоше (Табела 4.5).

**Табела 4.5. Квалитет живота и животно задовољство код испитаника са ХОБП-ом средње тешког степена (ФЕВ1 од 30% до 50%) пре почетка терапије антидепресивима**

Променљиве	Врло лоше n (%)	Лоше n (%)	Ни добро ни лоше n (%)	Добро n (%)	p
Физичко стање	7 (11,5)	49 (80,3)	5 (8,2)	/	<0,01
Расположење	46 (75,4)	15 (24,6)	/	/	<0,01
Радна способност	13 (21,3)	44 (72,1)	4 (6,6)		<0,01
Кућни послови	/	33 (54,1)	27 (44,3)	1 (1,6)	<0,01
Социјална интеракција	3 (4,9)	43 (70,5)	13 (21,3)	2 (3,3)	<0,01
Породични односи		7 (11,5)	53 (86,9)	1 (1,6)	<0,01
Слободне активности	/	52 (85,2)	8 (13,1)	1 (1,6)	<0,01
Свакодневни живот	/	50 (82)	10 (16,4)	1 (1,6)	<0,01
Сексуални нагон/интерес	7 (11,5)	53 (86,9)	1 (1,6)	/	<0,01
Способности за рад/хоби	/	60 (98,4)	1 (1,6)	/	<0,01
Свеукупни осећај благостања	/	60 (98,4)	1 (1,6)	/	<0,01

Најлошији квалитет живота имају испитаници са хроничном опструктивном болешћу плућа тешког степена (ФЕВ1<30%) и нелеченим депресивним поремећајем. Своје расположење као врло лоше оцењује 2/3 њих, 1/3 физичко стање, 1/4 радну способност и способност обављања кућних послова, као и социјалну интеракцију, а 1/7 функционисање у свакодневном животу. Изузетак су породични односи које 80% испитаника описује као просечне (ни добре ни лоше) (Табела 4.6).

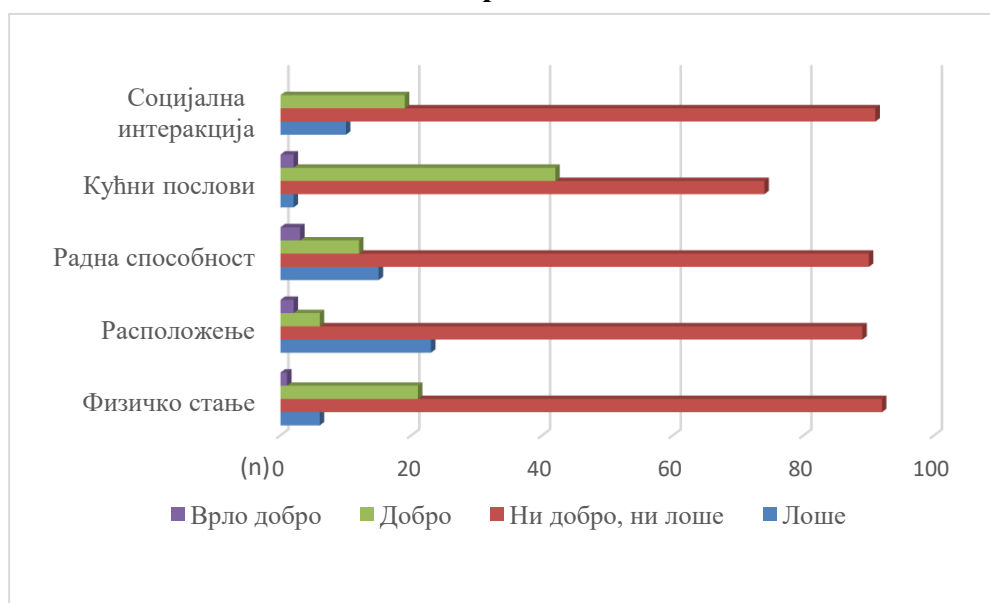
**Табела 4.6. Квалитет живота и животно задовољство код испитаника са ХОБП-ом тешког степена (ФЕВ1<30%) пре почетка терапије антидепресивима**

Променљиве	Врло лоше n (%)	Лоше n (%)	Ни добро, ни лоше n (%)	p
Физичко стање	5 (33,3)	10 (66,7)	/	>0,05
Расположење	10 (66,7)	5 (33,3)	/	>0,05
Радна способност	4 (26,7)	11 (73,3)	/	>0,05
Кућни послови	4 (26,7)	9 (60)	2 (13,3)	>0,05
Социјална интеракција	4 (26,7)	11 (73,3)	/	>0,05
Породични односи*	/	3 (20)	12 (80)	<0,01*
Слободне активности*	2 (13,3)	13 (86,7)	/	<0,01*
Свакодневни живот*	2 (13,3)	11 (73,3)	2 (13,3)	<0,01*
Сексуални нагон/интерес	/	15 (100)	/	/
Способности за рад/хоби	/	15 (100)	/	/
Свеукупни осећај благостања	/	15 (100)	/	/

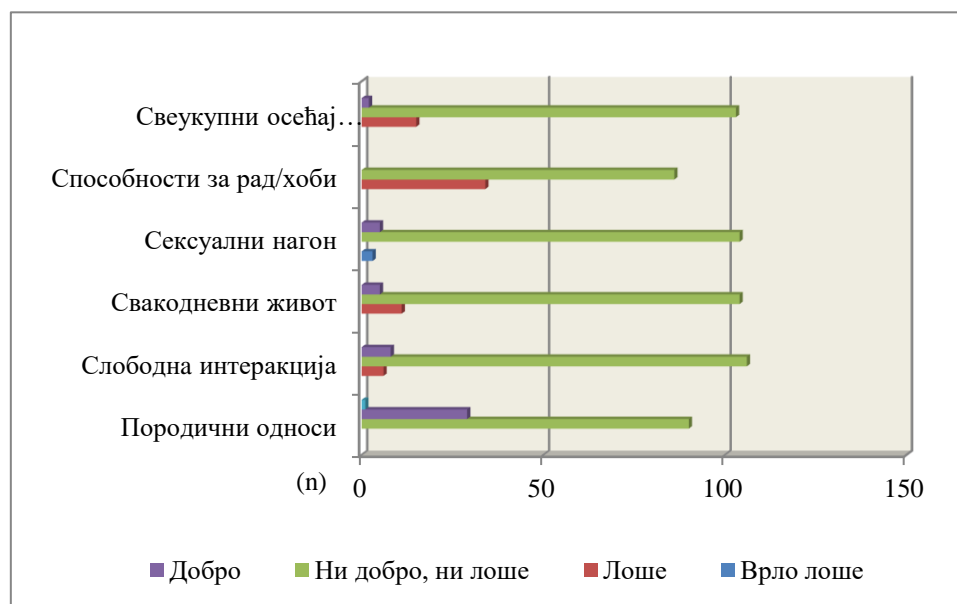
#### **4.3. Квалитет живота и животно задовољство испитаника са ХОБП-ом након терапије антидепресивима**

Највећи број испитаника након почетка терапије антидепресивима квалитет живота оцењује као просечан (ни добар ни лош). Међутим, сваки пети испитаник и даље оцењује као лоше своје расположење. Сексуални нагон је лош/врло лош код 87,5% испитаника. Они најбоље оцењују породичне односе и могућност обављања кућних послова (Графикон 4.6а. и 4.6б).

**Графикон 4.6а. Квалитет и задовољство животом након терапије антидепресивима**



**Графикон 4.6б. Квалитет и задовољство животом након терапије антидепресивима**



Проучавање квалитета живота и животног задовољства испитаника након почетка терапије антидепресивима показало је извесну сличност у погледу резултата код оба пола. Једина забележена разлика која није на нивоу статистичке значајности јесу породични односи, при чему су описани као добри код сваког петог мушкарца и сваке треће жене (Табела 4.7).

**Табела 4.7. Квалитет живота и животно задовољство испитаника након почетка терапије антидепресивима према полу**

Променљиве	Мушкарци					Жене					p
	Врло лоше n (%)	Лоше n (%)	Ни добро ни лоше n (%)	Добро n (%)	Врло добро n (%)	Врло лоше n (%)	Лоше n (%)	Ни добро ни лоше n (%)	Добро n (%)	Врло добро n (%)	
Физичко стање	/	2 (4,4)	35 (77,8)	8 (17,8)	/	/	4 (5,3)	57 (76)	13 (17,3)	1 (1,3)	>0,05
Расположење	/	9 (20)	34 (75,6)	1 (2,2)	1 (2,2)	/	14 (18,7)	55 (73,3)	5 (6,7)	1 (1,3)	>0,05
Радна способност	/	7 (15,6)	32 (71,1)	5 (11,1)	1 (2,2)	/	8 (10,7)	58 (77,3)	7 (9,3)	2 (2,7)	>0,05
Кућни послови*	/	1 (2,2)	31 (68,9)	13 (28,9)	/	/	1 (1,3)	43 (57,3)	29 (38,7)	2 (2,7)	>0,05
Социјална интеракција	/	5 (11,1)	32 (71,1)	8 (17,8)	/	/	5 (6,7)	59 (78,7)	11 (14,7)	/	>0,05
Породични односи	/	/	37 (82,2)	8 (17,8)	/	/	/	53 (70,7)	22 (29,3)	/	>0,05
Слободне активности	/	4 (8,9)	40 (88,9)	1 (2,2)	/	/	2 (2,7)	66 (88)	7 (9,3)	/	>0,05
Свакодневни живот	/	5 (11,1)	39 (86,7)	1(2,2)	/	/	6 (8)	65 (86,7)	4 (5,3)	/	>0,05
Сексуални нагон/интерес	/	37 (82,2)	8 (17,8)	/	/	3 (4)	65 (86,7)	7 (9,3)	/	/	>0,05
Способност за рад/хоби	/	13 (28,9)	32 (71,1)	/	/	/	21 (28)	54 (72)	/	/	>0,05
Осећај благостања	/	6 (13,3)	38 (84,4)	1 (2,2)	/	/	9 (12)	65 (86,7)	1 (1,3)	/	>0,05

Највећи број испитаника са хроничном опструктивном болешћу плућа благог степена и леченим депресивним поремећајем квалитет живота и животно задовољство процењује као просечно, односно добро. Сваки десети испитаник сексуални нагон/интерес оцењује као лош (Табела 4.8).

**Табела 4.8. Квалитет живота и животно задовољство код испитаника са ХОБП-ом благог степена (ФЕВ1>80%) након почетка терапије антидепресивима**

Променљиве	Врло лоше n (%)	Лоше n (%)	Ни добро ни лоше n (%)	Добро n (%)	Врло добро n (%)	p
Физичко стање	/	/	26 (59,1)	17 (38,6)	1 (2,3)	<0,01
Расположење	/	5 (11,4)	31 (70,5)	6 (13,6)	2 (4,5)	<0,01
Радна способност	/	2 (4,5)	27 (61,4)	12 (27,3)	3 (6,8)	<0,01
Кућни послови	/	/	19 (43,2)	24 (54,5)	1 (2,3)	<0,01
Социјална интеракција	/	2 (4,5)	30 (68,2)	12 (27,3)	/	<0,01
Породични односи	/	/	28 (63,6)	15 (34,1)	1 (2,3)	<0,01
Слободне активности	/	1 (2,3)	37 (84,1)	6 (13,6)	/	<0,01
Свакодневни животу	/	2 (4,5)	39 (88,6)	3 (6,8)	/	<0,01
Сексуални нагон	2 (4,5)	33 (75)	9 (20,5)	/	/	<0,01
Способности за рад/хоби	/	12 (27,3)	32 (72,7)	/	/	<0,01
Осећај благостања	/	5 (11,4)	38 (86,4)	1 (2,3)	/	<0,01

Испитаници са хроничном опструктивном болешћу плућа средње тешког степена и леченим депресивним поремећајем најчешће као просечно или лоше процењују своје психичко стање и могућност обављања послова, интеракцију са другим људима и свеукупни осећај благостања. У поређењу са испитаницима који имају опструкцију благог степена и такође лечени депресивни поремећај бележи се пад оцена у следећим категоријама: расположење, радна способност, могућност обављања кућних послова и социјална интеракција (Табела 4.9).

**Табела 4.9. Квалитет живота и животно задовољство код испитаника са ХОБП-ом средње тешког степена (ФЕВ1 од 30 до 50%) након започињања терапије антидепресивима**

Променљиве	Врло лоше n (%)	Лоше n (%)	Ни добро ни лоше n (%)	Добро n (%)	Врло добро n (%)	p
Физичко стање	/	3 (4,9)	54 (88,5)	4 (6,6)	/	<0,01
Расположење	/	14 (23)	47 (77)	/	/	<0,01
Радна способност	/	9 (14,8)	52 (85,2)	/	/	<0,01
Кућни послови	/	/	43 (70,5)	17 (27,9)	1 (1,6)	<0,01
Социјална интеракција	/	5 (8,2)	49 (80,3)	7 (11,5)	/	<0,01
Породични односи	/	/	48 (78,7)	13 (21,3)	/	<0,01
Слободне активности	/	2 (3,3)	57 (93,4)	2 (3,3)	/	<0,01
Свакодневни живот	/	7 (11,5)	52 (85,2)	2 (3,3)	/	<0,01
Сексуални нагон/интерес	1 (1,6)	54 (88,5)	6 (9,8)	/	/	<0,01
Способности за рад/хоби	/	18 (29,5)	43 (70,5)	/	/	<0,01
Осећај благостања	/	7 (11,5)	53 (86,9)	1 (1,6)	/	<0,01

Готово сви испитаници са хроничном опструктивном болешћу плућа тешког степена и леченим депресивним поремећајем способности за рад и функционисање у свакодневном животу, као и интеракцију са другим људима оцењују као просечно (ни добро ни лоше) или лоше (Табела 4.10).

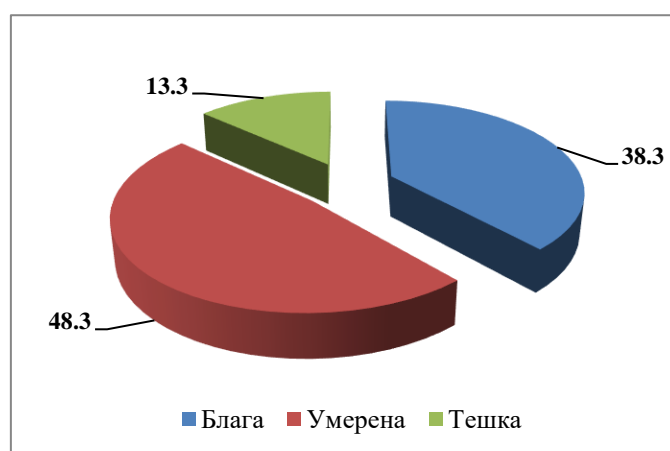
**Табела 4.10. Квалитет живота и животно задовољство код испитаника са ХОБП-ом тешког степена (ФЕВ1<30%) након почетка терапије антидепресивима**

Променљиве	Лоше n (%)	Ни добро, ни лоше n (%)	Добро n (%)	p
Физичко стање	3 (20)	12 (80)	/	<0,01
Расположење	4 (26,7)	11 (73,3)	/	<0,01
Радна способност	4 (26,7)	11 (73,3)	/	<0,01
Кућни послови	2 (13,3)	12 (80)	1 (6,7)	<0,01
Социјална интеракција	2 (20)	12 (80)	/	<0,01
Породични односи	/	14 (93,3)	1 (6,7)	<0,01
Слободне активности	3 (20)	12 (80)	/	<0,01
Свакодневни живот	2 (13,3)	13 (86,7)	/	<0,01
Сексуални нагон/интерес	15 (100)	/	/	<0,01
Способности за рад/хоби	4 (26,7)	11 (73,3)	/	<0,01
Осећај благостања	3 (20)	12 (80)	/	<0,01

#### 4.4. ХОБП и депресије испитаника пре почетка терапије антидепресивима (Хамилтонова скала за депресију – HAM-D)

Пре почетка лечења депресије готово половина испитаника имала је умерену депресију (n=58, 48,3%), а сваки трећи испитаник депресију благог степена (n=16, 38,3%). Најмањи број испитаника, сваки осми (n=16, 13,3%), имао је тешку депресију мерену Хамилтоновом скалом (Графикон 4.7).

Графикон 4.7. Тежина депресије пре почетка терапије антидепресивима (HAM-D скала)



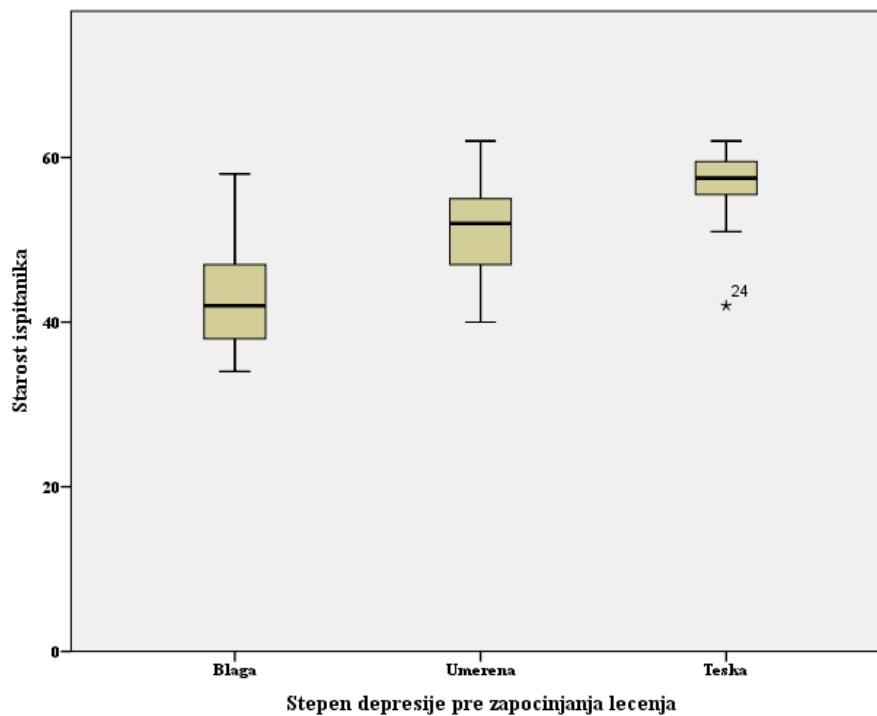
Постоји статистички значајна разлика у тежини депресије на почетку истраживања, пре него што је терапија антидепресивима примењена на мушкарцима и женама ( $\chi^2=7,69$ ,  $df=2$ ,  $p<0,05$ ). Наиме, сваки четврти испитаник мушког пола имао је депресију тешког степена, док су жене најчешће имале депресију благог и умереног степена. Депресију тешког степена имао је сваки четврти мушкарац, наспрам 6,7% жена (Табела 4.11).

Табела 4.11. Тежина депресије пре почетка терапије антидепресивима према полу (HAM-D скала)

Пол	Блага n (%)	Умерена n (%)	Тешка n (%)	p
Мушки	15 (33,3)	19 (42,2)	11 (24,4)	<0,05
Женски	31 (41,3)	39 (52)	5 (6,7)	

Сразмерно повећању броја година, тежина нелеченог депресивног поремећаја се погоршава ( $F=52,5$ ,  $df=2$ ,  $p<0,01$ ). *Post Hoc* тестирањем показано је да постоји статистички значајна разлика између анализираних група, превасходно према старости испитаника и тежини нелеченог депресивног поремећаја. Наиме, испитаници који имају депресију благог степена су у просеку 9, односно 14 година млађи у односу на испитанике са средње тешким степеном депресије ( $p<0,01$ ) и оне са тешком депресијом ( $p<0,01$ ). Истовремено, испитаници са умереном депресијом су у просеку 5 година млађи у односу на испитанике са тешком депресијом ( $p<0,05$ ), (Графикон 4.8, Табела 4.12).

**Графикон 4.8. Тежина нелечене депресије у односу на старост испитаника**



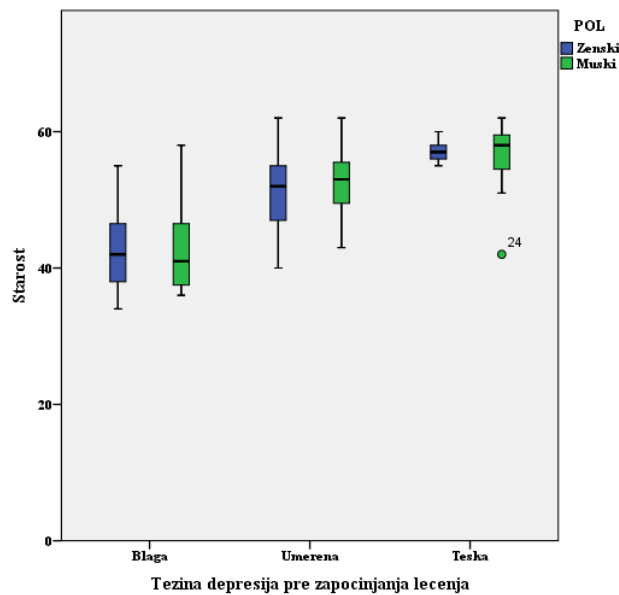
**Табела 4.12. Просечна старост испитаника у односу на тежину депресије пре почетка терапије антидепресивима (НАМ-D скала)**

Степен депресије	АС	сд.	мин.	макс.	p
Блага	42,54	5,84	34	58	
Умерена	51,45	5,36	40	62	<0,01
Тешка	56,5	4,82	42	62	

Анализа разлике према тежини нелеченог депресивног поремећаја у односу на старост испитаника мушког и женског пола показује мала одступања. Наиме, и код

мушкараца ( $F=19,69$ ,  $df=2$ ,  $p<0,01$ ), као и код жена ( $F=29,88$ ,  $df=2$ ,  $p<0,01$ ), са старошћу тежина нелеченог депресивног поремећаја расте. Међутим, за разлику од особа женског пола где је *Post Hoc* тестирањем показано да постоји статистички значајна разлика у старости испитаника и тежини нелеченог депресивног поремећаја. Унутар свих анализираних група, код особа мушког пола забележена је разлика на нивоу статистичке значајности која је међу групама блага и умерена, као и у групама са благом и тешком депресијом, али не и у онима са умереном и тешком депресијом ( $p>0,05$ ), (Графикон 4.9).

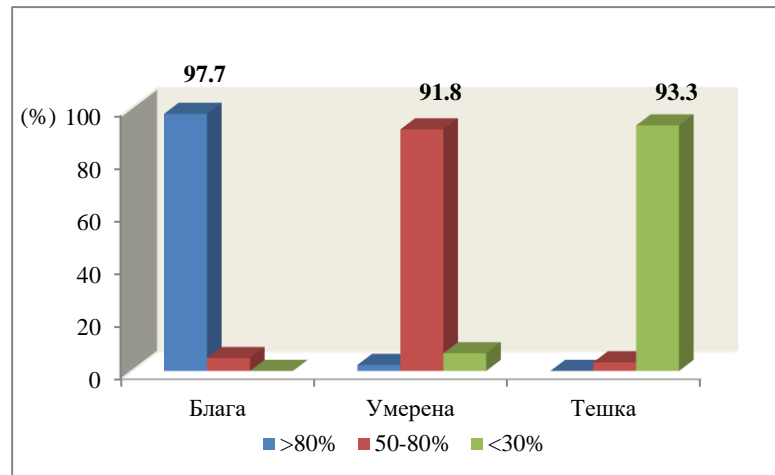
**Графикон 4.9. Тежина нелечене депресије у односу на старост, анализа по полу**



Тестирање повезаности степена плућне опструкције испитаника који имају хроничну опструктивну болест плућа са тежином депресије на почетку истраживања, пре почетка лечења, показује јаку позитивну повезаност ( $r_o=0,94$ ,  $n=120$ ,  $p<0,01$ ). Тако су готово сви испитаници са бронхијалном опструкцијом благог степена имали депресију

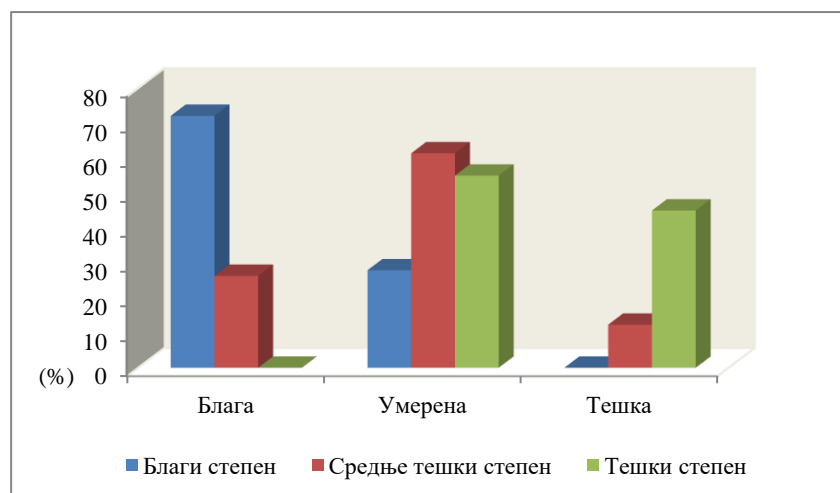
благог степена, док су они са средње тешком бронхијалном опструкцијом имали умерену, а они са тешком бронхијалном опструкцијом тешку депресију (Графикон 4.10).

**Графикон 4.10. Тежина нелечене депресије према степену бронхијалне опструкције**



Тестирање значајности повезаности степена диспнеје код испитаника који имају хроничну опструктивну болест плућа са тежином депресије на почетку истраживања, пре почетка лечења, показује умерено позитивну повезаност ( $r_o=0,61$ ,  $n=120$ ,  $p<0,01$ ), (Графикон 4.11).

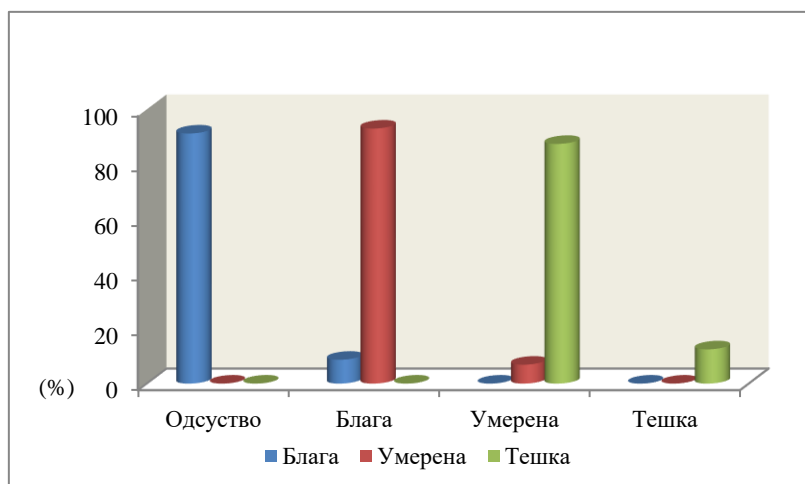
**Графикон 4.11. Тежина нелечене депресије према степену диспнеје**



#### 4.5. ХОБП и депресија испитаника након увођења терапије антидепресивима (Хамилтонова скала за процену степена депресије – HAM-D)

Након увођења терапије антидепресивима, долази до статистички значајног побољшања депресивног поремећаја мереног Хамилтоновом скалом за процену степена депресије ( $\chi^2=192,81$ ,  $df=6$ ,  $p<0,01$ ). Наиме, код 91,3% испитаника који су на почетку истраживања имали депресију благог степена, 8 недеља након увођења терапије антидепресивима симптоми депресије су нестали. Такође, после уведене терапије готово сви испитаници са умереном депресијом сада су имали благу, а испитаници са тешком умерену депресију (Графикон 4.12).

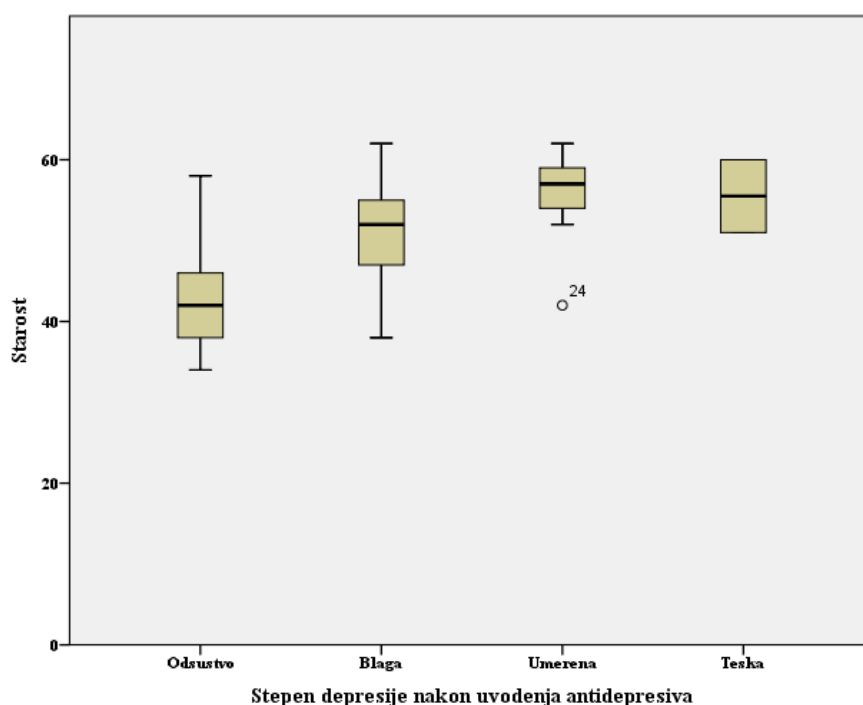
Графикон 4.12. Тежина депресије пре и након увођења антидепресива



Након увођења терапије антидепресивима губи се статистички значајна разлика у тежини депресивног поремећаја у односу на пол испитаника која је на почетку истраживања уочена ( $p>0,05$ ), тако да највећи број испитаника мушког и женског пола или нема депресивни поремећај или је то депресија благог степена према Хамилтоновој скали за процену степена депресије (HAM-D).

Уочена разлика у тежини депресивног поремећаја у односу на старост испитаника одржава се и 8 недеља након увођења терапије ( $F=34,81$ ,  $df=3$ ,  $p<0,01$ ). *Post Hoc* тестирањем показано је да постоји статистички значајна разлика у старости испитаника и тежини нелеченог депресивног поремећаја унутар свих анализираних група, изузев између оних благе и тешке депресије и група умерене и тешке депресије ( $p>0,05$ ), (Графикон 4.13, Табела 4.13).

**Графикон 4.13. Тежина депресије након увођења антидепресива у односу на старост испитаника**

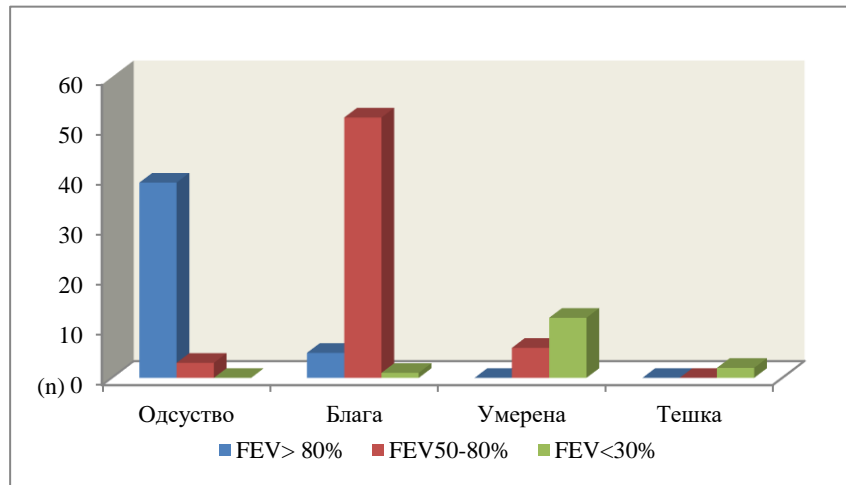


**Табела 4.13. Просечна старост испитаника у односу на тежину депресије пре почетка терапије антидепресивима (НАМ-D скала)**

Stepen депресије	АС	сд.	мин	макс	р
Одсуство	42,24	5,65	34	58	
Блага	50,78	5,61	38	62	
Умерена	56,39	4,65	42	62	<0,01
Тешка	55,5	6,36	51	60	

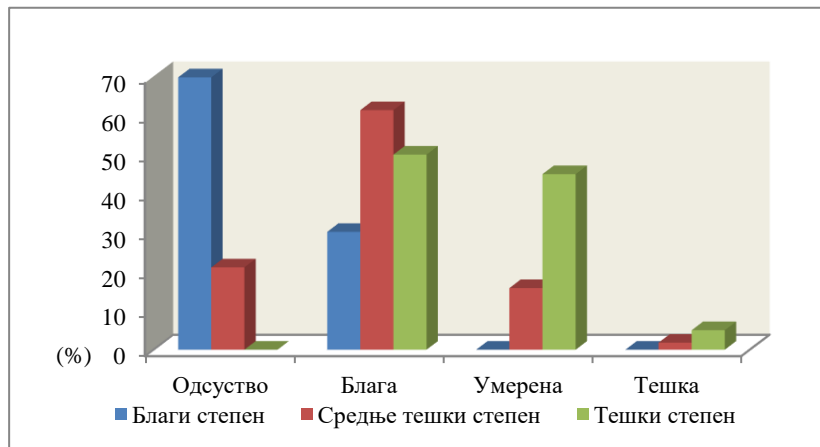
За нијансу слабија, али и даље јака позитивна корелација вредности ФЕВ1 и тежине депресије одржава се и након двомесечног лечења депресивног поремећаја ( $r_0=0,87$ ,  $n=120$ ,  $p<0,01$ ). Наиме, сваки трећи испитаник који има бронхијалну опструкцију благог степена након 8. недеље употребе антидепресива симптоми депресије нестају. Испитаници са средње тешким степеном бронхијалне опструкције након почетка лечења депресије, најчешће имају депресију благог и умереног степена. Испитаници са ФЕВ1<30% најчешће имају умерену (10%) и тешку депресију (1,7%) (Графикон 4.14).

**Графикон 4.14. Тежина лечене депресије према степену бронхијалне опструкције**



Умерена позитивна повезаност степена диспнеје (mMRC скала) код испитаника који имају хроничну опструктивну болест плућа са тежином депресије одржава се и 8 недеља након увођења антидепресива ( $r_o=0,62$ ,  $n=120$ ,  $p<0,01$ ), (Графикон 4.15).

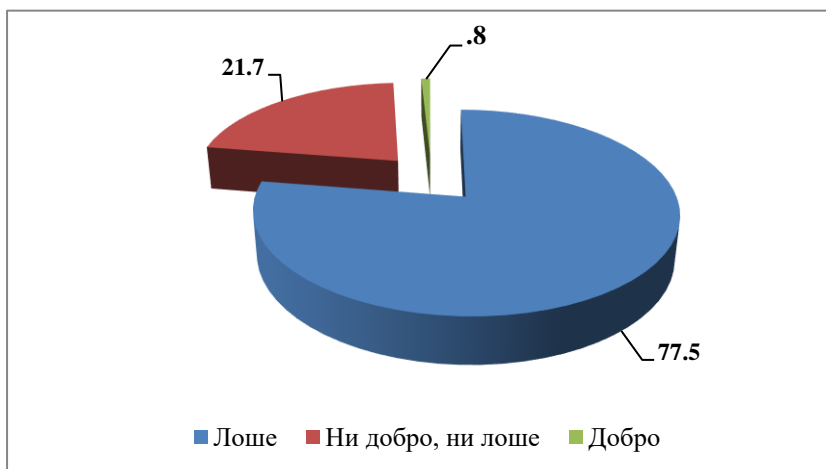
**Графикон 4.15. Тежина лечене депресије према степену диспнеје**



#### **4.6. Квалитет живота испитаника са ХОБП-ом и депресивним поремећајем, пре и након увођења терапије антидепресивима (Q-LES-Q-SF скала)**

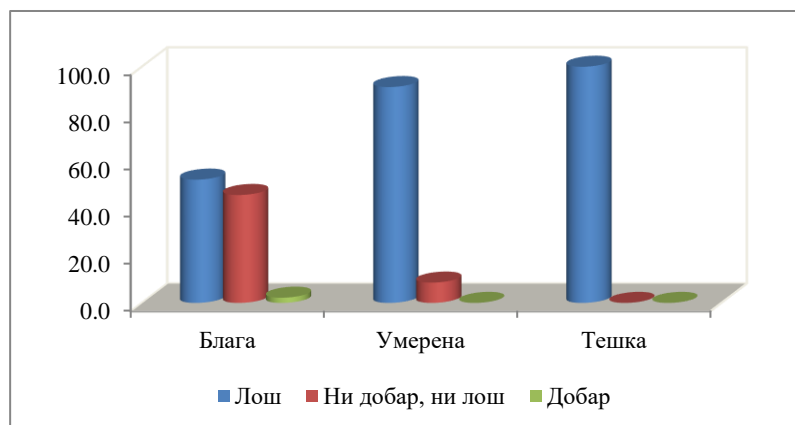
Највећи број испитаника, 2/3 њих, пре почетка терапије антидепресивима задовољство животом оцењује као лоше, а сваки пети као просечно (Графикон 4.16).

**Графикон 4.16. Животно задовољство испитаника са ХОБП-ом и нелеченим депресивним поремећајем**



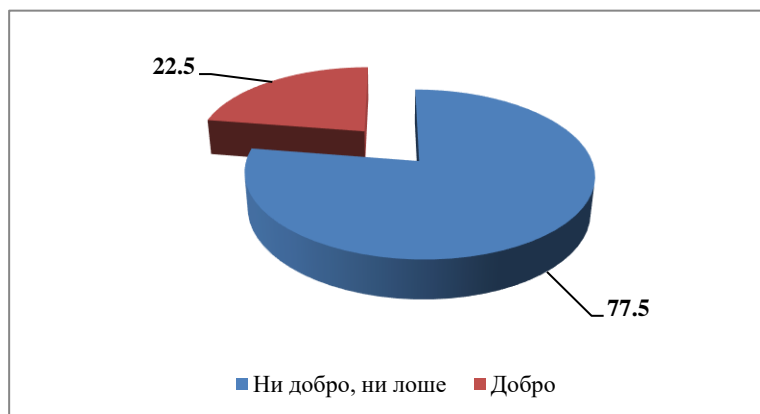
На почетку истраживања, пре увођења терапије антидепресивима, запажа се статистички значајна разлика у оцени квалитета живота испитаника у односу на тежину депресије ( $\chi^2=28,14$ ,  $df=4$ ,  $p<0,01$ ). Наиме, готово подједнак број испитаника са депресијом благог степена квалитет живота оцењује као просечан – ни добар ни лош, или лош. Испитаници са нелеченом депресијом умереног степена у 91,4% случајева сматрају да им је квалитет живота лош, док сви испитаници са тешком депресијом квалитет живота оцењују као лош (Графикон 4.17).

**Графикон 4.17. Тежина нелечене депресије и квалитет живота испитаника на почетку истраживања**



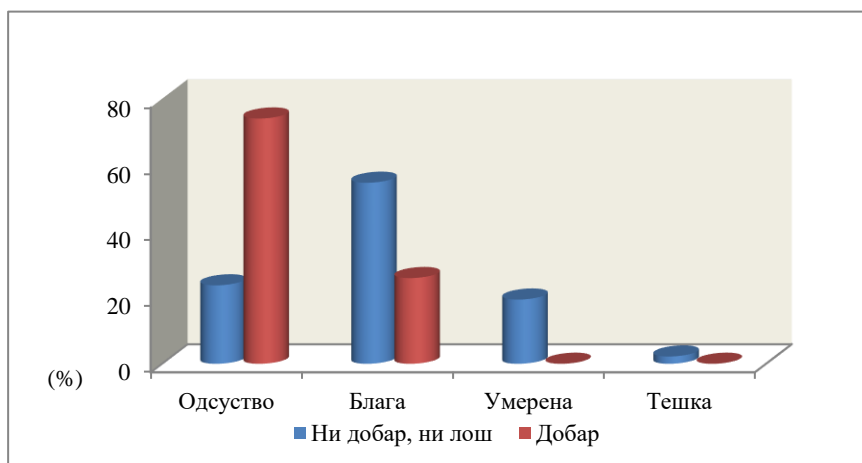
Након увођења терапије антидепресивима у 22,5% случаја испитаници квалитет живота оцењују као добар, а у 77,5% као просечан – ни добар ни лош (Графикон 4.18).

**Графикон 4.18. Животно задовољство испитаника са ХОБП-ом и леченим депресивним поремећајем**



Поређење квалитета живота испитаника са хроничном опструктивном болешћу плућа и депресивним поремећајем, пре и након увођења терапије, показује статистички значајну разлику ( $\chi^2=24,62$ ,  $df=3$ ,  $p<0,01$ ). Наиме, након двомесечног лечења депресивног поремећаја ниједан испитаник квалитет живота није оценио као лош. Испитаници који немају депресију или је она благог степена оцењују квалитет живота као добар. Сви остали, без обзира на степен депресивног поремећаја, сматрају да им је квалитет живота просечан – ни добар ни лош (Графикон 4.19).

**Графикон 4.19. Тежина лечене депресије и квалитет живота испитаника на почетку истраживања**



Анализа квалитета живота испитаника са хроничном опструктивном болешћу плућа пре и након увођења терапије антидепресивима показује варијације у односу на пол испитаника. Највећи број особа мушког пола, иако има умерену бронхијалну опструкцију, задовољство животом оцењује као лоше. Истовремено, сваки пети

испитаник са опструкцијом благог степена није ни задовољан ни незадовољан животом. Сви испитаници са бронхијалном опструкцијом тешког степена имају лош квалитет живота, према њиховој процени. Половина испитаница које имају бронхијалну опструкцију благог степена, незадовољне су квалитетом живота, а свака трећа није ни задовољна ни незадовољна својим животом. Готово све особе женског пола са умереном, као и оне са тешком бронхијалном опструкцијом, сматрају да им је квалитет живота лош (Табела 4.14).

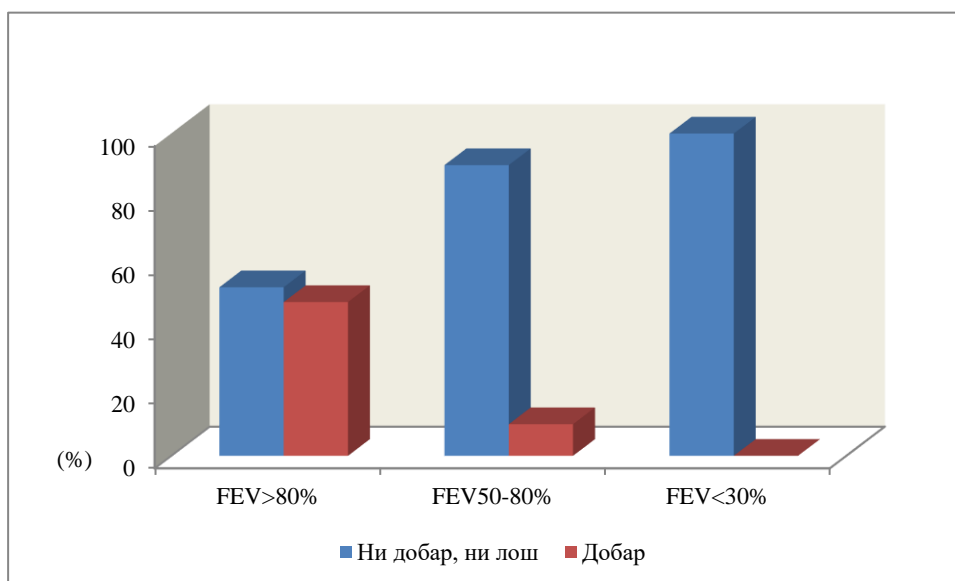
**Табела 4.14. Квалитет живота испитаника пре и после терапије антидепресивима према степену опструкције и полу**

ФЕВ1	Q-LESQ-SF после терапије АД	Мушки пол			Женски пол		
		Q-LES-Q-SF пре терапије АД			Q-LES-Q-SF после терапије АД		
		Лош n (%)	Просечан* n (%)	Добар n (%)	Лош n (%)	Просечан* n (%)	Добар n (%)
>80%	Просечан* (n (%))	5 (35,7)	/	/	15 (50)	3 (1)	/
	Добар (n (%))	/	9 (64,3)	/	2 (6,7)	9 (30)	1 (3,3)
50-80%	Просечан* (n (%))	18 (90)	/	/	37 (90,2)	/	/
	Добар (n (%))	/	2 (10)	/	1 (2,5)	3 (7,3)	/
<30%	Просечан* (n (%))	11 (100)	/	/	4 (100)	/	/
	Добар (n (%))	/	/	/	/	/	/

\*Ни добар ни лош

На квалитет живота испитаника са леченим депресивним поремећајем статистички значајно утиче степен бронхијалне опструкције ( $\chi^2=26,02$ ,  $df=2$ ,  $p<0,01$ ). Наиме, готово подједнак број испитаника са опструкцијом благог степена квалитет живота оцењује као просечан и добар. Испитаници са средње тешком бронхијалном опструкцијом сматрају да им је квалитет живота просечан у 90,2% случајева. Сви испитаници са тешким обликом бронхијалне опструкције оцењују квалитет живота као просечан 8 недеља након увођења терапије (Графикон 4.20).

**Графикон 4.20. Квалитет живота испитаника са ХОБП-ом и леченим депресивним поремећајем према степену бронхијалне опструкције**



#### **4.7. Задовољство животом (осећај благостања) испитаника пре и након увођења терапије антидепресивима**

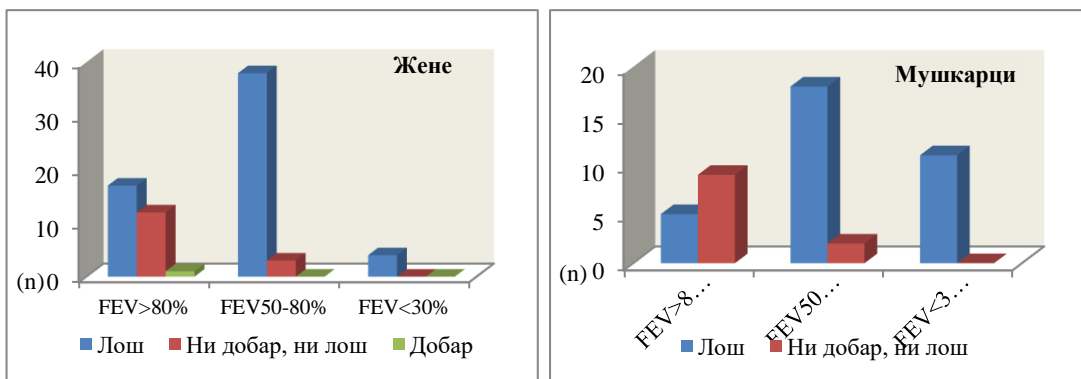
Готово подједнак број испитаника оболелих од ХОБП-а благог степена (ФЕВ1 > 80%), пре почетка терапије антидепресивима, задовољство животом оцењује као лоше, односно просечно (ни добро ни лоше). Сваки десети испитаник са овом болешћу средње тешког степена (ФЕВ1 од 30% до 50%) сматра да му је квалитет живота просечан, док сви испитаници са најтежим обликом квалитет живота оцењују као лош (Табела 4.15).

**Табела 4.15. Животно задовољство у односу на степен опструкције код испитаника са ХОБП-ом и нелеченим депресивним поремећајем**

ФЕВ1	Лоше n (%)	Ни добро, ни лоше n (%)	Добро n (%)	P
>80%	22 (50)	21 (47,7)	1 (2,3)	
50-80%	56 (91,8)	5 (8,2)	/	<0,05
<30%	15 (100)	/	/	

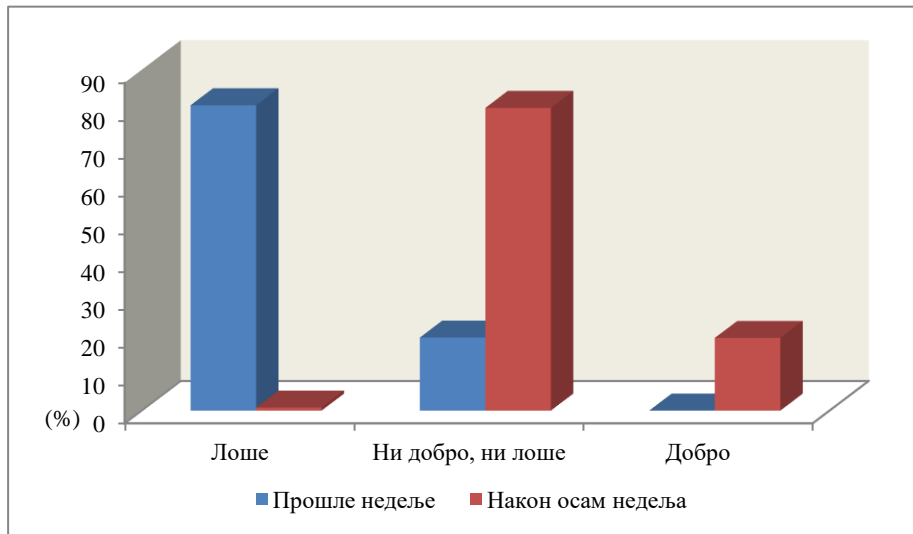
Највећи број особа мушког пола – 40%, на почетку истраживања, пре увођења терапије антидепресивима, иако има умерену бронхијалну опструкцију задовољство животом оцењује као лоше. Истовремено, сваки пети испитаник без обзира на опструкцију благог степена, није ни задовољан ни незадовољан животом. Половина особа женског пола које имају опструкцију благог степена, истог су става као испитаници мушког пола, док 22,7% њих са опструкцијом истог степена животом задовољство оцењује као лоше (Графикон 4.21).

**Графикон 4.21. Животно задовољство у односу на пол и степен опструкције код испитаника са ХОБП-ом и нелеченим депресивним поремећајем**



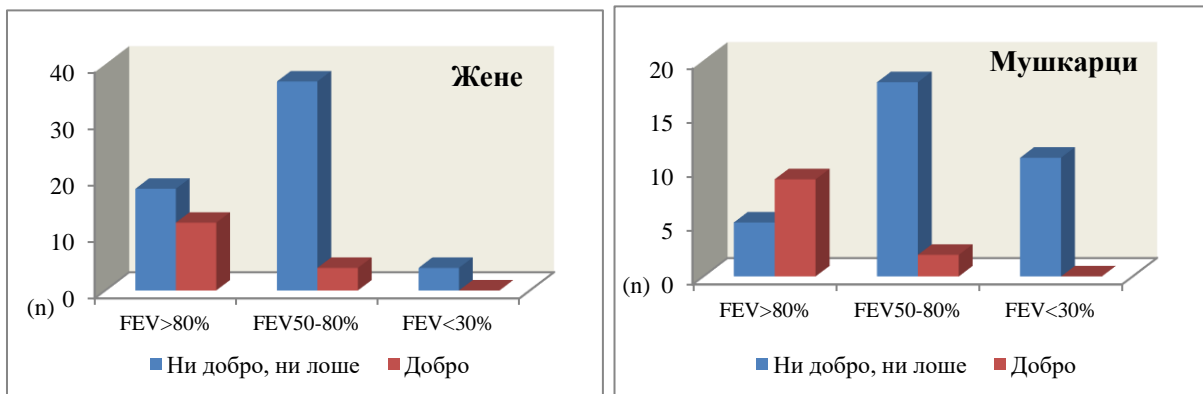
Након 8. недеље терапије антидепресивима запажа се статистички значајан пораст свеукупног задовољства животом ( $\chi^2=21,36$ ,  $df=2$ ,  $p<0,01$ ). Наиме, на почетку истраживања (пре терапије, прва недеља), 80% испитаника задовољство животом оценило је као лоше, а након 8 недеља терапије само 0,8% њих. Истовремено, на почетку истраживања сваки пети испитаник није био ни задовољан ни незадовољан животом, а након 8 недеља терапије 80% њих сматрало је да им је квалитет живота просечан. У почетку није било испитаника који су били задовољни својим животима, а након 8 недеља терапије сваки пети испитаник био је задовољан (Графикон 4.22).

**Графикон 4.22. Задовољство животом испитаника пре и након увођења терапије антидепресивима**



Животно задовољство слично је код оба пола. Највећи број особа женског пола није ни задовољно ни незадовољно својим животом, без обзира на степен бронхијалне опструкције. Удео испитаница и испитаника који су задовољни својим животом повећавао се сразмерно порасту вредности ФЕВ1 (Графикон 4.23).

**Графикон 4.23. Животно задовољство (Q-LES-Q-SF скала) у односу на пол и степен опструкције код испитаника са ХОБП-ом и леченим депресивним поремећајем**



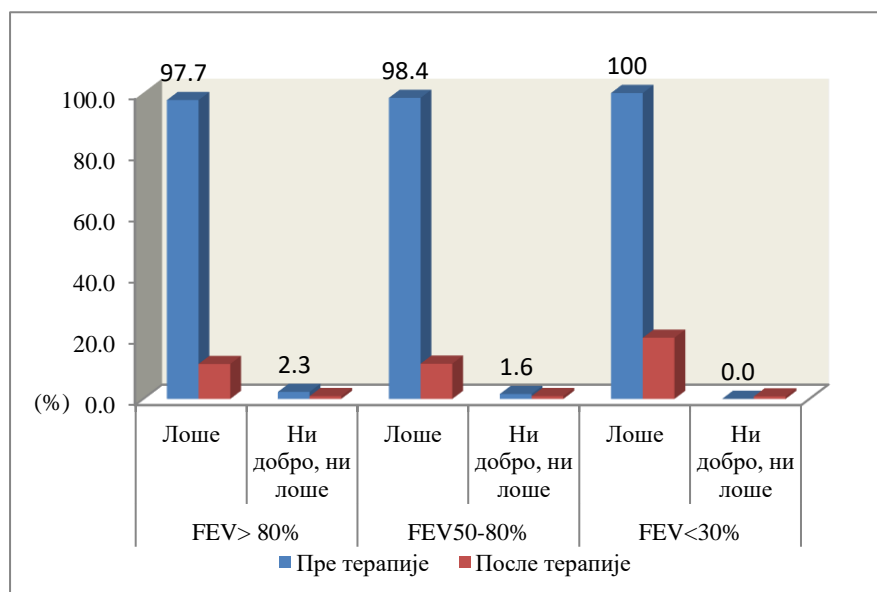
Анализа животног задовољства након увођења терапије антидепресивима показује варијације у односу на степен опструкције. Готово подједнак број испитаника оболелих од ХОБП-а благог степена (ФЕВ1>80%) су или задовољни или нису ни задовољни ни незадовољни животом. Сваки десети испитаник са опструкцијом средње тешког степена (ФЕВ1 од 50% до 80%) задовољан је животом, док испитаници са најтежим обликом нису били ни задовољни ни незадовољни сопственим животом (Табела 4.16).

**Табела 4.16. Животно задовољство у односу на степен опструкције код испитаника са ХОБП-ом и леченим депресивним поремећајем**

ФЕВ1	Ни добар ни лош n (%)	Добар n (%)	P
>80%	23 (52,3)	21 (47,7)	
50–80%	55 (90,2)	6 (9,8)	<0,01
<30%	15 (100)	/	

Поређење осећаја благостања пре и након почетка лечења депресивног поремећаја према степену бронхијалне опструкције приказано је на Графикону 4.24.

**Графикон 4.24. Осећај благостања пре и после терапије антидепресивима према степену бронхијалне опструкције**



Пре почетка терапије антидепресивима готово сви испитаници (од 97,7% до 100%), без обзира на тежину ХОБП-а, свеукупни осећај благостања оцењују као лош. Након примене терапије антидепресивима осећај благостања се повећао, али не на нивоу статистички значајне разлике ( $p>0,05$ ). Наиме, сваки десети испитаник са ХОБП-ом благог и средње тешког степена, као и сваки пети тешког степена, процењује свеукупни осећај благостања као лош.

## 5. ДИСКУСИЈА

Последњих година истраживачи су много пажње посветили студијама које испитују повезаност соматских болести са коморбидитетима и терапијским праћењем. Циљ овог истраживања јесте утврдити везу између степена ХОБП-а, степена депресије и квалитета живота и животног задовољства пацијената са ХОБП-ом и депресивним поремећајем пре и након терапије антидепресивима на узорку од 120 пацијената.

Просечна старост пацијената са ХОБП-ом код којих је дијагностикована депресија је  $48,71 \pm 7,49$  година, што је у складу са различитим студијама. На пример, у студији Дуа и сарадника [8] просечна старост ових пацијената је 44 године, док је у студији Дурсуна и сарадника [306] просечна старост била 57 година. Са друге стране, прочена старост ових пацијената, према Братек и сарадницима [307], била је  $67 \pm 7$ , а према ди Марку и сарадницима [308]  $68 \pm 1$ . У студији [309], где је исти број пацијената био укључен као у овом истраживању (укупно 120), 104 пацијента (86,67%) били су мушкарци, а 16 пацијената (13,3%) жене, док је просечна старост била  $63,77 \pm 9$ . Према Лин и сарадницима [81], просечна старост пацијената са овом болешћу била је  $66,66 \pm 8,72$  година од којих  $55,4 \pm 11,9\%$  испитаника било мушког пола. Ови исходи могу указивати на то да су пацијенти са ХОБП-ом из године у годину статистички све млађи.

Када је реч о ГОЛД критеријумима пацијенти су били груписани на следећи начин: они који су били у ГОЛД-2 (47,5%), ГОЛД-1 (35,8%) и ГОЛД-3 (13,3%) стадијуму болести, установљено је да постоји јака позитивна корелација између степена опструкције и тежине диспнеје ( $r_0=0,65$ ,  $n=120$ ,  $p<0,01$ ), као и то да пацијенти са врло тешком опструкцијом најчешће имају и тежак облик диспнеје. У студији Шане и сарадника [310], на сличном узорку, 13,4% пацијената било је у стадијуму ГОЛД-1 болести, 43,07% у стадијуму ГОЛД-2, 29,21% у стадијуму ГОЛД-3 и 14,36% у стадијуму ГОЛД-4, што је врло слично резултатима који су у овој дисертацији добијени, с тим да постоји разлика у ГОЛД-2 резултатима.

На истом броју пацијената као и у овом истраживању ( $n=120$ ), Кан и Патил [309] су испитивали преваленцију депресије код пацијената са ХОБП-ом према ГОЛД 2015 критеријумима. За разлику од овог истраживања, Кан и Патил [309] користили су Бекову (*Beck's depression score*) скалу за процену депресивности. Према налазима ових аутора, 18 пацијената било је у ГОЛД-1 стадијуму, ГОЛД-2 је обухватио 66 пацијената, ГОЛД-3 – 29 пацијената и ГОЛД-4 – 7 пацијената.

ФЕВ1 је најчешће коришћени спирометријски индекс за процену опструкције дисајних путева. Што је нижи ФЕВ1, то је тежина болести већа. У овом истраживању установљено је да највећи број испитаника – 50,8% има опструкцију благог степена, средње тешког степена 36,7% и тешког степена свега 12,5%. У истраживању ди Марка и сарадника [308], на пример, резултати су нешто другачији. Наиме, установљено је да 27 пацијената има благ, 87 умерен, 59 тежак и 29 пацијената веома тежак стадијум болести. На узорку од 9 425 пацијената у 12 градова широм света, подељених по групама у зависности од стадијума болести према ГОЛД критеријумима, Бојст и сарадници [311] пронашли су да је преваленција другог и виших стадијума ХОБП-а била укупно 10,1%, односно 11,8% за мушкарце и 8,5% за жене. Слично томе, на основу обимног прегледа литературе (123 студије), Аделоја и сарадника [312] су установили да је 2010. године преко 230 милиона људи имало ХОБП, при чему је укупна глобална преваленца била

13,6% за пацијенте који су живели у урбаним срединама и 9,7% за пацијенте који су живели у руралним срединама, односно 14,3% код мушкараца и 7,6% код жена. Када је реч о степену диспнеје, у истраживању [308] пацијенти су груписани у односу на mMRC. Установљено је да су пацијенти имали резултате диспнеје mMRC-0  $1,82 \pm 0,35$ , mMRC-1  $1,70 \pm 0,20$ , mMRC-2  $1,92 \pm 0,13$  и mMRC-3  $2,30 \pm 0,3$ , као и то да нема статистички значајне разлике између ових група ( $p=0,387$ ). За разлику од претходно предочених резултата, у овом истраживању показало се да постоји статистички значајна разлика у степену плућне опструкције када се у обзир узме параметар полова. Другим речима, код мушкараца се бележе ниже вредности ФЕВ1 у односу на жене ( $\chi^2=9,4$ ,  $df=2$ ,  $p<0,05$ ).

У студији [313] аутори су испитивали квалитет живота пацијената са хроничним менталним обољењима које су поделили у три групе: 69 пацијената са шизофренијом, 37 са биполарним поремећајем и 35 са дубоком депресијом. Са циљем да процене разлику у квалитету живота између ове три групе пацијената, као и разлику између самооцењивања (субјективни одговори) и професионалног оцењивања (објективни одговори) користили су Индекс квалитета живота (*Quality of Life Index – QoL*). У вези са пацијентима којима је дијагностикована дубока депресија, разлика у резултатима оцењивања и самооцењивања је велика. Пацијенти са тешким обликом депресије оценили су свој квалитет живота чак значајно ниже од пацијената са шизофренијом, што је супротно резултатима објективних показатеља квалитета живота. Стога, ови аутори довели су у питање валидност мера самопроцене, посебно код пацијената са афективним поремећајем, због тога што на резултате могу утицати афективна пристрасност, лоша перцепција реалности, недавни животни догађаји и друге сличне околности које спречавају прецизнији увид у реално стање. На основу тога, сматра се да је за процену квалитета живота код пацијената са афективним поремећајем, односно код пацијената са депресивним поремећајем, адекватнија професионална улога, тј. да испитивање врши психијатар/неуропсихијатар, са чиме су сагласни и Миљковић, Вукић и Трајановић [314], што је случај и у овом истраживању у дисертацији.

Преваленција депресије код пацијената са ХОБП-ом је, према рецентном и релевантном истраживању, у рангу од 10% до 42% [200], и најчешће је повезана са млађом животном доби, женским полом, пушењем, кашљем и кардиоваскуларним болестима. Преваленција симптома депресије и депресије код пацијената са најтежим степеном ХОБП-а зависим од кисеоника била је веома висока, тј. 81% (57+18+6) [152]. У поређењу са истраживањима [309], где је преваленца 55%, и [315], чији аутори на основу систематског прегледа литературе наводе да је преваленца депресије код пацијената са ХОБП-ом од 37% до 71%, стопа преваленције депресије нижа је у 2023. години, ако се у обзир узме поређење ових резултата истраживања са [200]. Изузетак тој тврдњи су истраживања Матеоса и сарадника [316], при чему је преваленца депресије код пацијената са ХОБП-ом била 27,1%, док је у другим истраживањима преваленца депресије била знатно нижа (чак до само 6%) [169, 317–320]. С обзиром на то да је у овом истраживању узорак сачињен тако да сви пацијенти имају одређени степен ХОБП-а, као и степен депресивног поремећаја, преваленца није упоредива са резултатима других истраживања.

У великом броју студија, као на пример у студији Неги и сарадника [319], истакнута је важност праћења повезаности степена опструкције испитаника са ХОБП-ом са тежином депресије. У овој дисертацији, студија је објаснила статистичку значајност ( $p<0,01$ ) између ФЕВ1 и тежине депресије након 8 недеља лечења SSRI антидепресивима, што је у складу са резултатима [308]. Други аутори, [309], установили су да су фактори попут стадијума ГОЛД, пушења и трајања болести, значајно повезани

( $p < 0,05$ ) са депресијом код пацијената са ХОБП-ом. Поред тога, користећи регресиону анализу, открили су да трајање болести и пушење јесу статистички најзначајнији фактори који утичу на симптоме депресије ( $p = 0,0011$ ).

Када се анализирају резултати НАМ-D скале, стопа благе депресије у групи пацијената са ХОБП-ом била је 38,3%, стопа умерене 48,3%, док је стопа тешке депресије била 13,3% пре почетка терапије антидепресивима. Поред тога, бележи се статистички значајна разлика међу половима ( $\chi^2 = 7,69$ ,  $df = 2$ ,  $p < 0,05$ ) – код женске популације забележен је благи (41,3% у односу на мушкарце 33,3%) и умерени (52% у односу на мушкарце 42,2%) степен депресије, док је код мушкараца чешћи тежи степен депресије (24,4% у односу на жене, свега 6,7%). У овој студији, дакле, депресивни поремећај дијагностикован је код 120 испитаника са ХОБП-ом, од којих је било 75 жена и 45 мушкараца. Предочена структура узорка по полу слична је истраживању [321] у коме се наводи да су жене склоније депресији, готово два пута више од мушкараца. Слично томе, у истраживању [308] је, на узорку од 202 пацијента са ХОБП-ом, установљено да жене више пате од депресије него мушкарци. Када је реч о полу испитаника, закључено је да је било више жена са ХОБП-ом и депресијом, што је у складу са различитим претходним студијама чији резултати говоре о томе да жене са ХОБП-ом чешће имају депресију од мушкараца [322].

Са друге стране, Карваљо и остали су, на узорку од 189 пацијената од којих 49 са ХОБП-ом, открили да 45% жена са ХОБП-ом има коморбидитет депресије [323]. Аутори [309] су установили да је од 120 пацијената са ХОБП-ом 6 (5%) имало благу депресију, 18 (15%) умерену, а 42 (35%) тешку депресију, док није забележен ниједан случај граничног, односно, најтежег облика депресије. Од укупно 109 пацијената са ХОБП-ом, 62 (57%) су показала значајне симптоме депресије, док је код 20 (18%) установљена тешка депресија [152].

Анализирањем корелација варијабли помоћу НАМ-D скале установљена је позитивна корелација вредности ФЕВ1 и тежине депресије, како пре тако и након лечења антидепресивима ( $r = 0,87$ ,  $n = 120$ ,  $p < 0,01$ ). Наиме, након почетка терапије антидепресивима, испитаници који су имали средње тешки степен бронхијалне опструкције и тежак облик депресије, имају благи или умерени облик депресије. Пацијенти са ХОБП-ом и дијагностикованом депресијом лечени су антидепресивима, а исход терапије указао је на статистички значајну разлику у односу на тежину ХОБП-а. Наиме, испитаници са симптомима благе депресије чинили су укупно 91,3% пацијената. Установљено је да постоји статистички значајна разлика у дистрибуцији депресије код пацијената са ХОБП-ом који су лечени антидепресивима у поређењу са тежином ХОБП-а и да је дошло до смањења симптома депресивног поремећаја ( $\chi^2 = 192,81$ ,  $df = 6$ ,  $p < 0,01$ ). Даље, након увођења терапије антидепресивима, губи се статистичка значајност када је реч о разлици у тежини депресивног поремећаја у односу на пол, али је остала статистички значајна разлика у односу на старост ( $F = 34,81$ ,  $df = 3$ ,  $p < 0,01$ ). Слично томе, у истраживању [308], такође је установљено помоћу анализе корелације, да постоји статистички значајна разлика у дистрибуцији депресије пацијената са ХОБП-ом, при чему су жене имале виши ниво депресије и тежи степен диспнеје ( $r = 0,541$ ,  $p = 0,001$  за жене у односу на мушкарце  $r = 0,211$ ,  $p = 0,05$ ).

У Латиноамерици спроведена је студија у којој је анализирана веза депресије и ХОБП-а. Узорак у овој студији били су пацијенти из Перуа који живе у планинским пределима. Аутори овог рада тврде да постоји блиска веза депресије и надморске висине, која је израженија код женске популације. Још једном је утврђено да је депресија

присутнија код жена него код мушкараца. Оно што су разлике у односу на истраживање у овој дисертацији јесу те да је студија коју су спровели ови аутори обухватила пацијенте старије од 35 година, при чему је просечна старост 50 година. Али, за разлику од наше студије, њихова студија је спроведена на пацијентима старијим од 35 година, старости око 50 година, односно на старијим одраслим пацијентима са ХОБП-ом [324].

Везе симптома и квалитета живота кључна су питања којима се посвећује пажња приликом лечења поремећаја расположења. Симптоми депресије индиректно утичу на животну средину и друштвени квалитет живота и често су довођени у везу са различитим, међусобно повезаним факторима, као што су: радна способност, статус запослења, животна ситуација и квалитет друштвених односа, чија се побољшања најчешће касније ефективно дешавају у односу на смањење симптома [325–330]. На пример, у истраживању [308] откривено је да жене са ХОБП-ом, поред тога што су склоније депресији, показују и лошије симптоме у варијаблама везаним за квалитет живота. Према резултатима истраживања [331], квалитет живота код пацијената са ХОБП-ом и коморбидитетом депресије побољшао се помоћу додатног третмана арипипразолом. Након ове терапије, показало се смањење и позитивна промена физичког и психичког квалитета живота. Другим речима, побољшање функционисања захватило је све домене квалитета живота.

У овом истраживању такође је установљено да након терапије антидепресивима пацијенти имају позитивне резултате. Наиме, физичко стање које је пре терапије антидепресивима забележено као лоше (68% код мушкараца и 64% код жена), сада је након терапије знатно смањено (4,4% код мушкараца и 5,3% код жена). Осећај благостања оцењен као добар је код мушкараца био 0% и исто толико код жена, док је након терапије антидепресивима дошло до значајног побољшања и то 2,2% код мушкараца и 1,3% код жена. Када је реч о позитивном исходу терапије антидепресивима код пацијената са ХОБП-ом са коморбидитетом депресије, резултати овог истраживања у складу су са претходним истраживањима, као на пример са 278, 325, 329, 330, 332–334. Наиме, у лечењу ових пацијената коришћени су лекови за нормализацију симптома депресије код којих се показало да имају статистички значајан утицај на квалитет њиховог живота. Епидемиолошке студије које се баве овим питањем, као и наша студија, показују да је увођење терапије SSRI у позитивној корелацији са квалитетом живота испитаника. Механизам којим антидепресиви регулишу расположење пацијената, у лечењу SSRI, јесте селективна инхибиција поновног преузимања серотонина, што резултира смањењем симптома депресије, како тврде и аутори истраживања [309] и [335].

Анализирајући коморбидитете испитаника, Антонели и други, пронашли су да скоро половина пацијената са ХОБП-ом има коморбидитете. Наиме, од 270 пацијената са ХОБП-ом, 28% њих је имало хипертензију, 14% дијабетес и 10% коронарну болест [336]. Аутори истраживања [337] и [338] запазили су учесталост присуства депресије у односу на анксиозност код пацијената са ХОБП-ом. Слично томе, Миравитлс и сарадници су на узорку од 836 пацијената у Шпанији установили да 74,6% пацијената са стабилном ХОБП има депресију [339].

Социодемографски и психолошки односи карактеришу околину у којој оболели живе, раде и успостављају контакте са другима како би се обезбедила подршка глобалног друштва коме припадају. Њихов утицај на квалитет живота оболелог још увек се проучава. С обзиром на то да је циљ савремених терапијских процедура побољшање квалитета живота оболелог са соматским болестима и коморбидитетима, почело се са

истраживањем квалитета живота оболелих. Резултати многих студија указују на то да су са нижим квалитетом живота повезане све категорије здравља, као и да оне утичу једна на другу, што је и у овом раду потврђено.

У последњих 20 година остварен је значајан напредак на пољу дијагностиковања квалитета живота пацијената. За успешно одређивање квалитета живота неопходно је направити добар одабир теста који обезбеђује високу сензитивност и специфичност, али и брзину извођења теста, што су, по препорукама европског и америчког центра за контролу болести (ECDC и CDC), тестови амплификације нуклеинске киселине. За мерење квалитета живота и задовољства животом, у овом раду коришћена је Q-LES-Q скала краће форме. На почетку истраживања, резултати су указали на то да 77,5% испитаника оцењује задовољство животом као лоше, 21,7% као просечно и свега 8% као добро, али показују и да постоји статистички значајна разлика у односу на тежину депресије ( $\chi^2=28,14$ ,  $df=4$ ,  $p<0,01$ ). Након увођења терапије антидепресивима, 77,5% испитаника оцењује задовољство животом као просечно и 22,5% као добро, што представља позитиван исход терапије антидепресивима код пацијената са ХОБП-ом и коморбидитетом депресивног поремећаја.

Неповољан социоекономски статус данас је прихваћен као јасан фактор ризика за настанак ХОБП-а, иако компоненте сиромаштва које доприносе томе нису у потпуности утврђене. У овом истраживању испитаници су оценили свој економски статус и материјалну ситуацију као лошу и врло лошу. Такође, сексуални нагон/интерес повезан је са депресијом, што је у овом раду потврђено и у складу је са претходним истраживањима (нпр. [308]). Утврђено је и да је сексуални нагон/интерес оцењен као лош код 85,3% мушкараца, али и код жена, пре терапије антидепресивима, док су након терапије антидепресивима резултати другачији. Наиме, сексуални нагон/интерес оцењен је као лош код 82,2% мушкараца, што указује на побољшање, док је оцењен као лош код 86,7% жена (што је заправо погоршање од 1,4%). Предочени резултат доказан је и у популационим студијама које пручавају ове болести, као на пример у студији [308], где аутори сматрају да су жене у већем ризику, јер многе од њих, осим што раде кућне послове, имају тенденцију да живе саме или да брину о старима.

Поред свега наведеног, као главни фактор ризика за настанак ове болести наводи се конзумирање цигарета, иако свега 20% пушача оболи од ове болести. Ово јасно указује на потребу да се и остали фактори ризика идентификују, те да им се посвети посебна пажња приликом испитивања настанка ХОБП-а, управо из разлога што су претходних година били занемаривани. Недијагностикована, и, сходно томе, нелечена депресија, може довести до озбиљних компликација, нарочито код жена. Клиничке манифестације депресије код жена, пре свега, обухватају повлачење у себе, потиштеност, пад воље и енергије, несаницу, губитак апетита, препуштање црним мислима, безнадежност, беспомоћност. У појединим случајевима долази до спонтане резолуције степена депресије, док код неких жена може довести до озбиљних менталних оштећења и компликација као што је суицид. Код мушкараца депресија углавном доводи до осећаја очаја, неуспеха, породичне дисфункционалности и пада радне способности. Из тих разлога, многе земље примењују различите програме контроле и превенције депресије. Програми контроле депресије највећим делом базирани су на скринингу асимптоматских депресивних епизода код особа оба пола. Од ових програма очекује се смањење последица депресије које штете менталном здрављу људи, као и да ће се надаље предупредити ширење менталних поремећаја.

Велика учесталост јављања депресије без симптома, као и могућност неповољног исхода на ментално здравље, подстакле су развој осетљивијих инструмената и алата за процену и мерење симптома депресије. Рана дијагноза депресије изузетно је важна, али и врло изазовна због асимптоматске природе и карактеристичног развојног циклуса саме болести. Правовремено дијагностиковање и препознавање системских ефеката саме болести доприноси бољем праћењу њеног тока, ефикаснијем лечењу и бољем квалитету живота.

## 6. ЗАКЉУЧЦИ

Ово истраживање је показало да постоји позитивна корелација између нивоа депресивности и степена тежине ХОБП-а.

Сprovedено истраживање омогућило је идентификовање промена у степену депресивности код пацијената са ХОБП-ом током процеса њиховог лечења, односно након употребе антидепресива.

Према добијеним резултатима истраживања, укључење лечења депресије антидепресивима је статистички значајно утицало на побољшање квалитета живота пацијената са ХОБП-ом који имају придружени депресивни поремећај.

Ова студија показује да су физичко стање, радна способност и социјална интеракција три главна проблема пацијената. У њиховом лечењу, антидепресиви који се користе за нормализацију симптома депресије имали су статистички значајан утицај на квалитет њиховог живота. Квалитет живота и задовољство животом пацијената у овој студији, у просеку, побољшани су након 8 недеља терапије ССРИ.

Резултати ове студије потврђују да је тежина опструкције ваздушног тока у корелацији са нивоом измерених психолошких фактора, што значи да симптоми депресије постају све израженији, сразмерно напредовању пулмолошке болести.

У истраживању је установљена статистички значајна разлика у тежини депресије у односу на пол, при чему су жене имале статистички значајно већу тежину депресивних епизода.

Након увођења терапије антидепресививима у трајању од 8 недеља дошло је до статистички значајног смањења симптома депресије.

Такође је утврђено да тежи степен ХОБП-а и тежи облици депресије утичу на квалитет живота. Дакле, један од закључака овог истраживања је да је важно укључивање психијатријске здравствене неге у планове лечења ове популације пацијената чиме би се побољшао исход лечења у целини.

Узевши у обзир величину узорка и резултате истраживања, ова студија подстиче истраживаче да овој теми придају већу важност, управо зато јер су тренутно мало заступљена, с обзиром на то да добија на значају како у психијатрији, тако има важност и за друге стручњаке, али и за саме пацијенте. Како би се побољшао квалитет живота пацијената и унапредили општи здравствени резултати, битно је проширити ово поље истраживања, и подробније му приступити (са другог аспекта) у сличним будућим студијама.

На крају, за процес лечења особа које имају удружене болести ХОБП и депресију, сматра се да је психосоцијална подршка веома важна у било којој фази болести, због чега се препоручује креирање и ревидирање низа програма усмерених ка праћењу пацијената и њихових породица. За то је веома важна улога медицинских радника, јер је здравствено особље оно које проводи велики део свог времена у комуникацији са пацијентима, ствара блиске односе са њима, као и са њиховим члановима породице. Кроз креирање и

ревидирање програма подршке, било би могуће и ефикасније за пацијенте да се суочавају са болешћу, као и здравственом особљу да ефикасније раде са пацијентима. Поред тога, то би користило побољшању радног окружења и, као последица тога, створиле би се боље околности у којима би пацијент имао адекватнији квалитет живота током своје болести.

## 7. ЛІТЕРАТУРА

1. GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2021 Report. 2021. Available [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf). Accessed: July 26, 2021.
2. Hogeia SP, Tudorache E, Fildan AP, Fira-Mladinescu O, Marc M, Oancea C. Risk factors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Clin Respir J*. 2020;14(3):183–197. doi:10.1111/crj.13129.
3. AIHW. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Cat. No. ACM 35. (Australian Institute of Health and Welfare, 2020).
4. Lazic Z, Stankovic I, Milenkovic B, Zvezdin B, Hromis S, Jankovic S, et al. Characteristics of COPD Phenotypes in Serbia. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:643-54.
5. WHO. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Available at [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)) Published June 21, 2021. Accessed: July 24, 2021.
6. GOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2018, 2018. <http://www.goldcopd.org>. [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov\\_WMS.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf)
7. Zareifopoulos N, Bellou A, Spiropoulou A, Spiropoulos K. Prevalence, contribution to disease burden and management of comorbid depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease: a narrative review. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2019;16(5–6):406–417. doi:10.1080/15412555.2019.1679102
8. Dua R, Das A, Kumar A, Kumar S, Mishra M, Sharma K. Association of comorbid anxiety and depression with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung India* 2018;35:31-6.
9. Wang J, Willis K, Barson E, Smallwood N. The complexity of mental health care for people with COPD: a qualitative study of clinicians' perspectives. *NPJ primary care respiratory medicine*. 2021 Jul 22;31(1):40.
10. GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2019 Report, 2019. [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org) (Accessed on February 04, 2019).
11. Wrzeciono A, Czech O, Buchta K, Zabłotni S, Gos E, Tłuczykont Ł, Górecka D, Pastuła A, Adamczyk M, Jach E, Świerkowski I. Assessment of stress, depressive and anxiety symptoms in patients with COPD during in-hospital pulmonary rehabilitation: an observational cohort study. *Medicina*. 2021 Feb 25;57(3):197.
12. Rosińczuk J, Przyszlak M, Uchmanowicz I. Sociodemographic and clinical factors affecting the quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2018 Sep 12:2869-82. doi: 10.2147/COPD.S165714
13. Safiri S, Carson-Chahhoud K, Noori M, Nejadghaderi SA, Sullman MJ, Heris JA, Ansarin K, Mansournia MA, Collins GS, Kolahi AA, Kaufman JS. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and

- territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *bmj*. 2022 Jul 27;378.
14. Batut. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“, Zdravstveno statistički godišnjak. Studija „Istraživanje zdravlja stanovništva Srbije 2019. godine“; 2019. <https://www.batut.org.rs/download/publikacije/ZdravljeStanovnistva2019.pdf>
  15. Batut. Здравствено-статистички годишњак Републике Србије 2021, 2021. <https://www.batut.org.rs/download/publikacije/pub2021a.pdf>
  16. Vukoja M, Kopitovic I, Lazic, Z, Milenkovic B, Stankovic I, Zvezdin B et al. Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease in Serbia: an expert group position statement. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019; 14: 1993–2002.
  17. Pejčić T. Definicija i epidemiologija opstruktivne bolesti pluća. U: Bošnjak-Petrović B, ured Hronična opstruktivna bolest pluća. Beograd: Libri medicorum, 2011.
  18. Milenković B, Mitić-Milikić M, Rebić P, Vukčević M, Dudvarski-Ilić A, Nagorni Obradović Lj, Lazić Z, Bošnjak-Petrović V. Asthma and Chronic Bronchitis Symptoms among Adult Population of Belgrade. *Srp Arh Celok Lek* 2011; 139(3-4):149-154
  19. Stanković I. Faktori rizika za nastanak hronične opstruktivne bolesti pluća. U: Bošnjak-Petrović V. Hronična opstruktivna bolest pluća. Beograd: Libri medicorum, 2011.
  20. Čekerevac I. Sistemski efekti hronične opstruktivne bolesti pluća. Doktorska disertacija, Kragujevac, 2010.
  21. Bošnjak-Petrović V. Sistemski efekti i komorbiditet u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća. U: Bošnjak-Petrović V. Hronična opstruktivna bolest pluća. Beograd: Libri medicorum, 2011, стр. 251-68.
  22. GOLD. (2013). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013. <http://www.goldcopd.org/>.
  23. Antuni JD, Barnes PJ. Evaluation of individuals at risk for COPD: beyond the scope of the global initiative for chronic obstructive lung disease. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation*. 2016;3(3):653.
  24. Zhou X, Baron RM, Hardin M, et al. Identification of a chronic obstructive pulmonary disease genetic determinant that regulates HHIP. *Hum Mol Genet* 2012; 21:1325.
  25. Dome P, Lazary J, Kalapos MP, Rihmer Z. Smoking, nicotine and neuropsychiatric disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2010 Feb 1;34(3):295-342.
  26. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking— 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014.
  27. Marsh S, Aldington S, Shirtcliffe P, Weatherall M, Beasley R. Smoking and COPD: what really are the risks? *Eur. Respir. J*. 2006; 28:883–886.
  28. Hikichi M, Mizumura K, Maruoka S, Gon Y. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by cigarette smoke. *Journal of thoracic disease*. 2019 Oct;11(Suppl 17):S2129.

29. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*, 2011; 139(4):752-63.
30. Di Rosanna P, Salvatore C. Reactive oxygen species, inflammation, and lung diseases. *Current pharmaceutical design*. 2012 Sep 1;18(26):3889-900.
31. Benowitz NL, Hatsukami D. Gender differences in the pharmacology of nicotine addiction. *Addiction biology*. 1998 Oct;3(4):383-404.
32. Yoshida T, Tuder RM. Pathobiology of cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease. *Physiological reviews*. 2007 Jul;87(3):1047-82.
33. Jain D, Chaudhary P, Varshney N, Bin Razzak KS, Verma D, Khan Zahra TR, Janmeda P, Sharifi-Rad J, Daştan SD, Mahmud S, Docea AO. Tobacco smoking and liver cancer risk: potential avenues for carcinogenesis. *Journal of Oncology*. 2021 Dec 10;2021.
34. Alqahtani JS, Njoku CM, Bereznicki B, Wimmer BC, Peterson GM, Kinsman L, Aldabayan YS, Alrajeh AM, Aldhahir AM, Mandal S, Hurst JR. Risk factors for all-cause hospital readmission following exacerbation of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2020 Jun 3;29(156):190166. doi: 10.1183/16000617.0166-2019. PMID: 32499306.
35. Collins PF, Stratton RJ, Elia M. Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012; 95:1385–1395. 76.
36. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *European Respiratory Journal*. 2003 Oct 1;22(4):672-88.
37. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016 Jul 1;138(1):16-27.
38. Adcock IM, Caramori G, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: new molecular insights. *Respiration*. 2011;81(4):265-84.
39. Moll M, Sakornsakolpat P, Shrine N, Hobbs BD, DeMeo DL, John C, Guyatt AL, McGeachie MJ, Gharib SA, Obeidat ME, Lahousse L. Chronic obstructive pulmonary disease and related phenotypes: polygenic risk scores in population-based and case-control cohorts. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020 Jul 1;8(7):696-708.
40. Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative stress in COPD. *Chest*. 2013 Jul 1;144(1):266-73.
41. Hardin M, Silverman EK. Chronic obstructive pulmonary disease genetics: a review of the past and a look into the future. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation*. 2014;1(1):33.
42. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet*. 2005; 365(9478):2225-36.
43. Seersholm N, Kok-Jensen A, Dirksen A. Decline in FEV1 among patients with severe hereditary alpha 1-antitrypsin deficiency type PiZ. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995 Dec;152(6):1922-5.
44. Hiller AM, Piitulainen E, Jehpsson L, Tanash H. Decline in FEV1 and hospitalized exacerbations in individuals with severe alpha-1 antitrypsin deficiency. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2019 May 23;1075-83.
45. Kiros F, Shakya KM, Rupakheti M, Regmi RP, Maharjan R, Byanju RM, Naja M, Mahata K, Kathayat B, Peltier RE. Variability of anthropogenic gases: Nitrogen oxides,

- sulfur dioxide, ozone and ammonia in Kathmandu Valley, Nepal. *Aerosol and Air Quality Research*. 2016 Dec;16(12):3088-101.
46. Afroz R, Hassan MN, Ibrahim NA. Review of air pollution and health impacts in Malaysia. *Environmental research*. 2003 Jun 1;92(2):71-7.
  47. Agusti A, Gea J, Faner R. Biomarkers, the control panel and personalized COPD medicine. *Respirology*. 2016 Jan;21(1):24-33.
  48. Bellamy D, Smith J. Role of primary care in early diagnosis and effective management of COPD. *International journal of clinical practice*. 2007 Aug;61(8):1380-9.
  49. Drummond MB, Buist AS, Crapo JD, Wise RA, Rennard SI. Chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI workshop on the primary prevention of chronic lung diseases. *Annals of the American Thoracic Society*. 2014 Apr;11(Supplement 3):S154-60.
  50. Sekine Y, Katsura H, Koh E, Hiroshima K, Fujisawa T. Early detection of COPD is important for lung cancer surveillance. *European Respiratory Journal*. 2012 May 1;39(5):1230-40.
  51. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, Van Weel C, Zielinski J. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007 Sep 15;176(6):532-55.
  52. Durstine JL, Gordon B, Wang Z, Luo X. Chronic disease and the link to physical activity. *Journal of sport and health science*. 2013 Mar 1;2(1):3-11.
  53. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. *Respirology*. 2016 Jan;21(1):14-23.
  54. Belvisi MG, Bottomley KM. The role of matrix metalloproteinases (MMPs) in the pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a therapeutic role for inhibitors of MMPs?. *Inflammation research*. 2003 Mar;52:95-100.
  55. Baraldo S, Turato G, Saetta M. Pathophysiology of the small airways in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2012;84(2):89-97.
  56. Eapen MS, Hansbro PM, Larsson-Callerfelt AK, Jolly MK, Myers S, Sharma P, Jones B, Rahman MA, Markos J, Chia C, Larby J. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: underlying pathophysiology and new therapeutic modalities. *Drugs*. 2018 Nov;78:1717-40.
  57. Wilkinson TM, Aris E, Bourne S, Clarke SC, Peeters M, Pascal TG, Schoonbroodt S, Tuck AC, Kim V, Ostridge K, Staples KJ. A prospective, observational cohort study of the seasonal dynamics of airway pathogens in the aetiology of exacerbations in COPD. *Thorax*. 2017 Oct 1;72(10):919-27.
  58. Batut. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostiku i lečenje Hronične opstruktivne bolesti pluća. 2013. <https://www.batut.org.rs/download/aktuelno/klinicka%20praksa/Hronicna%20opstruktivna%20bolest%20pluca.pdf>
  59. Chung KF, Adcock IM. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. *European Respiratory Journal*. 2008 Jun 1;31(6):1334-56.

60. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, Sun R, Tian Z, Xu X, Wei H. Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+ CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *bioRxiv*. 2020 Feb 20:2020-02.
61. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brügger MC, O'Mahony L, Gao Y, Nadeau K, Akdis CA. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020 Jul;75(7):1564-81.
62. Vasiljević S. Socijalna dimenzija kvaliteta života obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća. *Универзитет у Крагујевцу*. 2019.
63. Glencross DA, Ho TR, Camina N, Hawrylowicz CM, Pfeiffer PE. Air pollution and its effects on the immune system. *Free Radical Biology and Medicine*. 2020 May 1;151:56-68.
64. Sharma, G., Hanania, N. A., & Shim, Y. M. (2009). The aging immune system and its relationship to the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 6(7), 573-580.
65. Strzelak A, Ratajczak A, Adamiec A, Feleszko W. Tobacco smoke induces and alters immune responses in the lung triggering inflammation, allergy, asthma and other lung diseases: a mechanistic review. *International journal of environmental research and public health*. 2018 May;15(5):1033.
66. Xue W, Ma J, Li Y, Xie C. Role of CD4+ T and CD8+ T Lymphocytes-Mediated Cellular Immunity in Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Immunology Research*. 2022;2022.
67. Brusselle GG, Joos GF, Bracke KR. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet*. 2011 Sep 10;378(9795):1015-26.
68. Gouwy M, Struyf S, Proost P, Van Damme J. Synergy in cytokine and chemokine networks amplifies the inflammatory response. *Cytokine & growth factor reviews*. 2005 Dec 1;16(6):561-80.
69. Rovina N, Koutsoukou A, Koulouris NG. Inflammation and immune response in COPD: where do we stand?. *Mediators of inflammation*. 2013 Oct;2013.
70. Cohen BH, BALL JR WC, Brashears S, Diamond EL, Kreiss P, Levy DA, Menkes HA, Permutt S, Tockman MS. Risk factors in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *American journal of epidemiology*. 1977 Mar 1;105(3):223-32.
71. Brashier BB, Kodgule R. Risk factors and pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Assoc Physicians India*. 2012 Feb 1;60(Suppl):17-21.
72. GOLD. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Diseases. 2023 Report. 2023. <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
73. Trivić B. Analiza troškova nastalih hospitalizacijom u tercijarnoj ustanovi usled akutnih egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća. *Универзитет у Новом Саду*. 2016 May 23.
74. Liu D, Meister M, Zhang S, Vong CI, Wang S, Fang R, Li L, Wang PG, Massion P, Ji X. Identification of lipid biomarker from serum in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research*. 2020 Dec;21:1-3.

75. Furutate R, Ishii T, Motegi T, Hattori K, Kusunoki Y, Gemma A, Kida K. The neutrophil to lymphocyte ratio is related to disease severity and exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Internal Medicine*. 2016;55(3):223-9.
76. Graumam RQ, Pinheiro MM, Nery LE, Castro CH. Increased rate of osteoporosis, low lean mass, and fragility fractures in COPD patients: association with disease severity. *Osteoporosis International*. 2018 Jun;29:1457-68.
77. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. 2011. Национални водич добре клиничке праксе. Депресија. [https://www.zdravlje.gov.rs/view\\_file.php?file\\_id=675&cache=sr](https://www.zdravlje.gov.rs/view_file.php?file_id=675&cache=sr);
78. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest* 1988; 93: 580–586.
79. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, et al. Usefulness of the medical research council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 581–586.
80. Crisafulli E, Costi S, Luppi F, Cirelli G, Cilione C, Coletti O, Fabbri LM, Clini EM. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. *Thorax*. 2008 Jun 1;63(6):487-92.
81. Yin HL, Yin SQ, Lin QY, Xu Y, Xu HW, Liu T. Prevalence of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients: a meta-analysis. *Medicine*. 2017 May;96(19).
82. van den Bemt L, Schermer T, Bor H, Smink R, van Weel-Baumgarten E, Lucassen P, van Weel C. The risk for depression comorbidity in patients with COPD. *Chest*. 2009 Jan 1;135(1):108-14.
83. Cavallès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A et al. Comorbidities of COPD. *Eur Resp Rev*. 2013; 22: 454-475; doi: 10.1183/09059180.00008612
84. Martinez CH, Mannino DM, Divo MJ. Defining COPD-related comorbidities, 2004-2014. *J COPD F*. 2014; 1(1): 51-63.
85. Wagena Ej, Kant I, van Amelsvoort LG, et al. Risk of depression and anxiety in employees with chronic bronchitis: the modifying effect of cigarette smoking. *Psychosom Med*. 2004;66:729-734.
86. Burney P, Jithoo A, Koto B, et al. Chronic obstructive pulmonary disease mortality and prevalence: the associations with smoking and poverty-a BOLD analysis. *Thorax* 2014; 69(5):465-473. 17.
87. Loi AT, Hoonhorst SJ, Franciosi L, Bischoff R, Hoffmann RF, Heijink I, van Oosterhout AJ, Boezen HM, Timens W, Postma DS, Lammers JW. Acute and chronic inflammatory responses induced by smoking in individuals susceptible and non-susceptible to development of COPD: from specific disease phenotyping towards novel therapy. Protocol of a cross-sectional study. *Bmj Open*. 2013 Jan 1;3(2):e002178.
88. Gajović G. Социомедицински аспекти депресивности код старих у контексту савремених демографских и друштвеноекономских односа. Докторска дисертација, Универзитет у Крагујевцу, Факултет медицинских наука. 2020.
89. Zavod za javno zdravlje Subotica. Depresivni poremećaji. 2023. <https://zjzs.org.rs/novost/408>
90. Kennedy N, Paykel ES. Residual symptoms at remission from depression: impact on long-term outcome. *Journal of affective disorders*. 2004 Jun 1;80(2-3):135-44.

91. Kennedy N, Abbott R, Paykel ES. Longitudinal syndromal and sub-syndromal symptoms after severe depression: 10-year follow-up study. *The British Journal of Psychiatry*. 2004 Apr;184(4):330-6.
92. Lam RW, Kennedy SH. Evidence-based strategies for achieving and sustaining full remission in depression: focus on metaanalyses. *Canadian journal of psychiatry*. 2004 Mar 1;49(1):17-26.
93. Jelić I, Mihajlović G, Mihajlović F, Minić N, Ratinac M, Pantović-Stefanović M. COPD and Depression Analysis in Regard to Obstructive Pulmonary Levels. In *Healthcare* 2023 Apr 19 (Vol. 11, No. 8, p. 1175). MDPI.
94. Jelic I, Folic M, Mihajlovic F, Jankovic S, Mihajlovic G. The Effects of Antidepressant Therapy on Health-Related Quality of Life in Patients with a Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Depressive Symptoms. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research*. 2022.
95. Jeong Uk Lim, Chan Kwon Park, Tae-Hyung Kim, An-Soo Jang, Yong Bum Park, Chin Kook Rhee, Ki Suck Jung, Kwang Ha Yoo, Won-Yeon Lee, and Hyoung Kyu Yoon. The difficulty of improving quality of life in COPD patients with depression and associated factors. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019; 14: 2331–2341.
96. Siris SG. Suicide and schizophrenia. *Journal of psychopharmacology*. 2001 Mar;15(2):127-35.
97. Andreasen NC. *Brave new brain: Conquering mental illness in the era of the genome*. Oxford University Press; 2004.
98. Vujcic M, Tomicevic-Dubljevic J, Grbic M, Lecic-Tosevski D, Vukovic O, Toskovic O. Nature based solution for improving mental health and well-being in urban areas. *Environmental research*. 2017 Oct 1;158:385-92.
99. Janković S. Depresije. *Dom zdravlja Obrenovac*. 2015. <http://www.domzdravljaobrenovac.com/pdf/depresije-2010.pdf>
100. Rao TS, Asha MR, Ramesh BN, Rao KJ. Understanding nutrition, depression and mental illnesses. *Indian journal of psychiatry*. 2008 Apr;50(2):77.
101. Goodwin GM. Depression and associated physical diseases and symptoms. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2006 Jun 30;8(2):259-65.
102. WHO. *Depression and other common mental disorders: global health estimates*. World Health Organization. Geneva. 2017. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254610>
103. Hankin BL. Adolescent depression: Description, causes, and interventions. *Epilepsy & behavior*. 2006 Feb 1;8(1):102-14.
104. Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, Bijl RV, Graaf RD, Vollebergh W, Dragomirecka E, Kohn R, Keller M, Kessler RC, Kawakami N. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *International journal of methods in psychiatric research*. 2003 Feb;12(1):3-21.
105. Pavkovic B, Zaric M, Markovic M, Klacar M, Huljic A, Caricic A. Double screening for dual disorder, alcoholism and depression. *Psychiatry research*. 2018 Dec 1;270:483-9.
106. Hermanns N, Caputo S, Dzida G, Khunti K, Meneghini LF, Snoek F. Screening, evaluation and management of depression in people with diabetes in primary care. *Primary care diabetes*. 2013 Apr 1;7(1):1-0.
107. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, De Roux N, Dodé C, Dunkel L, Dwyer AA, Giacobini P, Hardelin JP, Juul A, Maghnie M. European consensus statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism—pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015 Sep;11(9):547-64.

108. Jaffe DH, Rive B, Denee TR. The humanistic and economic burden of treatment-resistant depression in Europe: a cross-sectional study. *BMC psychiatry*. 2019 Dec;19:1-1.
109. Schinckus L, Dangoisse F, Van den Broucke S, Mikolajczak M. When knowing is not enough: Emotional distress and depression reduce the positive effects of health literacy on diabetes self-management. *Patient education and counseling*. 2018 Feb 1;101(2):324-30.
110. Kleiboer A, Smit J, Bosmans J, Ruwaard J, Andersson G, Topooco N, Berger T, Krieger T, Botella C, Baños R, Chevreur K. European COMPARative Effectiveness research on blended Depression treatment versus treatment-as-usual (E-COMPARED): study protocol for a randomized controlled, non-inferiority trial in eight European countries. *Trials*. 2016 Dec;17(1):1-0.
111. Miletić V, Marotić V, Pejović-Milovančević M, Peruničić I. Depresija i hronične somatske bolesti. *Psihijat. dan*. 2009;41(1-2):55-64.
112. Jelić I. Chronic obstructive pulmonary disease and depression. *Engrami*. 2015;37(1):49-54.
113. Peterson JB. *Maps of meaning: The architecture of belief*. Routledge; 2002 Sep 11.
114. Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske. *Klinički vodič - Duševni poremećaji i poremećaji ponašanja*. 2008. [https://www.vladars.net/sr-SP-Cyrl/Vlada/Ministarstva/MZSZ/Documents/depresija\\_distimija.pdf](https://www.vladars.net/sr-SP-Cyrl/Vlada/Ministarstva/MZSZ/Documents/depresija_distimija.pdf)
115. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, De Girolamo G, De Graaf R, Demyttenaere K, Hu C, Iwata N, Karam AN. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC medicine*. 2011 Dec;9(1):1-6.
116. Waraich P, Goldner EM, Somers JM, Hsu L. Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2004 Feb;49(2):124-38.
117. Daly M. Prevalence of depression among adolescents in the US from 2009 to 2019: analysis of trends by sex, race/ethnicity, and income. *Journal of Adolescent Health*. 2022 Mar 1;70(3):496-9.
118. WHO. World Health Organization. 2021. World health statistics 2021: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027053>
119. WHO. World Health Organization. 2022. World health statistics 2022: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240051157>
120. Lépine JP, Briley M. The increasing burden of depression. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2011 May 31;7(sup1):3-7.
121. Baxter AJ, Scott KM, Ferrari AJ, Norman RE, Vos T, Whiteford HA. Challenging the myth of an “epidemic” of common mental disorders: trends in the global prevalence of anxiety and depression between 1990 and 2010. *Depression and anxiety*. 2014 Jun;31(6):506-16.
122. Greenberg PE, Fournier AA, Sisitsky T, Pike CT, Kessler RC. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). *The Journal of clinical psychiatry*. 2015 Feb 25;76(2):5356.
123. O'Connor EA, Whitlock EP, Gaynes B, Beil TL. Screening for depression in adults and older adults in primary care: an updated systematic review. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK36410/>

124. Williams LJ, Pasco JA, Jackson H, Kiropoulos L, Stuart AL, Jacka FN, Berk M. Depression as a risk factor for fracture in women: a 10 year longitudinal study. *Journal of affective disorders*. 2016 Mar 1;192:34-40.
125. Siniscalchi KA, Broome ME, Fish J, Ventimiglia J, Thompson J, Roy P, Pipes R, Trivedi M. Depression screening and measurement-based care in primary care. *Journal of primary care & community health*. 2020 Nov;11:2150132720931261. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7673056/>
126. NCHC. National Center for Health Statistics. 2023. Depression. Morbidity. <https://www.cdc.gov/nchs/data/nhis/earlyrelease/EarlyRelease202009-508.pdf>.
127. NCHC. National Center for Health Statistics. 2023. National Ambulatory Medical Care Survey: 2019 National Summary Tables. [https://www.cdc.gov/nchs/data/ahcd/namcs\\_summary/2019-namcs-web-tables-508.pdf](https://www.cdc.gov/nchs/data/ahcd/namcs_summary/2019-namcs-web-tables-508.pdf).
128. NCHC. National Center for Health Statistics. 2023. Antidepressant Use Among Adults: United States, 2015–2018. <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db377.htm>.
129. NCHC. National Center for Health Statistics. 2023. Depression. <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/depression.htm>
130. Gustavson K, Knudsen AK, Nesvåg R, Knudsen GP, Vollset SE, Reichborn-Kjennerud T. Prevalence and stability of mental disorders among young adults: findings from a longitudinal study. *BMC psychiatry*. 2018 Dec;18:1-5.
131. Hansen T, Slagsvold B. The East–West divide in late-life depression in Europe: results from the Generations and Gender Survey. *Scandinavian psychologist*. 2017 Mar 8;4.
132. Van Winkle Z, Ferragina E, Recchi E. The unexpected decline in feelings of depression among adults ages 50 and older in 11 European countries amid the COVID-19 pandemic. *Socius*. 2021 Aug;7:23780231211032741.
133. Eurostat. Reporting chronic depression (10. september 2021). 2021. <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/edn-20210910-1>
134. ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. 2023. <https://www.ecdc.europa.eu/en>
135. Van de Velde S, Bracke P, Levecque K. Gender differences in depression in 23 European countries. Cross-national variation in the gender gap in depression. *Social science & medicine*. 2010 Jul 1;71(2):305-13.
136. Ibrahim AK, Kelly SJ, Adams CE, Glazebrook C. A systematic review of studies of depression prevalence in university students. *Journal of psychiatric research*. 2013 Mar 1;47(3):391-400.
137. Arias-de la Torre J, Vilagut G, Ronaldson A, Serrano-Blanco A, Martín V, Peters M, Valderas JM, Dregan A, Alonso J. Prevalence and variability of current depressive disorder in 27 European countries: a population-based study. *The Lancet Public Health*. 2021 Oct 1;6(10):e729-38.
138. Pravno informacioni sistem Repblike Srbije. Program o zaštiti mentalnog zdravlja u Republici Srbiji za period 2019–2026. godine. „Službeni glasnik RS“, broj 84 od 29. novembra 2019. 2019. <https://www.pravno-informacioni-sistem.rs/SIGlasnikPortal/eli/rep/sgrs/vlada/drugiakt/2019/84/1;>
139. Martinović I. Pet odsto stanovništva Srbije u depresiji. 12. februar 2019. 2019. <https://www.slobodnaevropa.org/a/pet-odsto-stanovnistva-srbije-u-depresiji/29764316.html>
140. WHO. Fact sheet on Sustainable Development Goals (SDGs): health targets. *Mental health*. 2018.

141. Batut. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“, Zdravstveno statistički godišnjak. 2011.
142. Greenberg PE, Fournier AA, Sisitsky T, Simes M, Berman R, Koenigsberg SH, Kessler RC. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2010 and 2018). *Pharmacoeconomics*. 2021 Jun;39(6):653-65. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33950419/>
143. APA. The Economic Cost of Depression is Increasing; Direct Costs are Only a Small Part. May 27, 2021. <https://www.psychiatry.org/News-room/APA-Blogs/The-Economic-Cost-of-Depression-is-Increasing>
144. Keshavarz K, Hedayati A, Rezaei M, Goudarzi Z, Moghimi E, Rezaee M, Lotfi F. Economic burden of major depressive disorder: a case study in Southern Iran. *BMC psychiatry*. 2022 Aug 30;22(1):577.
145. Johnston KM, Powell LC, Anderson IM, Szabo S, Cline S. The burden of treatment-resistant depression: a systematic review of the economic and quality of life literature. *Journal of affective disorders*. 2019 Jan 1;242:195-210.
146. Goldenberg DL. Diagnosis and differential diagnosis of fibromyalgia. *The American journal of medicine*. 2009 Dec 1;122(12):S14-21.
147. Kimmel PL, Weihs K, Peterson RA. Survival in hemodialysis patients: the role of depression. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1993 Jul 1;4(1):12-27.
148. Gruenberg AM, Goldstein RD, Pincus HA. Classification of depression: Research and diagnostic criteria: DSM-IV and ICD-10. *Biology of depression: From novel insights to therapeutic strategies*. 2005 Jan 26:1-2.
149. Löwe B, Gräfe K, Zipfel S, Witte S, Loerch B, Herzog W. Diagnosing ICD-10 depressive episodes: superior criterion validity of the Patient Health Questionnaire. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2004;73(6):386-90.
150. WHO. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Organization; 1992.
151. Rizzo R, Piccinelli M, Mazzi MA, Bellantuono C, Tansella M. The Personal Health Questionnaire: a new screening instrument for detection of ICD-10 depressive disorders in primary care. *Psychological Medicine*. 2000 Jul;30(4):831-40.
152. Lacasse Y, Rousseau L, Maltais F. Prevalence of depressive symptoms and depression in patients with severe oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 2001 Mar 1;21(2):80-6.
153. Wong TS, Xiang YT, Tsoh J, Ungvari GS, Ko FW, Hui DS, Chiu HF. Depressive disorders in older patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Hong Kong: a controlled study. *Aging & mental health*. 2014 Jul 4;18(5):588-92.
154. Yao HM, Xiao RS, Cao PL, Wang XL, Zuo W, Zhang W. Risk factors for depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *World Journal of Psychiatry*. 2020 Apr 4;10(4):59.
155. Kim KU, Park HK, Jung HY, Ahn JJ, Moon E, Kim YS, Lee MK, Lee H. Association of depression with disease severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*. 2014 Apr;192:243-9.
156. Lou P, Zhu Y, Chen P, Zhang P, Yu J, Wang Y, Chen N, Zhang L, Wu H, Zhao J. Interaction of depressive and anxiety symptoms on the mortality of patients with COPD: a preliminary study. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2014 Aug 1;11(4):444-50.

157. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, Goldstein R, Kunik ME, Yohannes AM, Hanania NA. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest*. 2008 Oct 1;134(4):43S-56S.
158. Katon W, Ciechanowski P. Impact of major depression on chronic medical illness. *Journal of psychosomatic research*. 2002 Oct 1;53(4):859-63.
159. Fritzsche A, Clamor A, von Leupoldt A. Effects of medical and psychological treatment of depression in patients with COPD—a review. *Respiratory medicine*. 2011 Oct 1;105(10):1422-33.
160. Billings AG, Moos RH. Comparisons of children of depressed and nondepressed parents: A social-environmental perspective. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 1983 Dec;11:463-85.
161. Brown J, Cohen P, Johnson JG, Smailes EM. Childhood abuse and neglect: specificity of effects on adolescent and young adult depression and suicidality. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1999 Dec 1;38(12):1490-6.
162. Maharaj S, Lees T, Lal S. Prevalence and risk factors of depression, anxiety, and stress in a cohort of Australian nurses. *International journal of environmental research and public health*. 2019 Jan;16(1):61.
163. Solé B, Verdolini N, Amoretti S, Montejo L, Rosa AR, Hogg B, Garcia-Rizo C, Mezquida G, Bernardo M, Martinez-Aran A, Vieta E. Effects of the COVID-19 pandemic and lockdown in Spain: comparison between community controls and patients with a psychiatric disorder. Preliminary results from the BRIS-MHC STUDY. *Journal of affective disorders*. 2021 Feb 15;281:13-23.
164. LaGrant B, Marquis BO, Berg AT, Grinspan ZM. Depression and anxiety in children with epilepsy and other chronic health conditions: national estimates of prevalence and risk factors. *Epilepsy & Behavior*. 2020 Feb 1;103:106828.
165. Gray C, Ambady L, Chao S, Smith W, Yoon J. Virtual Management of Chronic Conditions During the COVID-19 Pandemic: Insights From Primary Care Providers and Clinical Pharmacists. *Military Medicine*. 2023 Jul 1;188(7-8):e2615-20.
166. Balcells E, Gea J, Ferrer J, Serra I, Orozco-Levi M, de Batlle J, Rodriguez E, Benet M, Donaire-González D, Antó JM, Garcia-Aymerich J. Factors affecting the relationship between psychological status and quality of life in COPD patients. *Health and quality of life outcomes*. 2010 Dec;8:1-9.
167. Sundh J, Stållberg B, Lisspers K, Montgomery SM, Janson C. Co-morbidity, body mass index and quality of life in COPD using the Clinical COPD Questionnaire. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2011 May 27;8(3):173-81.
168. Pedrozo-Pupo JC, Campo-Arias A, Ceballos-Ospino GA. Quality of life and depression in COPD patients in the Colombian Caribbean. *The Clinical Respiratory Journal*. 2021 Sep;15(9):944-8.
169. Fan VS, Ramsey SD, Giardino ND, Make BJ, Emery CF, Diaz PT, Benditt JO, Mosenifar Z, McKenna R, Curtis JL, Fishman AP. Sex, depression, and risk of hospitalization and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Archives of internal medicine*. 2007 Nov 26;167(21):2345-53.
170. Cafarella PA, Effing TW, USMANI ZA, Frith PA. Treatments for anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Respirology*. 2012 May;17(4):627-38.
171. Yohannes AM, Hann M, Sibbald B. The management of depressive symptoms in patients with COPD: a postal survey of general practitioners. *Primary health care research & development*. 2011 Jul;12(3):237-44.

172. Lin P, Campbell DG, Chaney EF, Liu CF, Heagerty P, Felker BL, Hedrick SC. The influence of patient preference on depression treatment in primary care. *Annals of Behavioral Medicine*. 2005 Oct 1;30(2):164-73.
173. Yohannes AM, Jin JW, Kunik ME. Benefit–risk assessment of psychotropic drugs in older patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs & Aging*. 2022 May;39(5):323-32.
174. Yohannes AM, Leroi I. Pharmacological therapy and anxiolytics in patients with respiratory diseases. *Depression and anxiety in patients with chronic respiratory diseases*. 2017:167-82
175. Tselebis A, Pachi A, Ilias I, Kosmas E, Bratis D, Moussas G, Tzanakis N. Strategies to improve anxiety and depression in patients with COPD: a mental health perspective. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2016 Feb 9:297-328.
176. Zuo M, Huang Y, Ma W, Xue Z, Zhang J, Gong Y, Che L. Expert recommendations for tracheal intubation in critically ill patients with novel coronavirus disease 2019. *Chinese Medical Sciences Journal*. 2020 Jun 1;35(2):105-9.
177. Chanques G, Constantin JM, Devlin JW, Ely EW, Fraser GL, Gélinas C, Girard TD, Guérin C, Jabaudon M, Jaber S, Mehta S. Analgesia and sedation in patients with ARDS. *Intensive care medicine*. 2020 Dec;46:2342-56.
178. Keller MB, McCullough JP, Klein DN, Arnow B, Dunner DL, Gelenberg AJ, Markowitz JC, Nemeroff CB, Russell JM, Thase ME, Trivedi MH. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *New England journal of medicine*. 2000 May 18;342(20):1462-70.
179. von Wietersheim J, Kessler H. Psychotherapy with chronic inflammatory bowel disease patients: a review. *Inflammatory bowel diseases*. 2006 Dec 1;12(12):1175-84.
180. Hamilton J, Guthrie E, Creed F, Thompson D, Tomenson B, Bennett R, Moriarty K, Stephens W, Liston R. A randomized controlled trial of psychotherapy in patients with chronic functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2000 Sep 1;119(3):661-9.
181. Nemeroff CB, Heim CM, Thase ME, Klein DN, Rush AJ, Schatzberg AF, Ninan PT, McCullough Jr JP, Weiss PM, Dunner DL, Rothbaum BO. Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003 Nov 25;100(24):14293-6.
182. Schramm E, Kriston L, Elsaesser M, Fangmeier T, Meister R, Bausch P, Zobel I, Bailer J, Wambach K, Backenstrass M, Klein JP. Two-year follow-up after treatment with the cognitive behavioral analysis system of psychotherapy versus supportive psychotherapy for early-onset chronic depression. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2019;88(3):154-64.
183. Urtasun M, Daray FM, Teti GL, Coppolillo F, Herlax G, Saba G, Rubinstein A, Araya R, Irazola V. Validation and calibration of the patient health questionnaire (PHQ-9) in Argentina. *BMC psychiatry*. 2019 Dec;19(1):1-0.
184. Story DA, Tait AR. Survey research. *Anesthesiology*. 2019 Feb;130(2):192-202.
185. Morin Amy LCSW. 2021. Screening for Depression: How Depression Tests Work. May 28, 2021. <https://www.verywellmind.com/depression-tests-mood-disorder-4174922>

186. APA. Depression Assessment Instruments. These instruments are relevant to the treatment of depression. 2023. <https://www.apa.org/depression-guideline/assessment>
187. Ayalon L, Goldfracht M, Bech P. 'Do you think you suffer from depression?'Reevaluating the use of a single item question for the screening of depression in older primary care patients. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences*. 2010 May;25(5):497-502.
188. Manea L, Gilbody S, McMillan D. Optimal cut-off score for diagnosing depression with the Patient Health Questionnaire (PHQ-9): a meta-analysis. *Cmaj*. 2012 Feb 21;184(3):E191-6.
189. Mohit MA, Maruf MM, Ahmed H, Alam MT. Depression and physical illnesses: an update. *Bangladesh Medical Journal*. 2011;40(1):53-8.
190. Adibi P, Keshteli AH, Daghighzadeh H, Roohafza H, Pournaghshband N, Afshar H. Association of anxiety, depression, and psychological distress in people with and without functional dyspepsia. *Advanced biomedical research*. 2016;5.
191. WHO. The global burden of disease: 2004 update. 2004. [http://www.who.int/entity/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_full.pdf](http://www.who.int/entity/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf).
192. Fuhrer R, Wessely S. The epidemiology of fatigue and depression: a French primary-care study. *Psychological medicine*. 1995 Sep;25(5):895-905.
193. Gatchel RJ. Comorbidity of chronic pain and mental health disorders: the biopsychosocial perspective. *American Psychologist*. 2004 Nov;59(8):795.
194. Markowitz S, Friedman MA, Arent SM. Understanding the relation between obesity and depression: causal mechanisms and implications for treatment. *Clinical Psychology: Science and Practice*. 2008 Mar;15(1):1.
195. Cougle JR, Timpano KR, Sachs-Ericsson N, Keough ME, Riccardi CJ. Examining the unique relationships between anxiety disorders and childhood physical and sexual abuse in the National Comorbidity Survey-Replication. *Psychiatry research*. 2010 May 15;177(1-2):150-5.
196. Katz IR. On the inseparability of mental and physical health in aged persons: lessons from depression and medical comorbidity. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 1996 Dec 1;4(1):1-6.
197. Batstra L, Bos EH, Neeleman J. Quantifying psychiatric comorbidity: Lessons from chronic disease epidemiology. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 2002 Mar;37:105-11.
198. Liu Y, Tang X. Depressive syndromes in autoimmune disorders of the nervous system: prevalence, etiology, and influence. *Frontiers in psychiatry*. 2018 Sep 25;9:451.
199. Polsky D, Doshi JA, Marcus S, Oslin D, Rothbard A, Thomas N, Thompson CL. Long-term risk for depressive symptoms after a medical diagnosis. *Archives of internal medicine*. 2005 Jun 13;165(11):1260-6.
200. Umareta NR. A Literature Review of Depression and Anxiety in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients. *Scientia Psychiatrica*. 2023;4(1):339-45.
201. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, Kessler R. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy: importance of pulmonary artery pressure. *Chest*. 1995 May 1;107(5):1193-8.
202. Wijesinghe M, Perrin K, Healy B, Hart K, Clay J, Weatherall M, Beasley R. Pre-hospital oxygen therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Internal medicine journal*. 2011 Aug;41(8):618-22.

203. Hardinge M, Annandale J, Bourne S, Cooper B, Evans A, Freeman D, Green A, Hippolyte S, Knowles V, MacNee W, McDonnell L. British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults: accredited by NICE. *Thorax*. 2015 Jun 1;70(Suppl 1):i1-43.
204. Tselebis A, Kosmas E, Bratis D, Moussas G, Karkanias A, Ilias I, Siafakas N, Vgontzas A, Tzanakis N. Prevalence of alexithymia and its association with anxiety and depression in a sample of Greek chronic obstructive pulmonary disease (COPD) outpatients. *Annals of General Psychiatry*. 2010 Dec;9(1):1-7.
205. Annavarapu M, Mubeen T, Yaradesi N, Kantamneni P. A review on impact of mental health issues burden and its therapeutic strategies in COPD patients.
206. Bozkurt N, Bozkurt AI, Dirol H. Anxiety/depression scores and affecting factors in COPD patients. *Eurasian Journal of Pulmonology*. 2022;24(2):122.
207. Long J, Ouyang Y, Duan H, Xiang Z, Ma H, Ju M, Sun D. Multiple factor analysis of depression and/or anxiety in patients with acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2020 Jun 19:1449-64.
208. Mold E. The Prevalence of Depression amongst People with Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Long Term Oxygen Therapy. 2010.
209. Turan O, Yemez B, Itil O. The effects of anxiety and depression symptoms on treatment adherence in COPD patients. *Primary health care research & development*. 2014 Jul;15(3):244-51.
210. Sarna L, Brown JK, Cooley ME, Williams RD, Chernecky C, Padilla G, Danao LL. Quality of life and meaning of illness of women with lung cancer. In *Oncology nursing forum* 2005 Jan 2 (Vol. 32).
211. Wexler DJ, Grant RW, Wittenberg E, Bosch JL, Cagliero E, Delahanty L, Blais MA, Meigs JB. Correlates of health-related quality of life in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006 Jul;49:1489-97.
212. Hill K, Geist R, Goldstein RS, Lacasse Y. Anxiety and depression in end-stage COPD. *European respiratory journal*. 2008 Mar 1;31(3):667-77.
213. Yohannes AM. COPD patients in a COVID-19 society: depression and anxiety. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2021 Jan 2;15(1):5-7.
214. Ito K, Kawayama T, Shoji Y, Fukushima N, Matsunaga K, Edakuni N, Uchimura N, Hoshino T. Depression, but not sleep disorder, is an independent factor affecting exacerbations and hospitalization in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2012 Aug;17(6):940-9.
215. Jiménez-Ruiz CA, Andreas S, Lewis KE, Tonnesen P, Van Schayck CP, Hajek P, Tonstad S, Dautzenberg B, Fletcher M, Masefield S, Powell P. Statement on smoking cessation in COPD and other pulmonary diseases and in smokers with comorbidities who find it difficult to quit. *European respiratory journal*. 2015 Jul 1;46(1):61-79.
216. Almagro P, Calbo E, de Echaguien AO, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, Garau J. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest*. 2002 May 1;121(5):1441-8.
217. de Voogd JN, Wempe JB, Koëter GH, Postema K, van Sonderen E, Ranchor AV, Coyne JC, Sanderman R. Depressive symptoms as predictors of mortality in patients with COPD. *Chest*. 2009 Mar 1;135(3):619-25.
218. Hovell MF, Zakarian JM, Wahlgren DR, Matt GE, Emmons KM. Reported measures of environmental tobacco smoke exposure: trials and tribulations. *Tobacco Control*. 2000 Sep 1;9(suppl 3):iii22-8.
219. Stevens KR, Muñoz LR. Cigarette smoking: Evidence to guide measurement. *Research in nursing & health*. 2004 Aug;27(4):281-92.

220. Sørheim IC, Johannessen A, Gulsvik A, Bakke PS, Silverman EK, DeMeo DL. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men?. *Thorax*. 2010 Jun 1;65(6):480-5.
221. Yohannes AM, Alexopoulos GS. Depression and anxiety in patients with COPD. *European Respiratory Review*. 2014 Sep 1;23(133):345-9.
222. Kop WJ, Gottdiener JS, Tangen CM, Fried LP, McBurnie MA, Walston J, Newman A, Hirsch C, Tracy RP. Inflammation and coagulation factors in persons > 65 years of age with symptoms of depression but without evidence of myocardial ischemia. *The American journal of cardiology*. 2002 Feb 15;89(4):419-24.
223. Jacobson MH, Ghassabian A, Gore AC, Trasande L. Exposure to environmental chemicals and perinatal psychopathology. *Biochemical Pharmacology*. 2022 Jan 1;195:114835.
224. Taylor GM, Baker AL, Fox N, Kessler DS, Aveyard P, Munafò MR. Addressing concerns about smoking cessation and mental health: theoretical review and practical guide for healthcare professionals. *BJPsych Advances*. 2021 Mar;27(2):85-95.
225. Rahman MM, Bibi S, Rahaman MS, Rahman F, Islam F, Khan MS, Hasan MM, Parvez A, Hossain MA, Maeesa SK, Islam MR. Natural therapeutics and nutraceuticals for lung diseases: traditional significance, phytochemistry, and pharmacology. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022 Jun 1;150:113041.
226. Behrends DA. Preclinical assessment of the influence of inflammation on bone regeneration. McGill University (Canada). 2017.
227. Decramer M, Rennard S, Troosters T, Mapel DW, Giardino N, Mannino D, Wouters E, Sethi S, Cooper CB. COPD as a lung disease with systemic consequences—clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2008 Jan 1;5(4):235-56.
228. Toenders YJ, Laskaris L, Davey CG, Berk M, Milaneschi Y, Lamers F, Penninx BW, Schmaal L. Inflammation and depression in young people: a systematic review and proposed inflammatory pathways. *Molecular Psychiatry*. 2022 Jan;27(1):315-27.
229. McNicholas WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: overlaps in pathophysiology, systemic inflammation, and cardiovascular disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009 Oct 15;180(8):692-700.
230. Agustí A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should). *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2007 Oct 1;4(7):522-5.
231. Oudijk ED, Lammers JJ, Koenderman L. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*. 2003 Nov 2;22(46 suppl):5s-13s.
232. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link?. *Atherosclerosis*. 2000 Feb 1;148(2):209-14.
233. Anty R, Bekri S, Luciani N, Saint-Paul MC, Dahman M, Iannelli A, Amor IB, Staccini-Myx A, Huet PM, Gugenheim J, Sadoul JL. The inflammatory C-reactive protein is increased in both liver and adipose tissue in severely obese patients independently from metabolic syndrome, Type 2 diabetes, and NASH. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2006 Aug 1;101(8):1824-33.
234. Miki C, Konishi N, Ojima E, Hatada T, Inoue Y, Kusunoki M. C-reactive protein as a prognostic variable that reflects uncontrolled up-regulation of the IL-1-IL-6 network system in colorectal carcinoma. *Digestive diseases and sciences*. 2004 Jun;49:970-6.

235. Stanimirovic J, Radovanovic J, Banjac K, Obradovic M, Essack M, Zafirovic S, Gluvic Z, Gojobori T, Isenovic ER. Role of C-reactive protein in diabetic inflammation. *Mediators of Inflammation*. 2022 May 17;2022.
236. Schimmack S, Yang Y, Felix K, Herbst M, Li Y, Schenk M, Bergmann F, Hackert T, Strobel O. C-reactive protein (CRP) promotes malignant properties in pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocrine connections*. 2019 Jul;8(7):1007.
237. Lim SU, Lee EH, Hwang ST, Hong SH, Kim JH. The beck depression inventory-: psychometric properties in Korean adult populations. *Korean Journal of Clinical Psychology*. 2019 Aug;38(3):300-7.
238. Park K, Jaekal E, Yoon S, Lee SH, Choi KH. Diagnostic utility and psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II among Korean adults. *Frontiers in Psychology*. 2020 Jan 21;10:2934.
239. Kondo K, Antick JR, Ayers CK, Kansagara D, Chopra P. Depression screening tools for patients with kidney failure: a systematic review. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2020 Dec 12;15(12):1785.
240. Obeid S, Azzi V, Hallit S. Validation and psychometric properties of the Arabic version of Hamilton Depression Rating Scale 7 items (HAMD-7) among non-clinical and clinical samples of Lebanese adults. *Plos one*. 2023 May 18;18(5):e0285665.
241. Cummins RA. Objective and subjective quality of life: an interactive model. *Soc Indic Res*. 2000; 52: 55-72.
242. An J, Zhou H, Yang T, Duan C, Bao C, Wan C, Shen Y, Wen F. Relationship of psychological factors with daily activities and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a Chinese rural population. *Annals of palliative medicine*. 2021 Feb 1;10(2):1675-84.
243. Schalock R. Three decades of quality of life. *Focus Autism Other Dev Disabl*. 2000; 15(2):116-27.
244. Wojewódzka-Wiewiórska A, Kłoczko-Gajewska A, Sulewski P. Between the social and economic dimensions of sustainability in rural areas—in search of farmers' quality of life. *Sustainability*. 2019 Dec 23;12(1):148.
245. Aria M, Misuraca M, Spano M. Mapping the evolution of social research and data science on 30 years of social indicators research. *Social indicators research*. 2020 Jun;149:803-31.
246. Allison PJ, Locker D, Feine JS. Quality of life: a dynamic construct. *Soc Sci Med*. 1997; 45(2): 221-30.
247. Borthwick-Duffy SA. Quality of life and quality of care in mental retardation. *Mental retardation in the year 2000*. Berlin: Ed. L. Rowitz; 1992. p. 52-66.
248. O'Boyle C. The Schedule for the evaluation of individual Quality of life (SEI-QOL). *Int J Ment Health*. 1994; 23(3): 3-23.
249. Sirgy MJ. The psychology of quality of life: Wellbeing and positive mental health. *Social Indicators Research Series*. Springer International Publishing, Cham. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-71888-6>. 2021.
250. Hall A. Quality of life and value assessment in health care. *Health Care Analysis*. 2020 Mar;28(1):45-61.
251. Zapf W, Glatzer W. German Social Report: Living Conditions and Subjective Well-Being. *Soc Indic Res*. 1984; 19: 1-171.
252. Felce D, Perry J. Quality of life: its definition and measurement. *Res Dev Disabil*. 1995; 16(1): 51-74.

253. Mount BM, Cohen SR. Quality of life in the face of life-threatening illness: What should we be measuring? *Current Oncology* 1995; 2: 121-25.
254. Veenhoven R. The four Qualities of life Ordering concepts and measures of the good life. *J Happiness Stud.* 2000; 1(1): 1-39.
255. WHO. The World Health Organization Quality of Life Assessment –WHO-QoL, 1998.
256. Dugalić S. Značaj sporta i ponašanja sportista za formiranje stavova ljudi. *SPORT-Nauka i Praksa*, 5. 2016;22.
257. Ristić Ž. Objedinjavanje kvantitativnih i kvalitativnih istraživanja. Beograd: Evropski centar za mir i razvoj – Univerzitet za mir Ujedinjenih nacija. 2016.
258. Krabbe PF. Thurstone scaling as a measurement method to quantify subjective health outcomes. *Medical care.* 2008 Apr 1:357-65.
259. Thurstone LL. A law of comparative judgments. *Psychol Rev.* 1927;34: 273–286.
260. Likert R. A technique for the measurement of attitudes. *Archives of psychology.* 1932.
261. Radovanović N, Jakovljević Đ, Kanjuh V. Quality of life after open heart surgery: a ten year follow-up research study. U: Kanjuh V, Radovanović N, eds. *Atherothrombotic coronary heart disease: morphological-clinical correlations.* Belgrade: Serbian Academy of Sciences and Arts; 2008.
262. Zdravković M, Krotin M, Deljanin-Ilić M, Zdravković D. Merenje kvaliteta života bolesnika sa kardiovaskularnim oboljenjima. *Medicinski pregled.* 2010;9:10.
263. Terzić Z, Bjegović V, Marinković J, Draganić G, Ljubić B, Seferović J. Merenje kvaliteta života bolesnika s insuficijencijom rada srca. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo.* 2005 Jan;133(9-10):412-6.
264. Jocić Stojanović J, Živković Z, Šumarac Dumanović M, Veković V. Kvalitet života gojazne dece sa astmom. *Timocki Medicinski Glasnik.* 2015 Oct 1;40(4).
265. Gvozdrenović B, Mitić S, Žugić V, Gvozdrenović T A, Lazović N, Plavšić S. Odnos između stepena dispneje i kvaliteta života u vezi sa zdravljem bolesnika s hroničnom opstruktivnom bolešću pluća. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo.* 2007 Jan;135(9-10):547-53.
266. Ursin H. Sensitization, somatization, and subjective health complaints. *International journal of behavioral medicine.* 1997 Jun;4:105-16.
267. North CS, Hong BA, Alpers DH. Relationship of functional gastrointestinal disorders and psychiatric disorders: implications for treatment. *World journal of gastroenterology: WJG.* 2007 Apr 4;13(14):2020.
268. Eriksen HR, Ursin H. Subjective health complaints, sensitization, and sustained cognitive activation (stress). *Journal of psychosomatic research.* 2004 Apr 1;56(4):445-8.
269. Kulić L, Vujović M, Krstović SV, Jovanović J, Jovanović J. Examination of the impact of use of invasive cardiological procedures on quality of life of patients suffering from myocardial infarction. *Zdravstvena zaštita.* 2019;48(1):8-14.
270. Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *Bmj.* 2002 Jun 15;324(7351):1417.
271. Theofilou P. Quality of life: definition and measurement. *Europe's journal of psychology.* 2013 Feb 1;9(1).

272. Morris J, Perez D, McNoe B. The use of quality of life data in clinical practice. *Quality of life research*. 1997 Jan;7:85-91.
273. Mooney A. Quality of life: Questionnaires and questions. *Journal of health communication*. 2006 Apr 1;11(3):327-41.
274. Acquadro C, Conway K, Hareendran A, Aaronson N, European Regulatory Issues and Quality of Life Assessment (ERIQA) Group. Literature review of methods to translate health-related quality of life questionnaires for use in multinational clinical trials. *Value in Health*. 2008 May;11(3):509-21.
275. Swaine-Verdier A, Doward LC, Hagell P, Thorsen H, McKenna SP. Adapting quality of life instruments. *Value in health*. 2004 Sep 1;7:S27-30.
276. Haraldstad K, Wahl A, Andenæs R, Andersen JR, Andersen MH, Beisland E, Borge CR, Engebretsen E, Eisemann M, Halvorsrud L, Hanssen TA. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Quality of Life Research*. 2019 Oct;28:2641-50.
277. Lee YT, Liu SI, Huang HC, Sun FJ, Huang CR, Yeung A. Validity and reliability of the Chinese version of the Short Form of Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q-SF). *Quality of Life Research*. 2014 Apr;23:907-16.
278. Stevanovic D. Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire—short form for quality of life assessments in clinical practice: A psychometric study. *Journal of psychiatric and mental health nursing*. 2011 Oct;18(8):744-50.
279. Revicki DA, Kleinman L, Cella D. A history of health-related quality of life outcomes in psychiatry. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2014 Jun 30;16(2):127-35.
280. Michalak EE, Murray G, Levitt AJ, Levitan RD, Enns MW, Morehouse R, Tam EM, Cheung A, Lam RW. Quality of life as an outcome indicator in patients with seasonal affective disorder: results from the Can-SAD study. *Psychological medicine*. 2007 May;37(5):727-36.
281. Riendeau RP, Sullivan JL, Meterko M, Stolzmann K, Williamson AK, Miller CJ, Kim B, Bauer MS. Factor structure of the Q-LES-Q short form in an enrolled mental health clinic population. *Quality of Life Research*. 2018 Nov;27:2953-64.
282. Endicott J, Nee J, Harrison W, Blumenthal R. Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: a new measure. *Psychopharmacol Bull*. 1993;29(2):321.
283. WHO. WHOQOL-BREF: introduction, administration, scoring and generic version of the assessment: field trial version, December 1996: Geneva: World Health Organization; 1996.
284. Norwood RJ. A review of etiologies of depression in COPD. *Int J COPD*. 2007;2(4):485–91.
285. Martinez Rivera C, Costan Galicia J, Alcázar Navarrete B, Garcia-Polo C, Ruiz Iturriaga LA, Herrejón A, et al. Factors Associated with Depression in COPD: A Multicenter Study. *Lung*. Junio de 2016;194(3):335–43.
286. Stage KB, Middelboe T, Stage TB, Sørensen CH. Depression in COPD – management and quality of life considerations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. Septiembre de 2006;1(3):315–20.
287. Tønnesen P. Smoking cessation and COPD. *European respiratory review*. 2013 Mar 1;22(127):37-43.

288. Bai JW, Chen XX, Liu S, Yu L, Xu JF. Smoking cessation affects the natural history of COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2017 Nov 16;33:23-8.
289. Deb A, Sambamoorthi U. Depression treatment patterns among adults with chronic obstructive pulmonary disease and depression. *Current medical research and opinion*. 2017 Feb 1;33(2):201-8.
290. Siraj RA, McKeever TM, Gibson JE, Bolton CE. Incidence of depression and antidepressant prescription in patients with COPD: A large UK population-based cohort study. *Respiratory Medicine*. 2022 May 1;196:106804.
291. Buttery SC, Zysman M, Vikjord SA, Hopkinson NS, Jenkins C, Vanfleteren LE. Contemporary perspectives in COPD: patient burden, the role of gender and trajectories of multimorbidity. *Respirology*. 2021 May;26(5):419-41.
292. Yohannes AM, Connolly MJ. Do antidepressants work in patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid depression?. *Expert review of respiratory medicine*. 2011 Dec 1;5(6):727-9.
293. Eiser N, Harte R, Karvounis S, Phillips C, Isaac MT. Effect of treating depression on quality of life and exercise tolerance in severe COPD. *COPD*. 2005; 233–241.
294. Lacasse Y, Beaudoin L, Rousseau L, Maltias F. Randomised trial of paroxetine in end-stage COPD. *Monaldi Arch. Chest Dis*. 2004; 61, 140–147.
295. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *Journal of general internal medicine*. 2001 Sep;16(9):606-13.
296. Williams N. PHQ-9. *Occupational medicine*. 2014 Mar 1;64(2):139-40.
297. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Upitnik za samoprocenu simptoma depresivnosti. 2023. <https://www.zdravlje.org.rs/filesnew/docs/samoprocena-depresivnosti.pdf>
298. Hamilton, M. The Hamilton rating scale for depression. In *Assessment of Depression*; Springer: Berlin, 1986,pp. 143-152.
299. Wang K, DiChiacchio T, Fang W, Lander L, Feinberg J, Xie C, Winstanley EL, Piamjariyakul U. Longitudinal study of impact of medication for opioid use disorder on Hamilton Depression Rating Scale. *Journal of Affective Disorders*. 2022 Jan 15;297:148-55.
300. Akpınar K, Oğuzhanoglu NK, Uğurlu TT. Efficacy of transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2022;52(4):1344-54.
301. Shahid A, Wilkinson K, Marcu S, Shapiro CM. Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D). In *STOP, THAT and One Hundred Other Sleep Scales* 2011 Nov 24 (pp. 187-190). New York, NY: Springer New York.
302. Stevanovic D. Is the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire-Short Form (Q-LES-Q-SF) a unidimensional or bidimensional instrument?. *Quality of Life Research*. 2013;23(4):1299-300. doi:10.1007/s11136-013-0566-7
303. Wyrwich K, Harnam N, Revicki DA, Locklear JC, Svedäter H, Endicott J. Assessing health-related quality of life in generalized anxiety disorder using the Quality Of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire. *International Clinical Psychopharmacology*. 2009 Nov 1;24(6):289-95.

304. Bourion-Bédès S, Schwan R, Epstein J, Laprevote V, Bédès A, Bonnet JL, Baumann C. Combination of classical test theory (CTT) and item response theory (IRT) analysis to study the psychometric properties of the French version of the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire-Short Form (Q-LES-Q-SF). *Quality of Life Research*. 2015 Feb;24:287-93.
305. Kožený J, Tišanská L, Bednařík J, Höschl C. A Rasch analysis of the Q-LES-Q-SF questionnaire in a cohort of patients with neuropathic pain. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2019 Jan 1;82(1).
306. Dursun AB, AyşenazÖzcan İT. The comparison of anxiety and depression levels in asthma and COPD patients. *J Lung Pulm Respir Res*. 2015;2(2):00038.
307. Bratek A, Zawada K, Beil-Gawęlczyk J, Beil S, Sozańska E, Krysta K, Barczyk A, Krupka-Matuszczyk I, Pierzchała W. Depressiveness, symptoms of anxiety and cognitive dysfunctions in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): possible associations with inflammation markers: a pilot study. *Journal of neural transmission*. 2015 Aug;122:83-91.
308. Di Marco F, Verga M, Reggente M, Maria Casanova F, Santus P, Blasi F, et al. Anxiety and depression in COPD patients: The roles of gender and disease severity. *Respir Med* 2006; 100 (10): 1767-74. doi: 10.1016/j.rmed.2006.01.026.
309. Khan S, Patil BB. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Indian Journal of Health Sciences and Biomedical Research kleu*. 2017 May 1;10(2):110-5.
310. Schane RE, Walter LC, Dinno A, Covinsky KE, Woodruff PG. Prevalence and risk factors for depressive symptoms in persons with chronic obstructive pulmonary disease. *J Gen Intern Med*. 2018; 23(11):1757–62.
311. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370:741– 750.
312. Adeloje D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papan A, Theodoratou E, Nair H, Gasevic D, Sridhar D, Campbell H, Chan KY. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *Journal of global health*. 2015 Dec;5(2).
313. Atkinson M, Zibin S, Chuang H. Characterizing quality of life among patients with chronic mental illness: a critical examination of the self-report methodology. *Am J Psychiatry*. 1997; 154(1):99-105.
314. Miljković S, Vukić D, Trajanović Lj. *Quality of Life in Mental Disorders*. Niš: The Society of Behavioral Theory and Practice; 2004.
315. Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease *J Pain Symptom Manage*. 2006;31:58–69
316. Matte DL, Pizzichini MM, Hoepers AT, Diaz AP, Karloh M, Dias M, Pizzichini E. Prevalence of depression in COPD: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Respiratory medicine*. 2016 Aug 1;117:154-61.
317. Garrod R, Marshall J, Barley E, Jones PW. Predictors of success and failure in pulmonary rehabilitation *Eur Respir J*. 2006;27:788–94

318. Cinciripini PM, Wetter DW, Fouladi RT, Blalock JA, Carter BL, Cinciripini LG, et al. The effects of depressed mood on smoking cessation: Mediation by postcessation self-efficacy *J Consult Clin Psychol*. 2003;71:292–301
319. Negi H, Sarkar M, Raval AD, Pandey K, Das P. Presence of depression & its risk factors in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Indian journal of medical research*. 2014 Mar;139(3):402-408.
320. Poongothai S, Pradeepa R, Ganesan A, Mohan V. Prevalence of depression in a large urban South Indian population – The Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-70) *PLoS One*. 2009;4:e7185
321. Kuehner C. Why is depression more common among women than among men?. *The Lancet Psychiatry*. 2017 Feb 1;4(2):146-58.
322. Hanania NA, Müllerova H, Locantore NW, Vestbo J, Watkins ML, Wouters EF, Rennard SI, Sharafkhaneh A; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) study investigators. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183(5):604-11
323. Carvalho NS, Ribeiro PR, Ribeiro M, Nunes MD, Cukier A, Stelmach R. Comparing asthma and chronic obstructive pulmonary disease in terms of symptoms of anxiety and depression. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2007;33:1-6.
324. Zaeh S, Miele CH, Putcha N, Gilman RH, Miranda JJ, Bernabe-Ortiz A, Wise RA, Checkley W. Chronic respiratory disease and high altitude are associated with depressive symptoms in four diverse settings. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2016 Sep 1;20(9):1263-9.
325. Trivedi MH, Morris DW, Wisniewski SR, Lesser I, Nierenberg AA, Daly E, et al. Increase in work productivity of depressed individuals with improvement in depressive symptom severity. *Am J Psychiatry*. 2013;170:633–41.
326. Vieta E, Torrent C. Functional remediation: the pathway from remission to recovery in bipolar disorder. *World Psychiatry*. 2016;15(3):288–9.
327. Kamenov K, Twomey C, Cabello M, Prina AM, Ayuso-Mateos JL. The efficacy of psychotherapy, pharmacotherapy and their combination on functioning and quality of life in depression: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2016;47:414–25.
328. Cohen RM, Greenberg JM, IsHak WW. Incorporating multidimensional patient-reported outcomes of symptom severity, functioning, and quality of life in the individual burden of illness index for depression to measure treatment impact and recovery in MDD. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:343–50.
329. Weiller E, Weiss C, Watling CP, Edge C, Hobart M, Eriksson H, et al. Functioning outcomes with adjunctive treatments for major depressive disorder: a systematic review of randomized placebocontrolled studies. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:103–15.
330. Hobart M, Zhang P, Weiss C, Meehan SR, Eriksson H. Adjunctive brexpiprazole and functioning in major depressive disorder: a pooled analysis of six randomized studies using the Sheehan Disability Scale. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019;22:173–9.
331. Morton E, Bhat V, Giacobbe P, Lou W, Michalak EE, McInerney S, Chakrabarty T, Frey BN, Milev RV, Müller DJ, Parikh SV. Predictors of Quality of Life Improvement

- with Escitalopram and Adjunctive Aripiprazole in Patients with Major Depressive Disorder: A CAN-BIND Study Report. *CNS drugs*. 2021 Apr;35:439-50.
332. Daly EJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Gaynes BN, Warden D, et al. Health-related quality of life in depression: a STAR\*D report. *Ann Clin Psychiatry*. 2010;22:43–55
  333. Endicott J, Lam RW, Hsu MA, Fayyad R, Boucher M, GuicoPabia CJ. Improvements in quality of life with desvenlafaxine 50mg/d vs placebo in employed adults with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2014;166:307–14.
  334. Morton E, Michalak EE, Murray G. What does quality of life refer to in bipolar disorders research? A systematic review of the construct's definition, usage and measurement. *J Affect Disord*. 2017;212:128–37
  335. Souza NP, Villar LM, Garbin AJ, Rovida TA, Garbin CA. Assessment of health-related quality of life and related factors in patients with chronic liver disease. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2015 Nov;19:590-5.
  336. Antonelli R, Fuso L, De Rosa M, et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1997; 10(12): 2794–2800.
  337. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression and anxiety in elderly outpatients with chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, and validation of the BASDEC screening questionnaire. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15:1090–6.
  338. Kühl K, Schurmann W, Rief W. Mental disorders and quality of life in COPD patients and their spouses. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3:727–36
  339. Miravittles M, Molina J, Quintano JA, Campuzano A, Perez J, Roncero C. Factors associated with depression and severe depression in patients with COPD. *Respir Med*. 2014;108:1615–25.

## ЛИСТА СКРАЋЕНИЦА

HAM-D – Хамилтонова скала за процену степена депресије

HRQoL – Свеукупна повезаност здравља и квалитета живота

mMRC скала – Модификована скала диспнеје Савета за медицинска истраживања Велике Британије за оболеле од ХОБП-а

MOS – студије медицинског исхода

RHQ-9 – Упитник о здрављу пацијената

Q-LES-Q – Упитник о квалитету живота и животног задовољства

SSRIs – селективни или специфични инхибитор преузимања серотонина

ГОЛД – Глобална стратегија за дијагнозу, третман и превенцију ХОБП-а

ЕЕГ – електроенцефалографија

ИЛ – ентерлеукин

ККС – комплетна крвна слика

МКБ-10 – Међународна класификација болести, десета верзија

МР – магнетна резонанца

САД – Сједињене Америчке Државе

САНУ – Српска академија наука и уметности

СЗО – Светска здравствена организација

ФЕВ1 – Форсирани експираторни волумен у првој секунди

ХОБП – Хронична опструктивна болест плућа

ЦРП – Ц-реактивни протеин

ЦТ – компјутеризована томографија

### Скраћенице у статистичким процедурама

df – степени слободе

p – п-вредност

t – t-тест

АС – аритметичка средина

сд – стандардна девијација

## БИОГРАФИЈА

Ивана Јелић, рођена је 09.10.1982. године у Крагујевцу. Основну школу “Светозар Марковић” и Прву крагујевачку гимназију природно-математичког смера завршила је у Крагујевцу. Стекла звање доктора медицине на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу. Од маја 2011.године запослена у Дому здравља Крагујевац на пословима изабраног лекара. Докторске академске студије уписала је 2010/11.године на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу, смер Неуронауке. Положила је све програмом студија предвиђене испите, као и усмени докторски испит са оценом 10. Од априла 2011.године учествује на пројекту Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу. Школске 2015/2016. године уписала је четворогодишњу едукацију на Институту за гешталт психотерапију на Малти ( GPTIM ) - одсек у Београду.

Специјализацију из области Психијатрије завршила је 2024.године на Медицинском факултету Универзитета у Београду и стекла звање специјалиста психијатрије.

Учествовала је на домаћим и међународним симпозијумима, као слушалац и усмени излагач. Аутор је и/или коаутор више радова објављених у целини у домаћим и интернационалним часописима.

Члан је Српског лекарског друштва, Члан психијатријске секције СЛД-а, Члан Европског Удружења за Психотерапију (EAGT).

## Библиографија:

1. **Ivana Jelić**, Marko Folić, Filip Mihajlović, Slobodan Janković, Goran Mihajlović, The effects of antidepressant therapy on health-related quality of life in patients with a chronic obstructive pulmonary disease and depressive symptoms, Serbian Journal of experimental and Clinical Research 2021; doi: 10.2478/sjecr-2021-0068.
2. **Ivana Jelić**, Goran Mihajlović, Filip Mihajlović, Nataša Minić, Miloš Ratinac and Maja Pantović-Stefanović, COPD and Depression Analysis in Regard to Obstructive Pulmonary Levels, Healthcare 2023, 11(8), 1175. <https://doi.org/10.3390/healthcare11081175>.
3. **Ivana Jelić**, Goran Mihajlović, Miloš Ratinac, Katarina Mihajlović, Sara Mijailović and Ivan Cekerevac, Psychophysical and Social Functioning of Patients with Chronic Obstructive Lung Disease and Depression, Eur. J. Investig. Health Psychol. Educ. 2023, 13, 2841–2852. <https://doi.org/10.3390/ejihpe13120196>.

*Образац 1*

**ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

„Анализа утицаја тежине хроничне опструктивне болести плућа на исходе лечења и квалитет живота пацијената са коморбидитетом депресије“

представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

У Крагујевцу, 20.05.2024. године,

*Јерунт Мбанић*

---

потпис аутора

*Образац 2*

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ  
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:  
„Анализа утицаја тежине хроничне опструктивне болести плућа на исходе лечења и  
квалитет живота пацијената са коморбидитетом депресије”  
истоветне.

У Крагујевцу, 20.05.2024. године,



---

потпис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, Ивана Јелић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

„Анализа утицаја тежине хроничне опструктивне болести плућа на исходе лечења и квалитет живота пацијената са коморбидитетом депресије“

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делим под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делим под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада<sup>2</sup>

У Крагујевцу, 20.05.2024. године,



---

потпис аутора

---

<sup>2</sup> Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>