



UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET

**DEPRESIJA KOD BOLESNIKA SA ASTMOM U  
ODNOSU NA BOLESNIKE SA HRONIČNOM  
OPSTRUKTIVNOM BOLESTI PLUĆA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentori: Prof. dr Mirna Đurić  
Prof. dr Dragan Mitrović

Kandidat: Ass. dr Violeta Kolarov

Novi Sad, 2014.

Univerzitet u Novom Sadu  
Medicinski Fakultet Novi Sad

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Violeta Kolarov
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr sc. med. Mirna Đurić, vanredni profesor na katedri za Internu medicinu Medicinskog fakulteta u Novom Sadu Prof.dr sc. med. Dragan Mitrović, redovni profesor na katedri za Psihijatriju Medicinskog fakulteta u Novom Sadu
Naslov rada: NR	Depresija kod bolesnika sa astmom u odnosu na bolesnike sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća
Jezik publikacije: JP	srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srpski / engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina, Novi Sad
Gdina: GO	2014.
Izdavač: IZ	Autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 9/ stranica 102/ slika 8/ grafikona 25 / tabela 28/ referenci 163/ priloga 1)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Klinička medicina, pulmologija, psihijatrija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Astma;Hronična opstruktivna bolest pluća; Depresija; Komorbiditet
UDK	616.24-008.4:616.895.4
Čuva se: ČU	U Biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom sadu, 21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>Astma i hronična opstruktivna bolest pluća najčešće su hronične bolesti respiratornog sistema (HOBP) u populaciji radno sposobnih ljudi i predstavljaju ozbiljan zdravstveni problem kako u razvijenom tako i u nerazvijenom svetu. Obe bolesti udružene su sa brojnim komorbiditetima, među kojima depresija zauzima značajno mesto jer dovodi do češćeg korišćenja zdravstvenih usluga, češćih hospitalizacija, lošije kontrole astme i hronične opstruktivne bolesti pluća. Cilj istraživanja bio je da se utvrde učestalost i stepen depresije kod bolesnika sa astmom i HOBP, potom da se utvrdi da li postoji povezanost između stepena kontrole astme i učestalosti i stepena depresije, kao i povezanost između težine HOBP i učestalosti i stepena depresije. Takođe, cilj je bio i da se utvrdi da li postoji razlika u učestalosti i stepenu depresije između bolesnika sa astmom, HOBP i zdrave populacije. Materijal i metode: Istraživanjem je obuhvaćeno ukupno 500 ispitanika (200 sa astmom i 200 sa HOBP) koji su upućeni na kontrolni pregled i 100 zdravih pojedinaca koji su činili kontrolnu grupu. Rezultati: Kod bolesnika sa astmom depresija je registrovana u 14,5% slučajeva. Kod bolesnika sa HOBP depresija je registrovana u 23,5% slučajeva. Bolesnici sa lošom kontrolom astme imaju statistički značajno češće depresiju koja je težeg stepena u odnosu na bolesnike sa dobrom kontrolom astme (<math>p &lt; 0,001</math>). Bolesnici sa težim stepenom HOBP imaju statistički značajno češće depresiju i koja je težeg stepena u odnosu na bolesnike sa blažim stepenom HOBP (<math>p &lt; 0,001</math>). Bolesnici sa HOBP statistički značajno češće imaju depresiju i koja je težeg stepena u odnosu na bolesnike sa astmom (<math>p &lt; 0,001</math>) i u odnosu na zdrave ispitanike (<math>p &lt; 0,001</math>). Bolesnici sa astmom statistički značajno češće imaju depresiju i koja je težeg stepena u odnosu na zdrave ispitanike (<math>p = 0,002</math>). Multivarijantnom logističkom regresijom svakom faktoru je pridružena težinska vrednost i izračunata je statistička signifikantnost uticaja svakog pojedinačnog faktora na pojavu depresije. Zaključak: Nezavisni prediktori depresije u grupi pacijenata sa astmom su: starost, pušačka navika i nekontrolisana astma. Nezavisni prediktori depresije u grupi pacijenata sa HOBP su: ukupan broj hospitalizacija i stepen dispneje veći od jedan.</p>

Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	07.02.2013.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	<p>Predsednik: Prof.dr Biljana Zvezdin, zaposlena na Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici; vanredni profesor na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Novom Sadu</p> <p>Član: Prof.dr Đorđe Považan, zaposlen na Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici; redovni profesor na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Novom Sadu</p> <p>Član: Prof.dr Ivan Kopitović, zaposlen na Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici; vanredni profesor na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Novom Sadu</p> <p>Član: Prof.dr Zorica Lazić, zaposlena na Klinici za pulmologiju Kliničkog Centra u Kragujevcu, redovni profesor na katedri za Internu medicinu Medicinskog fakulteta u Kragujevcu</p> <p>Član: Prof.dr Mina Cvjetković Bošnjak, zaposlena na Klinici za psihijatriju u Novom Sadu, vanredni profesor na katedri za Neuropsihijatriju Medicinskog fakulteta u Novom Sadu</p>

University of Novi Sad  
Medical Faculty Novi Sad  
ACIMSI  
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monographic documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD thesis
Author: AU	Violeta Kolarov
Mentor: MN	Prof. dr sc. med. Mirna Đurić, associate professor Prof.dr sc. med. Dragan Mitrović, full profesor
Title: TI	Depression in patients with asthma compare to patients with chronic obstructive pulmonary disease
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	Serbian / English
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina, Novi Sad
Publication year: PY	2014.
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Physical description: PD	chapters 9/pages 102/pictures 8/charts 25/tables 28/citations 163/appendix 1/
Scientific field	Medicine
Scientific discipline SD	Clinical medicine, Pulmonology, Psychiatry
Subject, Key words SKW	Asthma; , Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Depression; Comorbidity
UC	616.24-008.4:616.895.4
Holding data: HD	Library of Medical Faculty of Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad
Note: N	
Abstract: AB	<p>Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are the most common chronic respiratory disease in the working-ability population and represents serious public health problem both in developed and developing countries. Both diseases are associated with numerous comorbidities, including depression which leads to frequent use of health services, increases duration of hospitalization and causes poorer control of asthma or COPD. The aim of this study was to determine the frequency and degree of depression in patients with asthma and COPD. Another goal is to determine whether there is a correlation between the level of asthma control and the frequency and level of depression, as well as the correlation between the severity of COPD and the frequency and level of depression. We also tried to determine whether there is a difference in the frequency and level of depression among patients with asthma, patients with COPD and healthy population. Materials and Methods: The study included total of 500 individuals (200 with asthma and 200 with COPD) who were referred for control check-up and 100 healthy individuals who were in the control group. Results: In patients with asthma, depression is registered in 14.5 %. In patients with COPD, depression is registered in 23.5%. Patients with poorly controlled asthma are significantly more often depressed and have higher degree of depression than patients with controlled asthma (<math>p &lt; 0.001</math>). Patients with more severe level of COPD are significantly more frequently depressed and their level of depression is more severe than in patients with milder degree of COPD (<math>p &lt; 0.001</math>). Patients with COPD are significantly more likely to have depression, that is of higher level than in patients with asthma (<math>p &lt; 0.001</math>) or compared to healthy subjects (<math>p &lt; 0.001</math>). Patients with asthma are significantly more likely to have depression, which is of more serious level than in the healthy subjects (<math>p = 0.002</math>). Multivariate logistic regression was associated with each factor weight value and calculated the statistical significance of the impact of each factor on the occurrence of depression. Conclusion: Independent predictors of depression in a group of patients with asthma were: age, smoking habits and uncontrolled asthma. An independent predictors of depression in a group of patients with COPD are the total number of hospitalizations and dyspnea degree higher than one.</p>

Accepted on Scientific Board on: AS	07.02.2013.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	President: Biljana Zvezdin, MD., Ph.D. Member: Đorđe Považan, MD., Ph.D. Member: Ivan Kopitović, MD., Ph.D. Member: Zorica Lazić, MD., Ph.D. Member: Mina Cvjetković Bošnjak, MD., Ph.D.

# SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Astma.....	1
1.1.1. Definicija astme.....	1
1.1.2. Prevalenca.....	1
1.1.3. Morbiditet.....	3
1.1.4. Mortalitet.....	3
1.1.5. Uzočni faktori za nastana astme.....	4
1.1.6. Patofiziološki mehanizmi astmi.....	4
1.1.6.1. Inflamacija u astmi.....	4
1.1.6.2. Strukturne promene u disajni putevima.....	6
1.1.7. Dijagnoza.....	7
1.1.8. Stepen kontrol astme.....	8
1.2. Astma i depresija.....	9
1.2.1. Istorija.....	9
1.2.2. Prevalenca.....	10
1.2.3. Rizični faktori za depresiju kod bolesnika sa astmom.....	10
1.2.4. Zajednički rizični faktori za astmu depresiju.....	10
1.2.4.1. Gojaznost.....	10
1.2.4.2. Pušenje u trudnoći.....	11
1.2.5. Patofiziološka povezanost astme i depresije.....	11
1.2.5.1. Stres i glikokortikoidna rezistencija.....	11
1.2.5.2. Citokini.....	12
1.2.5.3. T limfociti.....	13
1.2.5.4. Oksidativni stres.....	13
1.2.5.5. Intracelularni adhezioni molekul 1.....	14
1.2.5.6. Prostaglandini i ciklooksigenaza 2.....	14
1.2.5.7. Fosfodiesteraza 4.....	15
1.2.5.8. Histaminski sistem.....	15
1.2.5.9. Adenozin.....	15
1.2.5.10. Azot monoksid.....	16
1.3. Hronična opstruktivna bolest pluća.....	16
1.3.1. Epidemiološki podaci.....	16
1.3.1.1. Prevalenca.....	16
1.3.1.2. Morbiditet.....	17
1.3.1.3. Mortalitet.....	17
1.3.2. Rizični faktori.....	18
1.3.3. Definicija hronične opstruktivne bolesti pluća.....	18
1.3.4. Patofiziologija.....	18
1.3.5. Dijagniza.....	19
1.3.6. Procena težine na osnovu spirometrije.....	20
1.3.7. Procena dispneje.....	20
1.3.8. Procena komorbiditeta.....	21
1.4. Hronična opstruktivna bolest pluća i depresija.....	22
1.4.1. Procena depresije u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća.....	25
1.5. Depresija.....	25



1.5.1. Epidemiološki podaci.....	26
1.5.2. Socio-ekonomske posledice bolesti.....	27
1.5.3. Depresija i hronične somatske bolesti.....	27
1.5.4. Dijagnoza depresivnih poremećaja.....	28
1.5.5. Skale za procenu depresije.....	29
2. CILJEVI I HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA.....	30
3. MATERIJAL I METODE.....	32
4. REZULTATI.....	34
4.1. Pacijenti sa astmom.....	38
4.2. Pacijenti sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća.....	40
4.3. Procena depresije.....	42
4.4. Analiza korelacije varijabli sa BDI.....	50
4.5. Multivarijantna analiza.....	61
5. DISKUSIJA.....	64
6. ZAKLJUČCI.....	79
7. LITERATURA.....	80
8. PRILOZI.....	97
9. SKRAĆENICE.....	100

# 1. UVOD

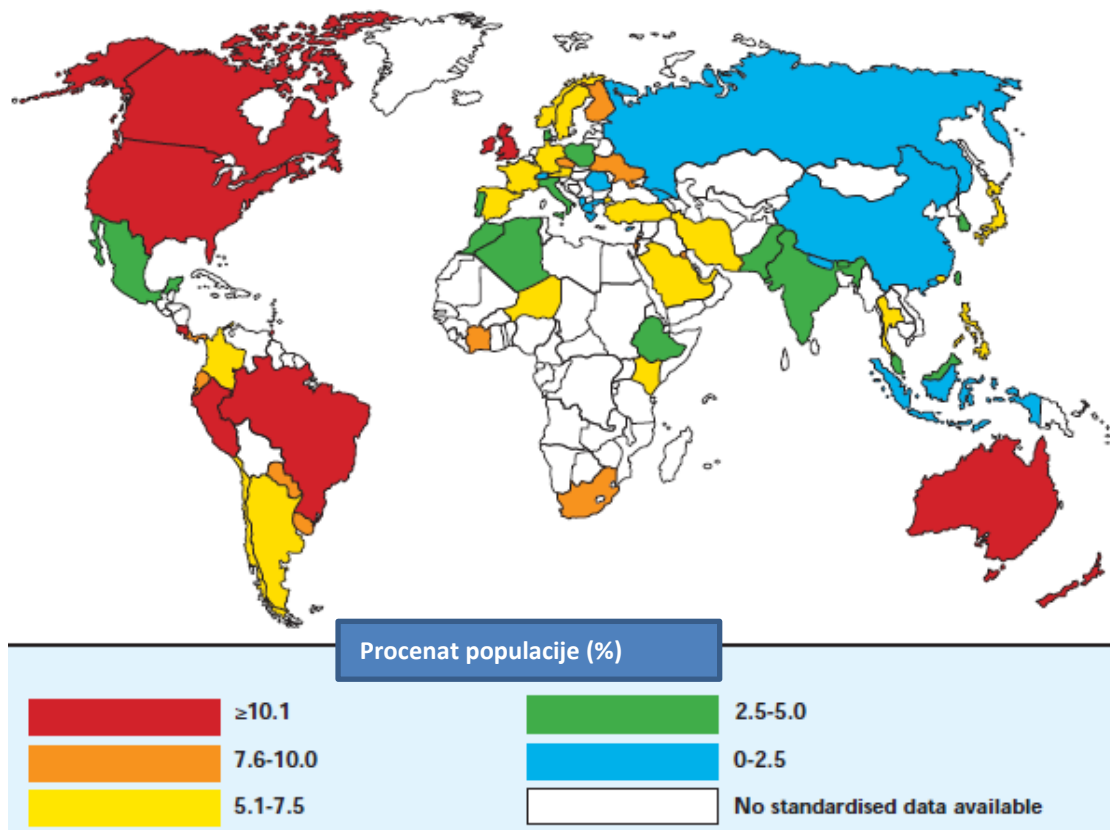
## 1.1. Astma

### 1.1.1. Definicija astme

Prvu definiciju astme, u starom veku, dao je otac medicine Hipokrat: „Astma je stanje u kojem pate pluća i svi organi koji pomažu.” Vekovima kasnije, koncipirane su brojne druge definicije. Godine 1995. promovisan je program Globalna inicijativa za astmu (*GINA–Global Initiative for Asthma*) i predložena je nova definicija koja se najčešće koristi i citira u savremenoj literaturi.<sup>1,2</sup> Ona glasi: „Astma je hronična inflamatorna bolest disajnih puteva u kojoj mnoge ćelije i ćelijski elementi igraju ulogu, uključujući mastocite, eozinofile, T-limfocite, epitelne ćelije i druge. Hronična inflamacija izaziva povećanu reaktivnost disajnih puteva, što dovodi do ponovljenih epizoda zviždanja, gušenja, teskobe u grudima i kašlja, naročito noću ili rano ujutro. Ove epizode su u vezi sa rasprostranjenom, ali varijabilnom opstrukcijom protoka vazduha kroz disajne puteva, koja je obično reverzibilna spontano ili nakon primene lekova.”<sup>3</sup>

### 1.1.2. Prevalenca

Uprkos brojnim izveštajima o prevalenci astme u različitim populacijama, procenjuje se da se prevalenca kreće između 1–18% u populaciji u različitim državama,<sup>3,4,5</sup> s tim da se uočava porast prevalencije u slabo i srednje razvijenim zemljama, a dostiže plato u visoko razvijenim zemljama.<sup>6</sup> Prevalenca astme posebno se uvećava u industrijalizovanim zemljama i kod mlađih osoba anglosaksonskog stanovništva.<sup>1</sup> U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), prevalenca astme povećala se sa 7.3% 2001. godine, na 8.4% 2010. godine.<sup>7</sup> U zemljama zapadne Evrope broj obolelih duplo je veći u odnosu na pre 10 godina. U Velikoj Britaniji posebno je povećan broj obolelih među školskom decom, za oko 50% u odnosu na period 1965–1990. godine. Na slici 1.1 prikazana je svetska mapa prevalencije astme.



**Slika 1.1. Svetska mapa prevalencije astme**<sup>4</sup>

Postoji širok spektar prevalencije astme i u zemljama u regionu Balkana, Turske, Kavkaza i mediteranskih ostrva, gde prosečna prevalenca iznosi 6,1% (slika 1.2).<sup>5</sup> Prvi put su objavljeni podaci o prevalenciji astme na teritoriji grada Beograda 2011. godine i ona iznosi 6,8%.<sup>8</sup>

<b>Balkan/Turska/Kavkaz/mediteranska ostrva</b>		
Albanija	Hrvatska	Makedonija
Armenija	Kipar	Malta
Azerbejdžan	Grčka	<b>Srbija</b>
Bosna i Hercegovina	Turska	Slovenija
Broj osoba sa astmom:		<b>6,9 miliona</b>
Ukupna populacija:		<b>112,4 miliona</b>
Srednja prevalencija astma:		<b>6,1%</b>

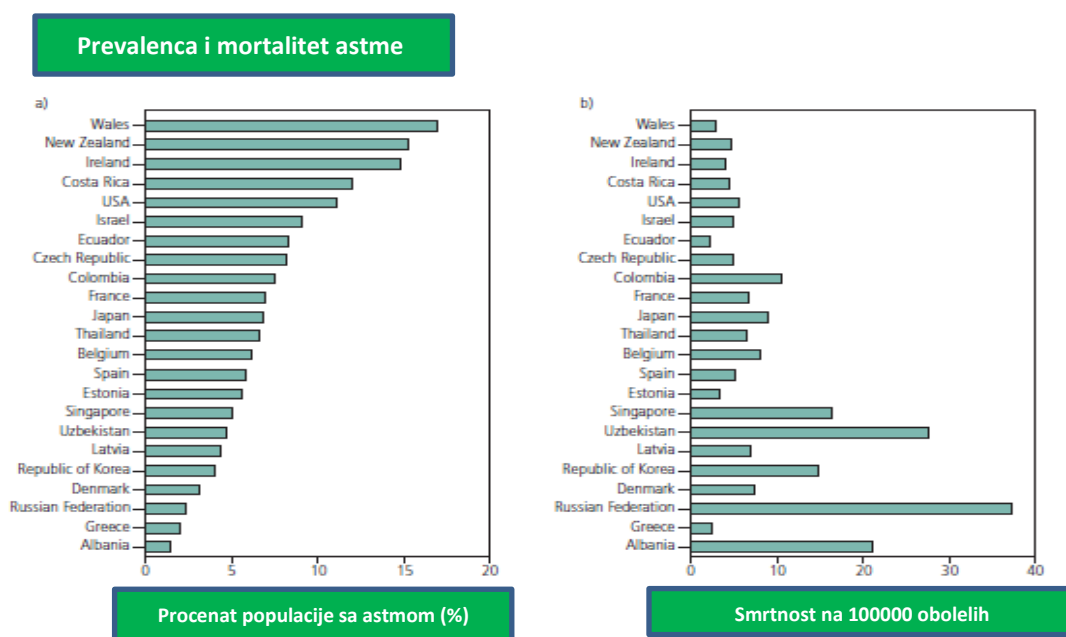
**Slika 1.2. Prevalenca astme u regionu Balkana, Turske, Kavkaza i mediteranskih ostrva**<sup>5</sup>

### 1.1.3. Morbiditet

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) je u januaru 2000. godine objavila da 100 do 150 miliona ljudi u svetu boluje od astme, što je tada iznosilo oko 5% ukupnog stanovništva.<sup>1,2</sup> Danas se prema podacima SZO procenjuje da 300 miliona ljudi trenutno u svetu boluje od astme, a taj broj se iz godine u godinu uvećava.<sup>5,9</sup> U mnogim zemljama broj obolelih se udvostručio ili čak utrostručio. Procenjuje se da će još 100 miliona ljudi oboleti od astme do 2015. godine.<sup>4,10</sup>

### 1.1.4. Mortalitet

Smrtnost zbog astme je sve manja zahvaljujući napretku znanja i farmakoterapije. Smrtnost je veća kod starijih, a nije dokazana razlika u odnosu na pol.<sup>1</sup> Godine 2004. GINA je objavila podatke o smrtnosti obolelih od astme, i ona je najveća u Kini, Rusiji, Uzbekistanu, Albaniji (preko 20 smrtnih slučajeva na 100.000 obolelih od astme), a najniža je u Švedskoj, Brazilu, Kanadi i Finskoj (manje od 2 smrtna slučaja na 100.000 obolelih).<sup>4</sup> Godišnja stopa smrtnosti 2012. godine procenjuje se na 250.000, što nije u korelaciji sa prevalencom (slika 1.3).<sup>3</sup>



Slika 1.3. Prevalenca i mortalitet astme<sup>3</sup>

### 1.1.5. Uzročni faktori za nastanak astme

Brojni su faktori koji doprinose razvoju astme. Podeljeni su u odnosu na faktore koji doprinose razvoju bolesti i faktore koji su okidači za nastanak simptoma bolesti (tabela 1.1), neki od njih mogu biti i jedno i drugo i često deluju udruženo.<sup>3</sup>

Faktori domaćina	Genetski	Genetska predispozicija za atopiju Genetska predispozicija za hiperreaktivnost disajnih puteva
	Gojaznost	
	Pol	
Faktori okruženja	Alergeni	Unutrašnji: grinje, životinjske dlake, alergeni bubašvaba, gljivice, buđ, kvasnice Spoljašnji: poleni, gljivice, buđ, kvasnice
	Infekcije	Pretežno virusne
	Okupacioni agensi	
	Duvanski dim	Aktivno i pasivno pušenje
	Zagađenje	Spoljašnjeg i unutrašnjeg prostora
	Ishrana	

**Tabela 1.1. Faktori koji dovode do razvoja i ekspresije bolesti**

### 1.1.6. Patofiziološki mehanizmi u astmi

#### 1.1.6.1. Inflamacija u astmi

Astma je inflamatorna bolest disajnih puteva u koju su uključene brojne ćelije i njihovi medijatori, što rezultuje karakterističnim patofiziološkim promenama.<sup>3</sup> Inflamacija zahvata sve disajne puteve uključujući kod većine bolesnika i gornje disajne puteve i nos, ali patofiziološki efekti su većinom skoncentrisani u bronhima srednjeg lumena. Inflamacija u astmi perzistira i kada nisu prisutni simptomi.<sup>3,11</sup>

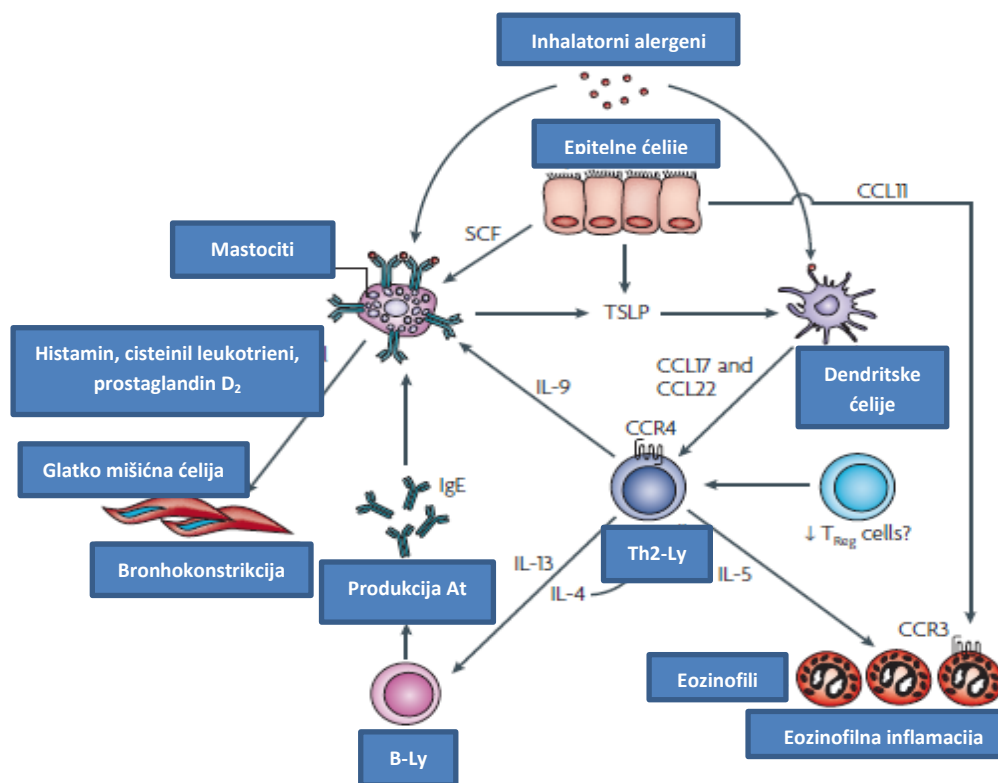
U inflamatornom procesu u astmi aktivirani su mastociti, povećava se broj aktiviranih eozinofila, i povećava se broj T-limfocita (T-Ly) koji oslobađajući medijatore dovode do nastanka simptoma. Strukturne ćelije disajnih puteva takođe proizvode inflamatorne ćelije koje pospešuju inflamaciju u astmi. Preko 100 različitih medijatora uključeno je u kompleksan inflamatorni proces u astmi (slika 1.4.).<sup>3</sup>

**Mastociti:** oslobađaju bronhokonstriktorne medijatore kao što su histamin, cisteinil-leukotrieni i prostaglandin-D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) koji se aktiviraju putem vezivanja alergena za Imunoglobulin-E (Ig-E) receptore visokog afiniteta.<sup>3, 12</sup>

**Eozinofili:** oslobađaju bazni protein koji oštećuje epitelne ćelije disajnih puteva, takođe ima ulogu i u remodelovanju disajnih puteva.<sup>3, 12</sup>

**T limfociti:** u povećanom broju se nalaze u disajnim putevima obolelih od astme, oslobađaju specifične citokine kao što su interleukini (IL-4, IL-5, IL-9 i IL-13), koji upravljaju eozinofilnom inflamacijom i Ig-E produkcijom od strane B-limfocita (B-Ly).<sup>3, 12</sup>

**Strukturne ćelije disajnih puteva:** (epitelne ćelije, glatki mišići disajnih puteva, endotelne ćelije, nervne ćelije disajnih puteva) takođe proizvode inflamatorne medijatore i doprinose perzistentnoj inflamaciji u astmi.<sup>3, 12</sup>

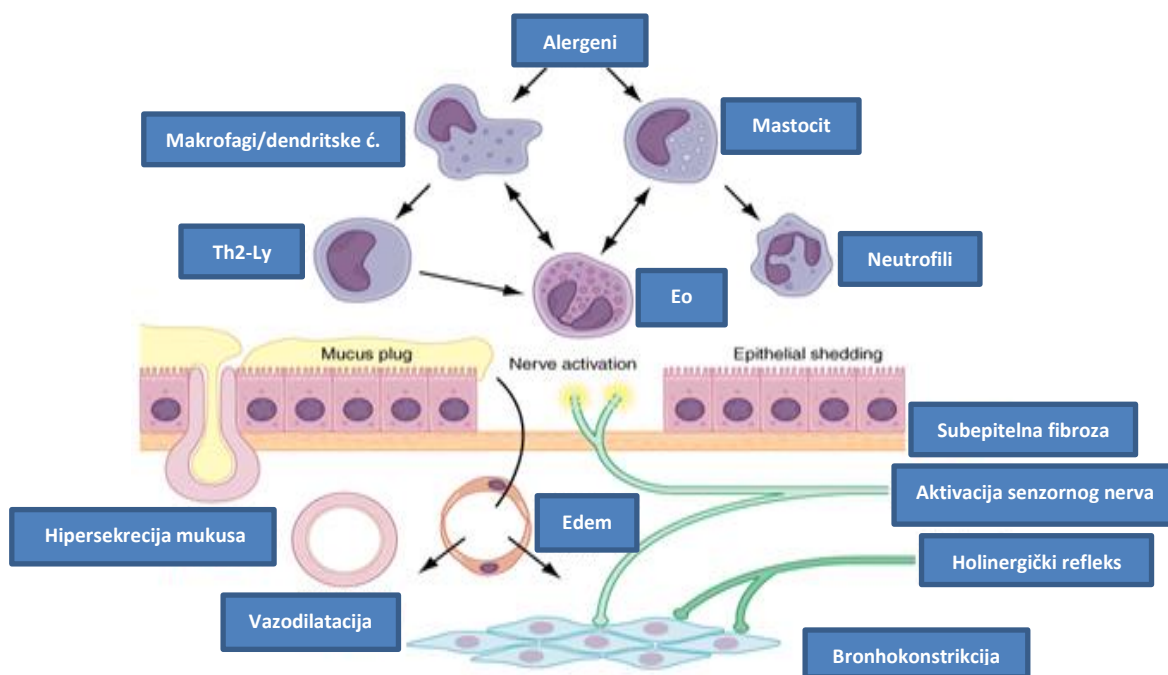


Slika 1.4. Inflamatorne ćelije u astmi<sup>12</sup>

### 1.1.6.2. Strukturne promene u disajnim putevima

Kao odgovor na prisutnu inflamaciju dešavaju se karakteristične strukturne promene koje se opisuju kao subepitelijalna fibroza (depozicija kolagena i proteoglikana), zadebljanje glatkih mišića disajnih puteva (hipertrofija i hiperplazija), proliferacija krvnih sudova (pod dejstvom vaskularno-endotelnog faktora rasta VEGF–*Vascular endothelial growth factor*) i mukusna hipersekrecija. Ove promene dovode do remodelovanja disajnih puteva u astmi. Neke od ovih promena doprinose težini bolesti i mogu rezultovati u ireverzibilnom suženju disajnih puteva.<sup>3</sup>

13, 14



**Slika 1.5. Patološke promene u astmi**

Slika preuzeta iz *Harrison's Principles of Internal Medicina 17th Edition*: <http://www.accessmedicine.com>

Kontrakcija glatkih mišića disajnih puteva nastupa kao odgovor na multiple bronhokonstriktorne medijatore i neurotransmitere, predominantni je mehanizam suženja disajnih puteva i najčešće je reverzibilan nakon primene bronhodilatatora.<sup>3</sup>

Edem sluznice disajnih puteva nastaje zbog povećane vaskularne propustljivosti, kao odgovor na prisustvo inflamatornih medijatora.<sup>3</sup>

Zadebljanje disajnih puteva zbog strukturnih promena, poznato kao „remodelovanje“, važno je kod teške astme i nije reverzibilno nakon primene bronhodilatatora.<sup>3</sup>

Mukusna hipersekrecija može dovesti do luminalne okluzije („mucus plugging“), nastaje usled povećanja submukoznih žlezda i inflamacije.<sup>3</sup>

### 1.1.7. Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na osnovu karakterističnih simptoma, fizikalnog pregleda, testova plućne funkcije i procene alergijskog statusa.<sup>3</sup>

Simptomi: Epizodična pojava otežanog disanja ili gušenja, zviždanja, kašlja i nelagodnosti u grudima. Simptomi se javljaju često nakon izlaganja provocirajućim činiocima kao što su alergeni, fizički napor, uzimanje određene hrane ili lekova, prehlada, pozitivne ili negativne emocije i sl. Sezonska varijabilnost simptoma i pozitivna porodična anamneza u smislu astme ili drugih atopijskih bolesti mogu pomoći u postavljanju dijagnoze.<sup>3</sup>

Fizikalni pregled: Može biti u potpunosti uredan, s obzirom da su simptomi varijabilni.<sup>3</sup>

Testovi plućne funkcije: Merenje spirometrijskih parametara kao što su forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV<sub>1</sub>–*Forced expiratory volume in 1 second*), forsirani vitalni kapacitet (FVC–*Forced vital capacity*) i vršni ekspirijumski protok (PEF–*Peak expiratory flow*) koriste se u postavljanju dijagnoze uz merenje reverzibilnosti disajnih puteva putem bronhodilatatornog testa. Reverzibilnost označava promenu simptoma i promenu u suženju disajnih puteva koja se dešava spontano ili nakon primene terapije i karakteristična je za astmu. Reverzibilnost se određuje putem bronhodilatatornog testa, merenjem FEV<sub>1</sub> nakon inhalacije 200–400 µg kratkodelujućeg bronhodilatatora (salbutamol). Stepem reverzibilnosti FEV<sub>1</sub> veći od 12% ili 200 ml u odnosu na inicijalne vrednosti FEV<sub>1</sub> (pre-bronhodilatatorne) koristi se u



postavljanju dijagnoze. Međutim, kod dosta pacijenata ne postigne se potpuna reverzibilnost tokom bronhodilatatornog testa u jednom merenju, te se preporučuje ponavljanje testa na sledećem pregledu. Bronhoprovokativni testovi se takođe koriste u postavljanju dijagnoze astme.<sup>3</sup>

Procena alergijskog statusa: Određuje se putem kožnih testova na standardne inhalatorne alergene kao i određivanjem specifičnog Imunoglobulina-E (Ig-E) u serumu.<sup>3</sup>

Procena komorbiditeta: Astma je udružena sa brojnim komorbiditetima kao što su alergijski rinitis sa polipozom ili bez nje, sinuzitis, gastroezofagealna refluksna bolest (GERB), obstruktivna sleep apnea (OSA), hormonski poremećaji, psihički poremećaji naročito depresija i anksioznost, hronična opstruktivna bolest pluća, hiperventilacioni sindrom, glotička disfunkcija, gojaznost i drugi.<sup>15</sup> Brojni radovi pokazali su istovremenu prisutnost astme i rinitisa kod istog pacijenta. Prva internacionalna studija o astmi i alergijama kod dece (*ISAAC-International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) pokazala je postojanje astme u 25% do 35% osoba sa rinitisom, a simptome rinitisa među 75%–90% astmatičara.<sup>1</sup> U studiji Zvezdin i saradnika kod 733 osobe sa dijagnostikovanom alergijskom astmom učestalost rinitisa iznosila je 64%.<sup>16</sup>

Komorbiditeti mogu deliti iste patofiziološke mehanizme sa astmom, mogu imati uticaj na kontrolu bolesti i odgovor na tretman ili mogu biti samo češće prisutni kod bolesnika sa astmom, ali bez bitnijeg uticaja na bolest.<sup>15</sup>

### **1.1.8. Stepen kontrole astme**

Do 2006. godine primenjivala se podela astme u odnosu na učestalost i težinu simptoma, stepen limitacije protoka vazduha u disajnim putevima i varijabilnost bronhoopstrukcije na intermitentnu i perzistentnu astmu (blagu, umereno tešku i tešku). Podela je vršena pre započinjanja terapije inhalatornim kortikosteroidima, a njena glavna limitacija bila je nemogućnost predviđanja odgovora na primenjenu terapiju. Godine 2006. predložena je nova klasifikacija astme bazirana na stepenu kontrole bolesti. Prema ovoj klasifikaciji, u odnosu na

kliničke karakteristike opisuju se kontrolisana, delimično kontrolisana i nekontrolisana astma. Procena kontrole podrazumeva kontrolu ne samo kliničkih manifestacija (simptomi, noćno buđenje, primena brzodelujućih lekova, limitacija aktivnosti, plućna funkcija), već i procenu budućih rizika od egzacerbacija, pogoršanja plućne funkcije i neželjenih efekata lekova.<sup>3</sup>

Karakteristike astme	Kontrolisana (Sve od navedenog)	Delimično kontrolisana (Barem jedno od navedenog tokom prethodnih nedelju dana)	Nekontrolisana
Dnevni simptomi	Dva puta nedeljno ili manje	Više od dva puta nedeljno	Tri ili više karakteristika delimično kontrolisane astme tokom prethodnih nedelju dana
Limitacija aktivnosti	Nije prisutna	Prisutna	
Noćni simptomi	Nisu prisutni	Prisutni	
Potreba za kratkododelujućim bronhodilatatorom	Dva puta nedeljno ili manje	Više od dva puta nedeljno	
Plućna funkcija (PEF ili FEV <sub>1</sub> )	Normalna	<80% od predviđenih vrednosti	

**Tabela 1.2. Klasifikacija astme u odnosu na stepen kontrole**

## 1.2. Astma i depresija

Depresija je značajan i čest komorbiditet kod bolesnika sa astmom.<sup>17, 18</sup>

### 1.2.1. Istorija

Povezanost astme i psiholoških faktora prepoznata je vekovima unazad.<sup>19, 20</sup> Astma je dugo smatrana psihosomatskom bolešću. Tokom tridesetih i pedesetih godina prošlog veka, teorije psihoanalize opisale su etiologiju astme kao psihogenu, sa često primarnom terapijom koja uključuje psihoanalizu i „lečenje razgovorom“. Wizing astmatičara smatran je „potisnutim plačem deteta za majkom“. Dugo vremena smatralo se da je promena raspoloženja „prirodna reakcija“ na postavljenu dijagnozu kao što je astma. Krajem devedesetih godina prošlog veka,

veza između astme i depresije bila je u žiži interesovanja što je dovelo do sprovođenja brojnih studija.<sup>19</sup>

### 1.2.2. Prevalenca

Prevalenca javljanja depresije kod bolesnika sa astmom procenjuje se na oko 9%,<sup>18, 21</sup> dok se u pojedinim istraživanjima navodi između 1–45%.<sup>19, 22–25</sup>

### 1.2.3. Rizični faktori za depresiju kod bolesnika sa astmom

Literaturni podaci navode da bolesnici sa težom astmom češće imaju depresiju,<sup>19, 26</sup> da se češće javlja depresija kod bolesnika sa više izraženim simptomima, kao što je dispneja, naročito ako je prisutna noću ili u rano jutro.<sup>17, 27</sup>

### 1.2.4. Zajednički rizični faktori za astmu i depresiju

#### 1.2.4.1. Gojaznost

Astma je češća kod gojaznih ljudi (Body mass index BMI veći od 30 kg/m<sup>2</sup>) kod kojih je teža i kontrola bolesti. Tačan mehanizam nije poznat ali se smatra da se kod gojaznih oslobađaju od strane adipocita različiti proinflamatorni citokini i medijatori kao što su interleukin-6 (IL-6 interleukin-6), tumor-nekrotizirajući faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$  tumor necrosis factor- $\alpha$ ), eotaxin i leptin, koji kombinovano sa smanjenim nivoom anti-inflamatornih adipokina kod gojaznih dovode do favorizovanja sistemske inflamacije.<sup>3,28-30</sup> Sistemska inflamacija povećava rizik za razvoj kako astme tako i depresije kod gojaznih.<sup>30,31</sup> Iako etiologija povećanog razvoja depresije kod gojaznih nije u potpunosti poznata, verovatno obuhvata genetske i uticaje okruženja, uključujući psihološki pritisak koji imaju gojazni, kao i promenu različitih hormona i citokina. Moguće je da depresija i gojaznost imaju zajedničke patološke faktore kao što su

disregulacija hipotalamo-hipofizne osovine (HPA–hypothalamic-pituitary-adrenal axis), neurotransmiternog sistema i/ili imunološke funkcije.<sup>30,32,33</sup>

#### **1.2.4.2. Pušenje u trudnoći**

Pušenje u trudnoći povećava rizik za nastanak i astme i depresije.<sup>34,35</sup> Adolescenti čije su majke pušile tokom trudnoće imaju povećan rizik za nastanak depresije.<sup>34,36</sup> Takođe epidemiološke studije pokazuju da pušenje tokom trudnoće povećava rizik za nastanak astme.<sup>3,35</sup> Brojni patofiziološki mehanizmi su uključeni, kao što su efekat duvana na razvoj fetalnog respiratornog sistema, na nivo cikličnog adenzin monofosfata (cAMP–cyclic adenosine monophosphate) i aktivnost fosfodiesteraze 4 (PDE4–phosphodiesterase 4), što sve zajedno može dovesti do povećanja bronhijalne hiperreaktivnosti.<sup>37</sup> Smatra se da pušenje tokom trudnoće putem glikokortikoidne disregulacije u kasnijem životu može dovesti i do astme i do depresije.<sup>30</sup>

#### **1.2.5. Patofiziološka povezanost astme i depresije**

Brojni mehanizmi doprinose povezanosti astme i psihijatrijskih bolesti kao što je depresija.

##### **1.2.5.1. Stres i glikokortikoidna rezistencija**

Signifikantan stres doživljen u ranom detinjstvu je rizični faktor za razvoj i depresije i astme, putem glikokortikoidne (GK) rezistencije koja predstavlja najvažniji sponu između ove dve bolesti. Grupa bolesnika koja je bila izložena emocionalnom stresu u ranom životu ima suptilnu ili blagu disregulaciju simpatičkog i parasimpatičkog nervnog sistema i HPA osovine, uključujući GK rezistenciju koja upravlja imuni sistem ka razvoju T helper (Th)2 odgovora i razvoju inflamacije.<sup>30,38</sup> Verovatno je da povećanje inflamacije dovodi do latentnog genetskog rizika za razvoj kako astme tako i depresije.<sup>30</sup>

Razvoj imuniteta može biti pod uticajem „prenatalnog utiskivanja ili programiranja”.<sup>39</sup> Stres intrauterino ne rezultuje samo prekomernom ekspresijom kortizola majke nego stimuliše i sekreciju kortikotropin-oslobađajućeg hormona (CRH–corticotropin releasing hormone) placente. Zbog toga se menja humoralni imuni odgovor i individualna senzitivnost na stres u postnatalnom životu.<sup>40</sup> Postnatalno stres može dovesti do razvoja i egzacerbacija astme.<sup>41</sup>

Kortikosteroidi uspešno suprimiraju simptome astme u većine pacijenata, dok mali broj pacijenata nema odgovor na primenu steroida i kada se daju u povećanim dozama.<sup>42</sup> Ovi pacijenti imaju najčešće dužu istoriju astme i često sa ireverzibilnom bronhopstrukcijom kao i veću inflamaciju.<sup>43</sup> GK signalni defekt je prisutan i kod bolesnika sa depresijom.<sup>44</sup> Oko 50% bolesnika sa depresijom ima povišen nivo kortizola i veći broj depresivnih epizoda tokom života.<sup>45</sup> Kortizol i CRH nivo u cerebrospinalnoj tečnosti (CSF cerebrospinal fluid) povišeni su kod depresivnih bolesnika.<sup>46</sup>

Glikokortikoidna rezistencija može da se dogodi kao rezultat brojnih faktora, a jedan od ključnih je dugotrajno izlaganje inflamatornim citokinima.<sup>47</sup>

### 1.2.5.2. Citokini

Citokini utiču na inflamatorni odgovor, i procesi kojima oni upravljaju uključeni su u patofiziološke mehanizme mnogih bolesti, uključujući i one sa manifestacijama od strane centralnog nervnog sistema (CNS). Periferni citokini povećavaju oslobađanje ćelija glije u mozgu putem vagusnog i glosofaringeusnog nerva, pre nego direktnim delovanjem na mozak.<sup>48</sup> Ukrštanje citokina i HPA sistema odgovorno je za nastanak i astme i depresije.<sup>30</sup>

Depresija se karakteriše aktivacijom imunog sistema, naročito urođenog. Brojni citokini disregulisani su kod bolesnika sa depresijom, uključujući IL-6, koji učestvuje u tranziciji od urođenog ka stečenom imunitetu i prelasku imunog odgovora sa Th-1 na Th-2 tip, koji je takođe značajan i u razvoju astme.<sup>49-50</sup> Interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) povišen je kod bolesnika i sa astmom, a i sa depresijom.<sup>49,51-53</sup> IL-1 $\beta$  menja ponašanje kod glodara, dovodeći do anoreksije, poremećaja

spavanja, i poremećaja pamćenja, takođe menja metabolizam monoamina i neuropeptida kao neurotransmitera.<sup>30</sup>

Visok nivo TNF povećava inflamaciju i prooksidativnu funkciju. Povećan nivo TNF prisutan je kod bolesnika sa depresijom, kao i kod bolesnika sa astmom.<sup>49,54</sup> TNF deluje na glatke mišiće disajnih puteva, što rezultuje oštećenjem bronhijalnih epitelnih ćelija kao i povećanom propustljivošću i epitelnih i endotelnih ćelija.<sup>55</sup> Obe bolesti dele disregulaciju ključnih citokina.

### 1.2.5.3. T- limfociti

Postoje dokazi da je redukcija ekspozicije mikroorganizma tokom detinjstva odgovorna za povećanu prevalencu astme zbog razvoja Th2 umesto Th1 imunog odgovora.<sup>56</sup> IL-4 je ključni citokin u produkciji Ig-E. Nakon prezentacije antigena Th-2 limfocitu, dolazi do sekrecije IL-4 koji stimuliše B-Ly na produkciju Ig-E.<sup>57</sup> IL-5 igra važnu ulogu u eozinofilnoj (Eo) diferencijaciji i preživljavanju. IL-13 je odgovoran za bronhijalnu hiperreaktivnost ovih pacijenata.<sup>56,57</sup>

Pavon i saradnici razmatrali su serumski nivo kortizola kao i Th-1 (IL-2 i IFN- $\gamma$ ) i Th-2 (IL-4 i IL-13) tip odgovora kod bolesnika sa depresijom i poredili sa osobama koje nemaju depresiju. Kod pacijenata sa depresijom zabeležen je povećan nivo Th-2 imunog odgovora.<sup>58</sup>

### 1.2.5.4. Oksidativni stres

Oksidativni stres je bitan u patogenezi astme.<sup>59,60</sup> Kapacitet prirodnog telesnog antioksidantnog sistema redukovan je kod bolesnika sa astmom kako u stabilnoj fazi tako i tokom egzacerbacije.<sup>59,61</sup> Nivo oksidativnog stresa povišen je ne samo lokalno u disajnim putevima nego i sistemski, a nivo markera oksidativnog stresa korelira sa težinom bolesti.<sup>59,62,63</sup> Povećanje oksidativnog stresa ima ulogu u prebacivanju imunog odgovora na Th-2 fenotip.<sup>59</sup> Depresija je udružena sa povećanim nivoom reaktivnih oksidativnih molekula.<sup>64</sup>

### 1.2.5.5. Intracelularni adhezioni molekul 1

Intracelularni adhezioni molekuli (ICAM-1 *Intracellular Adhesion molecule 1*) su proteini površine ćelije T-Ly, grupisani u skladu sa strukturnim i funkcionalnim sličnostima. ICAM-1 je uključen u adheziju leukocita, perzistentnu inflamaciju i celularno regrutovanje u astmi.<sup>65</sup> ICAM-1 je prisutan u povećanoj količini u mozgu i serumu depresivnih bolesnika.<sup>66,67</sup>

### 1.2.5.6. Prostaglandini i ciklooksigenaza-2

Ciklooksigenaza 2 (COX-2 Cyclooxygenase 2) i metaboliti imaju kompleksnu ulogu u plućima, delujući kao pro (prostaglandin PGD-2) i kao antiinflamatorni medijatori (prostaglandin PGE-2).<sup>68</sup> Ekspresija COX-2 gena povećana je u disajnim putevima bolesnika sa astmom. Nivo prostaglandina je povećan i kod bolesnika sa depresijom što govori da je aktivnost COX-2 povećana kod tih bolesnika. COX-2 se ekspresuje u mozgu i u interakciji je sa imunim i neurotransmiternim sistemom.<sup>69</sup> COX-2 deluje povećavajući nivo PGE-2 stimulišući produkciju IL-6. Postoje studije koje ukazuju da terapija sa COX-2 inhibitorima smanjuje simptome depresije.<sup>70</sup> Aktivacija COX-2 povećava koncentraciju PGE-2, koji stimuliše HPA osovinu. COX takođe moduliše GC receptorni odgovor.<sup>47</sup>

Prostaglandini učestvuju u inflamatornoj kaskadi u disajnim putevima. PGD-2, PGE-2 i PGF-2 imaju brojne efekte u fiziologiji disajnih puteva, uključujući promenu imunog odgovora ka Th-2 fenotipu, privlačenje imunih ćelija, stimulaciju proinflamatornih citokina, povećanje produkcije mukusa i vaskularne propustljivosti, konstrikciju bronhijalnih glatkih mišića.<sup>71</sup>

PGE-2 je povećan u cerebrospinalnoj tečnosti, serumu i salivi kod pacijenata sa depresijom i korelira sa težinom bolesti.<sup>72,73</sup>

### 1.2.5.7. Fosfodiesteraza-4

Fosfodiesteraza-4 (PDE-4 Phosphodiesterase 4) pronađena je u brojnim ćelijama uključujući neurone, imune ćelije i ćelije disajnih puteva. I u astmi i depresiji postoji povećana aktivnost PDE-4.<sup>74</sup> PDE-4 inhibitori deluju inhibirajući neutrofilnu i eozinofilnu inflamaciju i oslobađanje citokina od strane Th-1 i Th-2 ćelija, kao i od strane epitela, bazofila, monocita i makrofaga. PDE-4 inhibitori takođe redukuju fibrozu u astmi i remodelovanje putem inhibicije matrix metaloproteinaze.<sup>75</sup>

PDE-4 se stvara i u neuronima u hipokampusu, stratumu, substanciji nigri i cerebralnom korteksu kao i u astrocitima. PGE-4 inhibitori imaju antidepresivni efekat u predkiličkim animalnim modelima.<sup>76</sup>

### 1.2.5.8. Histaminski sistem

Histamin se oslobađa od strane mastocita tokom alergijske reakcije i dovodi do bronhokonstrikcije, a deluje i kao hemoatraktant za eozinofile.<sup>57</sup>

Histamin je neurotransmiter u mozgu i uključen je u patogenezu depresije.<sup>77</sup> Kao blokator histaminskih-3 receptora ima antidepresivni efekat.<sup>78</sup> Pojačanje histaminske aktivnosti kod pacijenata sa depresijom dovodi do simptoma mentalnog i fizičkog zamora.<sup>79,80</sup>

### 1.2.5.9. Adenozin

Adenozin je endogeni nukleozid prisutan u maloj količini u normalnim uslovima, a koncentracija mu se povećava u stresu i inflamaciji. Ima proinflamatorni i imunomodulatorni efekat i može biti uključen u patogenezu astme.<sup>81,82</sup>



Povećan nivo adenzina rezultira simptomima depresije. Antagonisti adenzinskih receptora, naročito  $A_{2A}$  antagonisti, imaju antidepresivni efekat, koji može biti posredovan povećanjem dopaminergijske transmisije u frontalnom korteksu.<sup>83</sup>

#### **1.2.5.1.0. Azot-monoksid**

Azot monoksid (NO–Nitric oxide) jedini je molekul u telu koji deluje kao hormon, kao reaktivni molekul kiseonika i kao neurotransmiter. NO je povećan kod bolesnika sa astmom.<sup>84</sup> U depresiji NO dovodi do kognitivne disfunkcije, poremećaja spavanja, promene apetita.<sup>85</sup>

### **1.3. Hronična opstruktivna bolest pluća**

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) predstavlja „rastuću globalnu epidemiju“, naročito važnu u zamljama u razvoju.<sup>86</sup>

#### **1.3.1. Epidemioški podaci**

##### **1.3.1.1. Prevalenca**

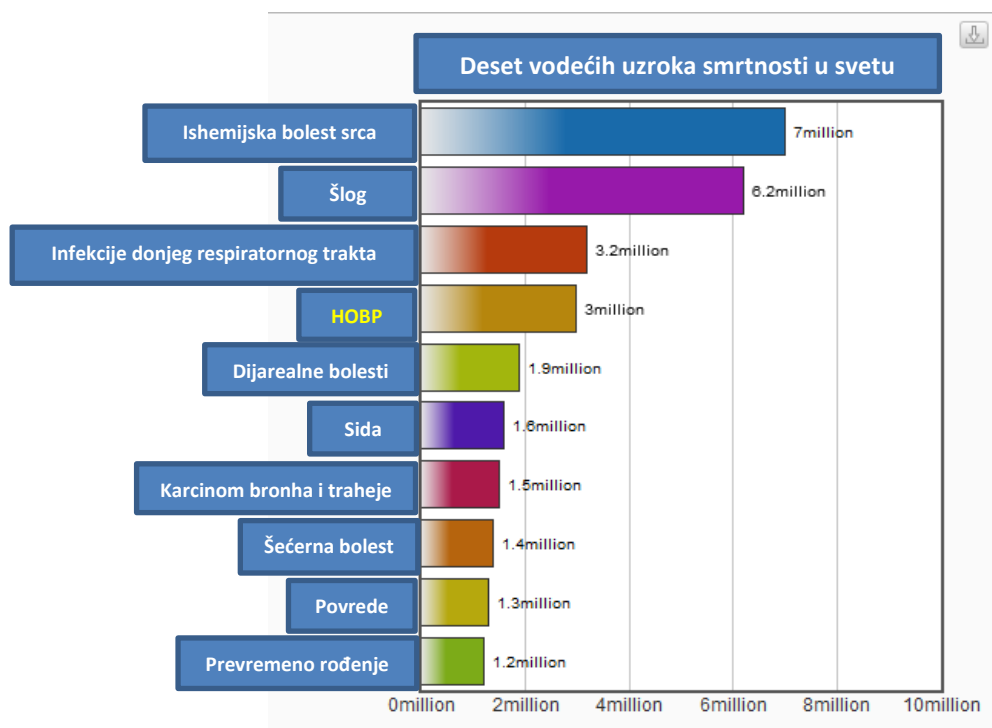
Podaci o prevalenci HOBP veoma su različiti, jer je veoma često neprepoznata i nedijagnostikovana, čak u 56-85% slučajeva.<sup>87,88</sup> Prema podacima meta analize koja je sprovedena u 28 zemalja u periodu od 1990–2004. godine, navodi se da je prevalenca HOBP 7,6%, da je veća kod pušača i bivših pušača u odnosu na nepušače, kod osoba iznad 40 godina starosti, kod muškaraca u odnosu na žene.<sup>89</sup> U studiji sprovedenoj u Južnoj Americi, utvrđena je prevalencu HOBP između 7,8% i 20%.<sup>90,91</sup> Studija BOLD sprovedena u 12 država u svetu, kako razvijenih tako i onih u razvoju, sa 9425 učesnika, procenila je prevalencu HOBP 10,1%.<sup>92</sup>

### 1.3.1.2. Mobiditet

Prema podacima SZO, procenjuje se da od HOBP boluje oko 210 miliona ljudi širom sveta i taj broj se stalno povećava.<sup>93</sup> Kod obolelih je smanjen kvalitet života, a faktori koji značajno doprinose tome su težina bolesti procenjena putem vrednosti FEV<sub>1</sub>, upotreba dugotrajne oksigenoterapije, česte egzacerbacije i česte hospitalizacije.<sup>90</sup>

### 1.3.1.3. Mortalitet

Prema podacima SZO procenjuje se da je više od 3 miliona ljudi umrlo od HOBP u 2005. godini, takođe da je 2002. godine HOBP bila na petom mestu vodećih uzroka smrtnosti, a trenutno se nalazi na četvrtom mestu (slika 1.6.). Procenjuje se da će ukupna smrtnost zbog HOBP porasti za više od 30% narednih 10 godina, i da će do 2030. postati treći vodeći uzrok smrtnosti u svetu.<sup>93</sup>



Slika 1.6. Deset vodećih uzroka smrtnosti u svetu 2011. g.<sup>93</sup>

### 1.3.2. Rizični faktori

Brojni su rizični faktori koji dovode do nastanka HOBP. Najznačajniji su aktivno i pasivno pušenje, prašina i hemikalije na radnom mestu, spoljašnje i unutrašnje aerozagađenje, loši socioekonomski uslovi, infekcije, genetski rizik.<sup>87</sup> Dok je u razvijenim zemljama glavni rizični faktor pušenje, u zemljama u razvoju HOBP se javlja i kod nepušača.<sup>86</sup>

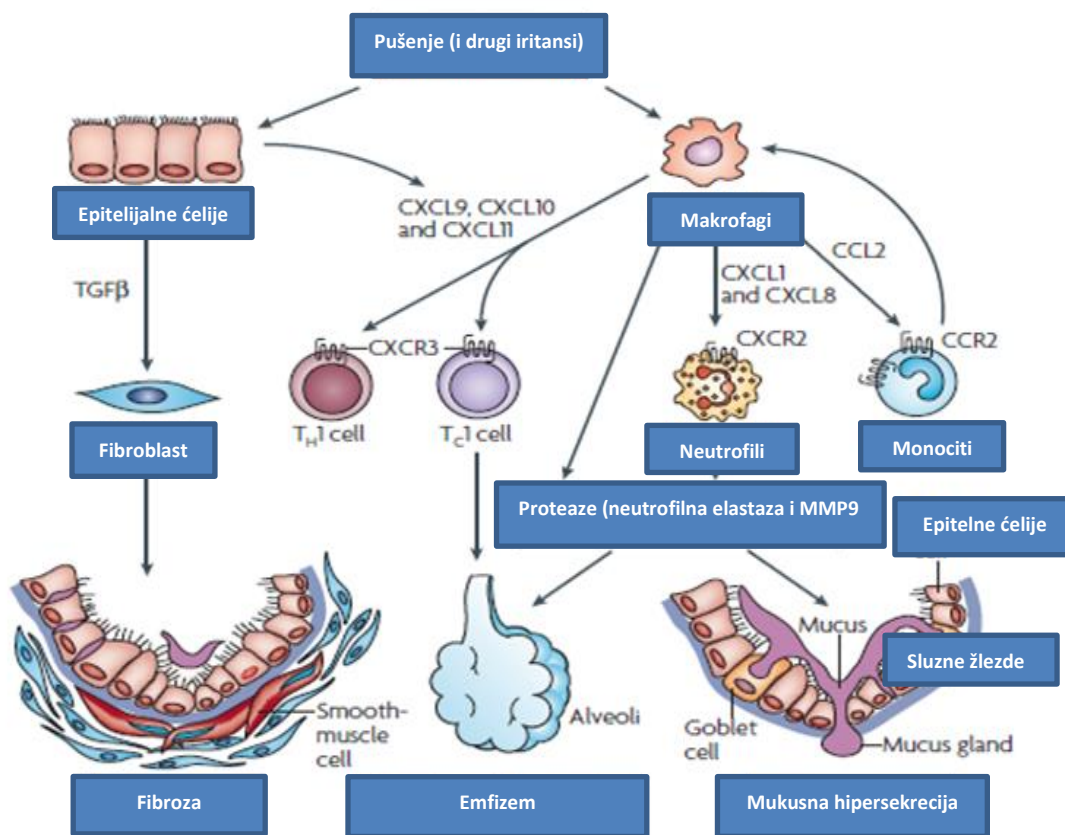
### 1.3.3. Definicija hronične opstruktivne bolesti pluća

Prema definiciji Globalne strategije za dijagnozu, tretman i prevenciju HOBP (GOLD) bolest se karakteriše ograničenjem protoka vazduha koje nije potpuno reverzibilno, koje je progresivno i udruženo sa poremećenim inflamacijskim odgovorom pluća na štetne čestice i gasove. U osnovi ograničenja protoka vazduha je inflamacija koja se dešava u malim disajnim putevima i plućnom parenhimu. Hronična inflamacija dovodi do strukturnih promena i suženja malih disajnih puteva. Destrukcija parenhima, koja se takođe dešava u sklopu inflamatornog procesa, dovodi do smanjenja elastičnosti uz destrukciju plućnog parenhima i nastanka emfizema.<sup>86,87,94</sup>

### 1.3.4. Patofiziologija

HOBP je kompleksna bolest koju karakterišu inflamacija disajnih puteva, mukocilijarna disfunkcija i posledično-strukturne promene disajnih puteva. Hronična inflamacija disajnih puteva, plućnog parenhima i krvnih sudova pluća nastaje kao rezultat ekspozicije inhalatornim iritansima kao što je duvanski dim. Inhalatorni iritansi izazivaju akumulaciju inflamatornih ćelija kao što su neutrofili, CD8<sup>+</sup> T-ly, B-ly i makrofagi. Kada su aktivirane, te ćelije iniciraju inflamatornu kaskadu, koja dovodi do oslobađanja inflamatornih medijatora kao što su tumor nekroza faktor alfa (TNF- $\alpha$ ), interferon gama (IFN- $\gamma$ ), matriks-metaloproteinaze (MMP-6, MMP-9), C-reaktivni protein (CRP), interleukini (IL-1, IL-6, IL-8) i fibrinogen. Inflamatorni medijatori

održavaju inflamatorni proces i dovode do oštećenja tkiva kao i do brojnih sistemskih efekata bolesti. Hronična inflamacija je prisutna od početka bolesti i dovodi do različitih strukturnih promena u plućima koje vode limitaciji protoka vazduha.<sup>12</sup>



Slika 1.7. Inflamatorni proces u HOBP<sup>12</sup>

### 1.3.5. Dijagnoza

Klinička dijagnoza HOBP se postavlja na osnovu karakterističnih simptoma kao što su postojanje dispneje, hroničnog kašlja i produkcije sputuma, istorije izlaganja rizičnim faktorima i spirometrijskog pregleda. FEV<sub>1</sub> je najčešće korišćeni parametar u proceni oštećenja plućne

funkcije. Odnos  $FEV_1/FVC$  manji od 70% mereno postbronhodilatatorno, ukazuje na opstruktivni poremećaj ventilacije pluća, dok se procena težine opstruktivnog poremećaja vrši na osnovu vrednosti  $FEV_1$ .<sup>87</sup>

### 1.3.6. Procena težine na osnovu spirometrije

Procena težine HOBP vrši se na osnovu postbronhodilatatornih vrednosti  $FEV_1$ . U odnosu na vrednosti  $FEV_1$  postoji blaga, srednje teška, teška i veoma teška HOBP. Vrednost  $FEV_1 > 80\%$  karakteriše blagu, od 50–80% srednje tešku, od 30–50% tešku i  $< 30\%$  veoma tešku HOBP.

<b><math>FEV_1/FVC &lt; 0,70</math></b>	
GOLD 1: Blaga	$FEV_1 \geq 80\%$ od predviđene vrednosti
GOLD 2: Srednje teška	$50\% \leq FEV_1 < 80\%$ od predviđene vrednosti
GOLD 3: Teška	$30\% \leq FEV_1 < 50\%$ od predviđene vrednosti
GOLD 4: Veoma teška	$FEV_1 < 30\%$ od predviđene vrednosti

**Tabela 1.3. Procena težine HOBP na osnovu post-bronhodilatatornih vrednosti  $FEV_1$**

### 1.3.7. Procena dispneje

Postoji više upitnika za procenu simptoma kod bolesnika sa HOBP. GOLD preporučuje korišćenje Modifikovane skale dispneje Saveta za medicinska istraživanja Velike Britanije za bolesnika sa HOBP (*Modified British Medical Research Council–mMRC scale*) (Tabela 1.4.).<sup>87</sup>

---

Stepen 0: Osećaj nedostatka vazduha imam samo pri jakom fizičkom naporu.

Stepen 1: Osećaj nedostatka vazduha imam kada brže hodam po ravnom ili se penjem po blagoj uzbrdici.

Stepen 2: Hodam sporije po ravnom u odnosu na vršnjake usled nedostatka vazduha ili moram da zastanem da bih došao do vazduha kada hodam po ravnom.

Stepen 3: Moram da zastanem usled nedostatka vazduha nakon 100 metara ili nakon nekoliko minuta hoda po ravnom.

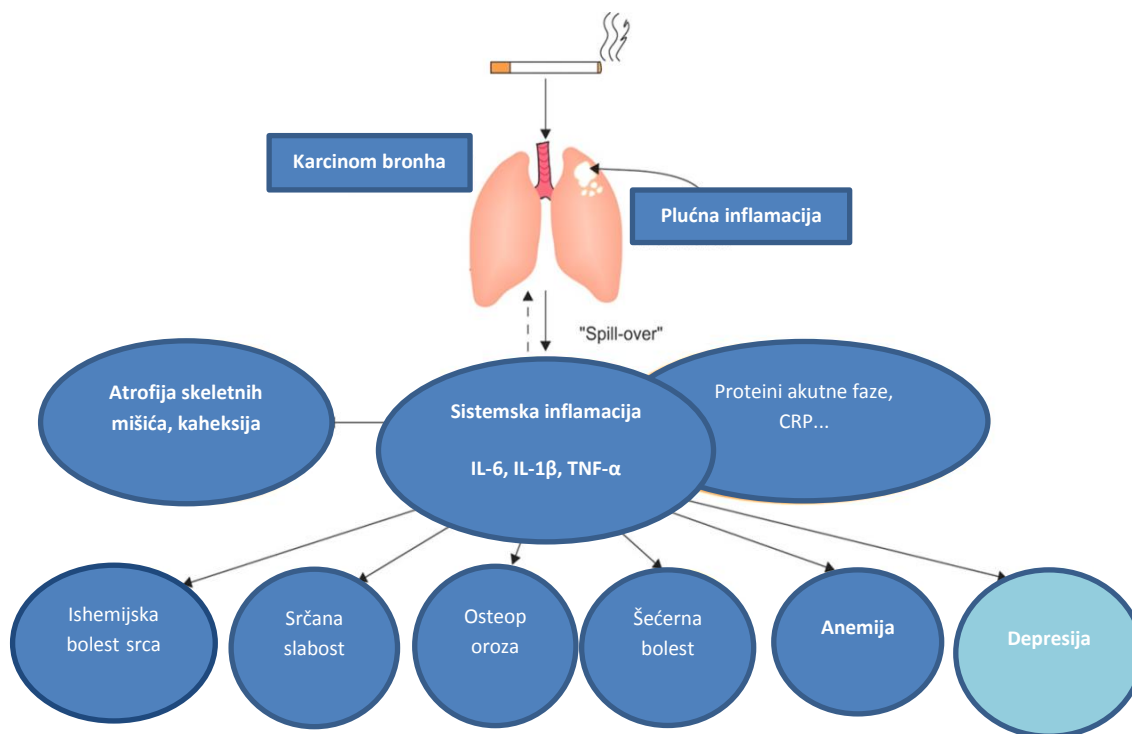
Stepen 4: Ne mogu da napustim kuću, ili da se samostalno obučem ili skinem odeću usled nedostatka vazduha.

---

***Tabela 1.4. Modifikovana skala dispneje Saveta za medicinska istraživanja Velike Britanije za bolesnike sa HOBP (mMRC skala)***

### **1.3.8. Procena komorbiditeta**

Sve je jasnije da je HOBP bolest koja se manifestuje i izvan pluća, sa brojnim sistemskim manifestacijama i komorbiditetima koji povećavaju mortalitet, dovode do češćih hospitalizacija. Češće se viđaju u težoj bolesti, ali nije retko da postoje u svim stadijumima HOBP. Tačan mehanizam kojim u HOBP dolazi do razvoja sistemskih manifestacija bolesti i komorbiditeta nije u potpunosti jasan, ali potencijalni mehanizam je sistemska inflamacija.<sup>95</sup> Drugi mogući mehanizmi su genetska predispozicija, fizička neaktivnost i hronična hipoksija. Nekoliko inflamatornih citokina su povišeni u cirkulaciji i bronhoalveolarnom lavatu ovih bolesnika, kao što su TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8, proteini akutne faze, CRP, fibrinogen, serumski amiloid A.<sup>96</sup> Ovo upućuje na to da dolazi do takozvanog preliivanja inflamatornih ćelija iz pluća u sistemska cirkulaciju. Sistemska inflamacija može inicirati ili pogoršati već postojeće komorbiditete.<sup>95</sup>



**Slika 1.8. Sistemske manifestacije i komorbiditeti u HOBP<sup>95</sup>**

#### 1.4. Hronična opstruktivna bolest pluća i depresija

HOBP je bolest sa brojnim komorbiditetima. Dva od najčešćih, a najmanje tretiranih su anksioznost i depresija. Međutim, nedostaju precizni podaci o prevalenci depresije kod bolesnika sa HOBP, kako zbog korišćenja različitih instrumenata u proceni, tako i zbog razmatranja različitog stepena HOBP u različitim studijama.<sup>97</sup> U stabilnoj HOBP prevalenca depresije kreće se između 10–42%.<sup>97-103</sup> Rizik od depresije je veći kod bolesnika sa težom bolesti u odnosu na zdrave,<sup>99</sup> sa najvećim procentom (62%) pronađenim kod bolesnika sa dugotrajnom oksigenoterapijom (DOT).<sup>103</sup> Kod bolesnika koji su se tek oporavili od egzacerbacije prevalenca depresije je veća i kreće se između 19,4 i 50%.<sup>97,104</sup> U nekim studijama procenjuje se da se depresija u HOBP javlja u 6–59%.<sup>105</sup> Sistematskom analizom 64 studije koje su obuhvatale bolesnike sa teškom bolesti, pronađeno je da je prevalenca depresije varirala između 37–71% u

HOBP i bila čak i veća u odnosu na prevalencu depresije kod bolesnika sa karcinomom, sidom, srčanim bolestima i bolestima bubrega.<sup>97,106</sup>

Mehanizam razvoja depresije u HOBP je multifaktorijalan.<sup>95</sup> Brojni su rizični faktori koji doprinose razvoju depresije kod ovih bolesnika. Depresija se javlja kod HOBP bolesnika delom zbog njihove socijalne izolacije, delom zbog fizičke onesposobljenosti,<sup>98</sup> primene DOT-a,<sup>103</sup> niskog indeksa telesne mase (BMI-body mass index),<sup>101,107</sup> teške dispneje,<sup>108</sup> FEV1<50%,<sup>99</sup> lošeg kvaliteta života,<sup>97</sup> prisustva komorbiditeta,<sup>99</sup> usamljenosti,<sup>99</sup> ženskog pola,<sup>101,107,108</sup> trenutnog pušenja i lošeg socijalnog statusa.<sup>101,107</sup> Postoji sve više dokaza da sistemska inflamacija dovodi do depresije. Interleukin-6 (IL-6) ima posebno važnu ulogu kod ljudi i u životinjskim modelima.<sup>86</sup> IL-6 je povećan u sputumu, izdahnutom vazduhu i plazmi bolesnika sa HOBP, naročito tokom egzacerbacije. Koncentracija IL-6 u plazmi korelira sa povećanim nivoom C-reaktivnog proteina (CRP), a glavni je stimulator oslobađanja CRP iz jetre. Kako je IL-6, za razliku od drugih citokina stabilan u cirkulaciji, smatra se da je uključen u neke od sistemskih efekata HOBP. Navodi se da naročito doprinosi oštećenju funkcije endotelnih ćelija, insulinskoj rezistenciji, osteoporozi i depresiji kod bolesnika sa HOBP.<sup>109</sup>

Predpostavlja se da kod bolesnika sa HOBP dispneja, inaktivnost i sledstven gubitak kondicije rezultuju u još većoj neaktivnosti, socijalnoj izolaciji, strahu i pojavi depresije. Ovi bolesnici se često osećaju nekorisno, zavisni su od drugih u smislu brige i gube interes za buduće događaje.<sup>110</sup> Iako se opisuje veza između pušenja i depresije, osnovni mehanizam za tu povezanost nije u potpunosti poznat.<sup>111</sup> Pušenje nekim bolesnicima obezbeđuje olakšanje, ali je udruženo sa povećanim javljanjem depresije.<sup>110</sup> Breslau navodi da pušenje ima i anksiolitički i anksiogenetski efekat.<sup>112</sup>

Sprovedeno je više studija o razvoju depresije kod HOBP bolesnika. Jedna od najvećih je studija Polskog i saradnika iz 2005, sa 8387 uključenih odraslih pacijenata, trajala je 10 godina. kontrole su rađene svake dve godine, razmatrana je pojava depresivnih simptoma nakon postavljanja dijagnoze jedne od sedam hroničnih bolesti, među kojima je bila i HOBP. Zapaženo



je nakon dve godine od postavljanja dijagnoze HOBP da je „hazard ratio“ za razvoj depresije bio 2,21, za karcinom 3,55, a za srčane bolesti iznosio je 1,45.<sup>113</sup>

Bolesnici sa HOBP imaju spektar simptoma, koji se kreću između kratkoročnih depresivnih simptoma do klinički ispoljene depresije. Nekoliko studija pronašlo je da je dve trećine bolesnika sa HOBP imalo umerenu do tešku depresiju.<sup>114,115</sup> Međutim, prevalenca minor ili subkliničke depresije može biti češća kod ovih bolesnika.<sup>97</sup> U studiji Yohanes i saradnika iz 2003. godine, objavljeno je da je oko jedna četvrtina HOBP bolesnika imala neprepoznatu depresiju.<sup>116</sup>

Depresija je često nelečena ili nedovoljno lečena kod ovih bolesnika<sup>97</sup>. Depresija pogoršava zdravstveni status i povećava mortalitet kod ovih bolesnika te stoga mora biti lečena na odgovarajući način.<sup>95</sup> U jednoj studiji program plućne rehabilitacije rezultirao je u poboljšanju depresije, ali nije u potpunosti poznato da li je poboljšanje nastalo zbog poboljšanja fizičkog stanja bolesnika, uključenosti u grupu ili poboljšanja oksigenacije.<sup>117</sup>

Uticaj depresije na obolele, njihovu porodicu i okruženje je signifikantan<sup>97</sup>. Depresivni bolesnici sa hroničnim bolestima su obično „bolesniji“ u odnosu na one koji nemaju hroničnu bolest i imaju manju adherencu na tretman.<sup>118–120</sup> Medicinski trošak je veći za bolesnike sa hroničnom bolesti i depresijom u odnosu na one bez depresije<sup>118,119</sup>. Depresija u hroničnoj bolesti smanjuje kvalitet života.<sup>97</sup> Depresija ugrožava zdravstveni status bolesnika sa HOBP, a povećava i rizik od hospitalizacije i rehospitalizacije.<sup>121</sup> U rezultatima „National Emphysema Treatment Trial“ navodi se da depresija povećava ukupan broj hospitalizacija i mortalitet kod obolelih u trogodišnjem periodu.<sup>122</sup>

### 1.4.1. Procena depresije u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća

Do sada nije razvijen „skrining“ dijagnostički instrument za procenu depresije u HOBP, te se najčešće koriste instrumenti kao što su Bekova skala za procenu depresivnosti (BDI–*Beck Depression inventori*) i Hamiltonova skala depresivnosti (HRSD–*Hamilton depression scale*).<sup>117</sup>

Prema GOLD smernicama, preporuka je da svakom novootkrivenom HOBP pacijentu treba uzeti detaljnu medicinsku istoriju bolesti, uključujući procenu anksioznosti i depresije.<sup>123</sup>

U preporukama iz Sjedinjenih američkih država (*United States Preventive Task Force*) navodi se da se svim pacijentima preko 18 godina u primarnoj zaštiti radi procena za depresiju. To uključuje sve hronične bolesnika, kao i bolesnike sa HOBP.<sup>124</sup>

Postoje barijere u detekciji depresije kod HOBP bolesnika kako od strane bolesnika: manjak znanja o depresiji, „stigma“ koja postoji o mentalnim bolestima, opiranje otkrivanju simptoma iako su pitani o njima, tako i od strane lekara: nedostatak znanja o poremećajima raspoloženja, kratko vreme pregleda, nedostatak vremena za edukaciju i savetovanje pacijenta o depresiji.<sup>97</sup>

## 1.5. Depresija

Poremećaji raspoloženja spadaju u najčešće medicinske bolesti danas. Imaju veliki komorbidni potencijal, više od drugih prihičkih ili telesnih bolesti. Prema polaritetu dele se na depresivne, koji se ispoljavaju samo simptomima koji pripadaju depresivnom sindromu (nazivaju se još i unipolarnim depresijama) i bipolarne koji se obavezno ispoljavaju maničnim/hipomaničnim i depresivnim epizodama. Depresivni poremećaji tj. unipolarna depresija odlikuje se psihološkim, bihevioralnim i somatovegetativnim simptomima.<sup>126</sup>

PSIHOLOŠKI	BIHEVIORALNI	SOMATOVEGETATIVNI
-Depresivno raspoloženje	-Plačljivost	-Zamorljivost
-Gubitak zadovoljstva	-Socijalno povlačenje	-Opšta slabost i malaksalost
-Nemogućnost radovanja	-Ćutljivost	-Osećaj težine/bolovi u ekstremitetima
-Anksioznost/nervoza	-Izbegavanje emocionalnih i seksualnih intimnosti	-Napetost u mišićima
-Iritabilnost	-Smanjena produktivnost	-Insomnija
-Neodlučnost	-Redukovanje aktivnosti	-Smanjen apetit i telesna težina
-Pesimizam	-Svadljivost	-Hipersomnija
-Osećanje beznadežnosti	-Izbegavanje situacija koje izazivaju anksioznost	-Povećan apetit i telesna težina
-Kognitivna distorzija	-Doživljavanje sebe kao žrtve i ponašanje u skladu sa tim	-Smanjen libido/seksualne smetnje
-Nisko samopoštovanje/osećaj bezvrednosti	-Samopovređivanje	-Glavobolje
-Osećanje krivice/sumanute ideje krivice	-Suicidne radnje / pokušaji	-Gastrointestinalne smetnje
-Misli o smrti i samoubistvu	-Homocidne radnje	-Senzacije u vidu žarenja
-Misli o povređivanju drugih		

**Tabela 1.5 Uobičajeni simptomi unipolarne depresije<sup>126</sup>**

### 1.5.1. Epidemiološki podaci

Procenjuje se da oko 121 milion ljudi širom sveta pati od depresije, a da se svake godine dogodi oko 850.000 smrtnih ishoda zbog depresije. U saradnji sa WHO-WMH (World mental health organisation) sprovedeno je istraživanje u 20 centara radi procene globalne prevalencije depresije. Bazirano na detaljnom intervju 89000 osoba, rezultati su pokazali da 15–28% populacije razvijenih zemalja (u poređenju sa 11–20% u srednje razvijenim) ima depresiju. Depresija je naročito česta u Francuskoj gde prevalenca iznosi 30%, Holandiji i Americi, najmanja incidenca je u Kini (12%).<sup>127</sup>

### 1.5.2. Socio-ekonomske posledice bolesti

Depresivni poremećaji dovode do značajne onesposobljenosti i narušavanja psihosocijalnog funkcionisanja i patnje. Depresija povećava morbiditet, mortalitet i korišćenje zdravstvenih usluga, što se sve odražava na socio-ekonomski aspekt ovog poremećaja (pacijenta, porodicu, društvo). U odnosu na onesposobljenost koju izaziva, depresija je na četvrtom mestu na listi SZO, a predviđa se da će biti na drugom mestu do 2020. godine, odmah iza ishemijske bolesti srca. Ekonomsko opterećenje koje stvara depresija značajno je. Korišćenje usluga zdravstvene službe depresivnih pacijenata je 50–100% veće je u odnosu na pacijente koji nisu depresivni.<sup>128</sup>

### 1.5.3. Depresija i hronične somatske bolesti

Procenjuje se da 10–14% bolesnika sa somatskom bolesti ima i depresivni poremećaj. Depresija pogoršava tok somatskih bolesti i negativno utiče na stopu morbiditeta i mortalitet tih bolesti.<sup>128</sup> Prema predviđanjima stručnjaka SZO, do 2030. godine depresija će biti najčešći uzrok morbiditeta u svetu, što ukazuje na sve veću potrebu ulaganja napora u unapređenje i očuvanje mentalnog zdravlja.<sup>129,130</sup> Iako noviji statistički podaci ukazuju na značajnu stopu komorbiditeta psihijatrijskih poremećaja i somatskih bolesti, ova povezanost je i dalje nedovoljno istražena.<sup>131,132</sup> Prema rezultatima francuske *Dialogue studije*, 41% pacijenata sa hroničnom somatskom bolešću imaju ili su imali tešku depresiju, koja je u 80% slučajeva bila neprepoznata i neležena, u samo 4% slučajeva lekar opšte prakse tražio je psihijatrijsku konsultaciju.<sup>132</sup> Prema jednoj teoriji, za depresiju kod hroničnih somatskih bolesti mogu biti odgovorni psihološki mehanizmi vezani za pacijentovu i društvenu percepciju bolesti. Druga teorija odnosi se na etiološku povezanost somatske i psihijatrijske bolesti.<sup>129,133</sup> Depresija se opisuje kao komorbiditet sa 14 bolesti, među kojima su najzastupljenije gastrointestinalne bolesti, cerebro-vaskularni inzult, Parkinsonova bolest, respiratorne bolesti i gojaznost.<sup>131</sup>

#### 1.5.4. Dijagnoza depresivnih poremećaja

Depresiju je teže dijagnostikovati od telesnih bolesti, jer ne postoje laboratorijski testovi koji bi potvrdili prisustvo depresivne bolesti. Pored toga, simptomi depresije su brojni i različiti od promene raspoloženja do somatovegetativnih simptoma, različite su težine od blagih do teških i različito se kombinuju kod pacijenata. Kod velikog broja bolesnika ispoljavaju se i somatski simptomi depresivnog poremećaja kao što su glavobolje, bolovi u leđima, mišićne slabosti i drugo, koji se podudaraju sa simptomima različitih telesnih bolesti.<sup>128</sup>

Dijagnoza depresije se postavlja na osnovu dijagnostičkih kriterijuma Međunarodne klasifikacije bolesti-deseta revizija (MKB-10). Prvi korak u prepoznavanju depresivnog poremećaja je dijagnostikovanje depresivne epizode. Dijagnostički kriterijumi za depresivnu epizodu su trajanje simptoma najmanje dve nedelje, tipični simptomi depresivnog raspoloženja, gubitak interesovanja i zadovoljstva, smanjenje energije, povećana zamorljivost i umanjena aktivnost. Mogu biti prisutni i drugi simptomi, kao što su oštećena koncentracija i pažnja, smanjeno samopouzdanje i samopoštovanje, osećanje krivice i bezvrednosti, pesimistički pogled na budućnost, ideje o samopovređivanju ili suicidu, poremećeno spavanje, snižen apetit.<sup>128</sup>

Za postavljanje dijagnoze depresije neophodno je obaviti dijagnostički intervju sa pacijentom, pratiti ponašanje pacijenta tokom razgovora. Poželjno je dobiti podatke i od članova porodice. U mnogim zemljama je prihvaćeno korišćenje dijagnostičkih instrumenata (standardizovanih upitnika i skala). Međutim, pored jasnih i jednostavnih kriterijuma i dalje se često propušta postavljanje dijagnoze depresije.<sup>128</sup>

### 1.5.5. Skale za procenu depresije

Kontrolisane kliničke studije objektiviziraju kliničku procenu koristeći skale kao osnovne instrumente. Skale omogućavaju da se registruje prisustvo ili odsustvo simptoma, njihov intenzitet, da se procene značajni klinički elementi za određene entitete i da se sve to izrazi u ciframa i brojevima, a da se klinička procena ne promeni. Skale se kvantifikuju i pogodne su za statističku obradu. Zbog svega navedenog skale za procenu depresivnih poremećaja su vrlo popularne u psihijatriji i korisne u kliničkom radu. Među skalama za procenu depresivnosti Bekova skala ima značajno mesto zbog svoje pouzdanosti i validnosti i jedna je od najpoznatijih i najčešće korišćenih.<sup>125,134</sup> Sastoji se od dvadesetjednog (21) pitanja sa mogućnošću rangiranja odgovora na četvorostepenoj skali od 0 do 3, pri čemu više vrednosti na ponuđenoj skali podrazumevaju prisustvo intenzivnije izraženih depresivnih simptoma. Ukupni skor se računa jednostavnim sabiranjem svih odgovora dobijenih na dvadeset i jednoj tvrdnji, a vrednosti ukupnog skora se kreću od 0 do 63. Skala se široko primenjuje u svakodnevnom radu sa depresivnim pacijentima i u istraživanjima. Može se koristiti kod psihijatrijskih, nepsihijatrijskih bolesnika i kod zdrave populacije.<sup>135</sup>

## 2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

### 2.1. Ciljevi istraživanja

1. Utvrditi učestalost i stepen depresije kod bolesnika sa astmom.
2. Utvrditi učestalost i stepen depresije kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća.
3. Utvrditi da li postoji povezanost između stepena kontrole astme i učestalosti i stepena depresije.
4. Utvrditi da li postoji povezanost između težine hronične opstruktivne bolesti pluća i učestalosti i stepena depresije.
5. Utvrditi da li postoji razlika u učestalosti i stepenu depresije između bolesnika sa astmom, hroničnom opstruktivnom bolesti pluća i zdrave populacije.

## 2.2. Hipoteze istraživanja

1. Bolesnici sa astmom imaju učestalost depresije više od 10%.
2. Bolesnici sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća imaju učestalost depresije više od 10%.
3. Bolesnici sa lošom kontrolom astme češće imaju depresiju i težeg je stepena u odnosu na bolesnike sa dobrom kontrolom astme.
4. Bolesnici sa težim stepenom hronične opstruktivne bolesti pluća češće imaju depresiju i težeg je stepena u odnosu na bolesnike sa blažim stepenom hronične opstruktivne bolesti pluća.
5. Bolesnici sa astmom češće imaju depresiju koja je težeg stepena u odnosu na bolesnike sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća i zdrave, dok bolesnici sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća češće imaju depresiju koja je težeg stepena u odnosu na zdrave.



### 3. MATERIJAL I METOD

Istraživanje je sprovedeno tokom 2013. godine kao studija preseka u Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici. Studija je imala prospektivni karakter. Kandidati za uključivanje u studiju bili su odrasli pacijenti (stariji od 18 godina), oba pola, oboleli od astme ili HOBP, upućeni na kontrolni pregled u Institut za plućne bolesti Vojvodine. Klinička dijagnoza astme i HOBP bila je postavljena u skladu sa zvaničnim preporukama za dijagnozu i lečenje astme<sup>3</sup> i HOBP,<sup>87</sup> najmanje dve godine pre uključjenja u studiju. Analizirano je ukupno 500 ispitanika, 200 pacijenata sa astmom i 200 pacijenata sa HOBP, kontrolnu grupu činilo je 100 zdravih osoba, koje su u trenutku uključjenja u studiju bile bez tegoba od strane respiratornog trakta, bez aktuelnih respiratornih bolesti, kao i drugih komorbiditeta. Iz studije su bili isključeni svi pacijenti koji su imali prethodno postavljenu dijagnozu depresije ili drugi komorbiditet, koji su imali značajan stresni događaj u neposrednoj prošlosti koji bi uticao na psihičko stanje pacijenta, oni koji nisu želeli da učestvuju u studiji.

Pacijenti sa astmom su razmatrani u odnosu na stepen kontrole bolesti.<sup>3</sup> Shodno odgovorima o prisustvu dnevnih simptoma, noćnih simptoma, limitacije fizičke aktivnosti, potrebe za kratkodelujućim bronhodilatatorom i plućnoj funkciji izraženo kroz vrednost FEV<sub>1</sub> (što je predstavljeno putem KOD 1 i KOD 2) (tabela 3.1.), kategorisani u tri grupe:

- **Kontrolisana astma:** Odgovori na sva pitanja sa KOD 1.
- **Delimično kontrolisana astma:** Jedan ili dva odgovora sa KOD 2.
- **Nekontrolisana astma:** Tri ili više odgovora sa KOD 2.

Karakteristike astme	KOD 1	KOD 2
Dnevni simptomi	Dva puta nedeljno ili manje	Više od dva puta nedeljno
Limitacija aktivnosti	Nije prisutna	Prisutna
Noćni simptomi	Nisu prisutni	Prisutni
Potreba za kratkodelujućim bronhodilatatorom	Dva puta nedeljno ili manje	Više od dva puta nedeljno
Plućna funkcija (PEF ili FEV1)	Normalna	<80% od prediktivnih vrednosti

**Tabela 3.1. Stepen kontrole astme**

Pacijenti sa HOBP razmatrani su u odnosu na stepen težine bolesti na osnovu post-bronhodilatatorne vrednosti  $FEV_1^{87}$  (tabela 1.3) i grupisani su u odnosu na mMRC skalu za procenu dispneje na stepene 0, 1, 2, 3 i 4 (tabela 1.4).

Svi pacijenti su tokom pregleda popunjavali Bekov upitnik za procenu depresije (prilog 1).

Prikupljeni podaci unošeni su u kompjutersku bazu podataka pri čemu se koristio program SPSS for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Za analizu podataka korišćene su deskriptivne statističke metode, apsolutne frekvencije i procenti. Značajnost razlika testirane su parametarskim i neparametarskim testovima (T-test, ANOVA, Mann-Whitney U test, Kruskal Wallis test,  $\chi^2$  test). Nakon univarijantne analize pristupilo se multivarijantnoj analizi za svaku grupu pacijenata posebno (pacijenti sa astmom i pacijenti sa HOBP). Kao zavisna varijabla korišćen je vrednost BDI preko 13. Varijabla je definisana kao dihotomna-binarna (0–bez depresije; 1–sa depresijom). Kao nezavisne varijable korišćene su: pol, starost, primanja, trajanje bolesti, pušačka navika, ukupan broj hospitalizacija, broj egzacerbacija, stepen kontrole astme, alergijski rinitis, procena težine HOBP prema GOLD metodologiji i vrednost mMRC (stepen dispneje). Multivarijantnom logističkom regresijom svakom riziko faktoru je pridružena težinska vrednost, odds ratio vrednost i izračunata je statistička signifikantnost uticaja svakog pojedinačnog faktora na pojavu depresije. Rezultati su prezentirani tabelarno i pomoću grafikona, uz tekstualni komentar.

## 4. REZULTATI

Na osnovu anketnog upitnika i podataka iz medicinske dokumentacije prikupljeni su podaci za 400 pacijenta (200 sa dijagnozom astme i 200 sa dijagnozom HOBP) i 100 zdravih osoba (kontrolna grupa). U grupi pacijenata sa astmom bilo je više žena (68,5%), a u grupi pacijenata sa HOBP je bilo više muškaraca (65,5%). U kontrolnoj grupi je bio podjednak broj muškaraca (43%) i žena (57%). Prosečna starost pacijenata sa astmom bila je  $43,4 \pm 14,3$  godine, pacijenata sa HOBP  $62,8 \pm 9,0$ , a ispitanika iz kontrolne grupe  $47,1 \pm 13,3$  godine (tabela 4.1).

Parametar	Grupa	Astma (N= 200)	HOBP (N= 200)	Zdravi (N= 100)
Pol	muškarci	63 (31,5%)	131 (65,5%)	43 (43,0%)
	žene	137 (68,5%)	69 (34,5%)	57 (57,0%)
Starost	prosek (SD)	43,4 (14,3)	62,8 (9,0)	47,1 (13,3)
	min	18	40	18
	max	79	84	91

**Tabela 4.1. Demografski podaci po grupama ispitanika**

U odnosu na bračni status u svim grupama ispitanika bilo je najviše oženjenih/udatih osoba (astma 66,0%, HOBP 85,5%, zdravi 73,0%).

U odnosu na zanimanje u svim grupama ispitanika bilo je najviše radnika (astma 80,5%, HOBP 94,5%, zdravi 91,0%).

U odnosu na status zaposlenosti u grupi pacijenata sa astmom najviše je bilo zaposlenih (53,0%), u grupi pacijenata sa HOBP najviše je penzionera (64,0%), u grupi zdravih ispitanika najviše je zaposlenih (61,0%) (tabela 4.2).

Parametar	Grupa	Astma (N= 200)	HOBP (N= 200)	Zdravi (N= 100)
Bračni status	Neoženjen	55 (27,5%)	6 (3,0%)	11 (11,0%)
	Oženjen	132 (66,0%)	170 (85,5%)	73 (73,0%)
	Razveden	12 (6,0%)	17 (8,5%)	11 (11,0%)
	Udovac	1 (0,5%)	7 (3,5%)	5 (5,0%)
Zanimanje	Student	22 (11,0%)	0 (0,0%)	5 (5,0%)
	Radnik	161 (80,5%)	189 (94,5%)	91 (91,0%)
	Domaćica	16 (8,0%)	7 (3,5%)	3 (3,0%)
	Poljoprivrednik	1 (0,5%)	4 (2,0%)	1 (1,0%)
Status zaposlenosti	Nezaposlen	59 (29,5%)	12 (6,0%)	18 (9,0%)
	Zaposlen	106 (53,0%)	60 (30,0%)	61 (61,0%)
	Penzioner	35 (17,5%)	128 (64,0%)	21 (21,0%)

**Tabela 4.2. Bračni status, zanimanje i status zaposlenosti po grupama**

Prosečno trajanje bolesti kod pacijenata sa astmom bilo je  $8,22 \pm 7,53$  godine, a pacijenata sa HOBP  $9,45 \pm 8,42$  i nije bilo statistički značajne razlike ( $p=0,175$  Mann-Whitney U test). U grupi pacijenata sa astmom bilo je 56,5% pacijenata koji su nepušači i samo 10,5% pušača, dok je kod pacijenata sa HOBP procenat bivših pušača 65,0%, pušača 21,5%, a nepušača 13,5% i postoji statistički značajna razlika u odnosu na pušačku naviku između grupa pacijenata sa astmom i pacijenata sa HOBP (tabela 4.3).

Parametar	Grupa	Astma (N= 200)	HOBP (N= 200)	P Mann-Whitney U
Trajanje bolesti	Prosek (SD)	8,22 (7,53)	9,45 (8,42)	0,175
	min – max	1–50 god.	2–50 god.	
Pušačka navika	Pušač	21 (10,5%)	43 (21,5%)	< 0,001
	Bivši pušač	66 (33,0%)	130 (65,0%)	
	Nepušač	113 (56,5%)	27 (13,5%)	

**Tabela 4.3. Trajanje bolesti i pušačka navika po grupama pacijenata**

Prosečan pušački staž kod pacijenata sa astmom iznosio je  $15,4 \pm 10,5$  godine, kod pacijenata sa HOBP  $31,2 \pm 12,2$ , dokazana je statistički značajna razlika ( $p < 0,001$  Mann-Whitney U test) (tabela 4.4).

Prosečan broj popušanih paklica cigareta dnevno kod pacijenata sa astmom je  $1,26 \pm 0,52$  paklica, a kod pacijenata sa HOBP  $1,45 \pm 0,63$ , dokazana je statistički značajna razlika ( $p = 0,013$  Mann-Whitney U test) (tabela 4.4).

Prosečna vrednost paklo/godina kod pacijenata sa astmom je  $20,0$ , kod pacijenata sa HOBP  $47,0$ , dokazana je statistički značajna razlika ( $p < 0,001$  Mann-Whitney U test) (tabela 4.4).

Prosečno vreme prestanka pušenja kod pacijenata sa astmom je  $9,75 \pm 9,27$  godine, kod pacijenata sa HOBP  $10,4 \pm 8,99$ , nije bilo statistički značajne razlike ( $p = 0,413$  Mann-Whitney U test) (tabela 4.4).

Parametar	Grupa	N	Prosek	SD	min	max
Pušački staž ( $p < 0,001$ )	Astma	87	15,4	10,5	1	40
	HOBP	173	31,2	12,2	1	60
Pakli dnevno ( $p = 0,013$ )	Astma	87	1,26	0,52	1	3
	HOBP	173	1,45	0,63	1	4
Paklo/godina ( $p < 0,001$ )	Astma	87	20,0	18,6	1	120
	HOBP	173	47,0	31,6	1	220
Prestao (g.) ( $p = 0,413$ )	Astma	67	9,75	9,27	1	40
	HOBP	131	10,4	8,99	1	40

**Tabela 4.4** Pušački staž, broj popušanih paklica dnevno, prestanak pušenja  
(Mann-Whitney U)

Prosečan broj svih hospitalizacija kod pacijenata sa astmom iznosio je  $1,18 \pm 3,85$ , kod pacijenata sa HOBP  $1,67 \pm 3,66$ , postojala je statistički značajna razlika ( $p=0,014$  Mann-Whitney U test) (tabela 4.5).

Prosečan broj hospitalizacija u poslednjih 12 meseci kod pacijenata sa astmom bio je  $0,16 \pm 0,53$ , kod pacijenata sa HOBP  $0,32 \pm 0,74$ , dokazana je statistički značajna razlika ( $p=0,001$  Mann-Whitney U test) (tabela 4.5).

Prosečan broj egzacerbacija kod pacijenata sa astmom bio je  $1,46 \pm 2,72$ , kod pacijenata sa HOBP  $1,94 \pm 3,95$ , nije bilo statistički značajne razlike ( $p=0,357$  Mann-Whitney U test) (tabela 4.5).

Parametar	Grupa	Prosek	SD	min	max
Ukupno hospitalizacija ( $p=0,014$ )	Astma	1,18	3,85	0	40
	HOBP	1,67	3,66	0	25
Hospitalizacija u 12m ( $p=0,001$ )	Astma	0,16	0,53	0	5
	HOBP	0,32	0,74	0	5
Broj egzacerbacija ( $p=0,357$ )	Astma	1,46	2,72	0	12
	HOBP	1,94	3,95	0	25

**Tabela 4.5 Broj hospitalizacija (ukupno), broj hospitalizacija u prethodnoj godini, broj egzacerbacija bolesti u proteklih godinu dana (Mann-Whitney U)**

Prosečna vrednost  $FEV_1\%$  kod pacijenata sa astmom je  $91,2 \pm 15,1$ , kod pacijenata sa HOBP  $55,3 \pm 17,5$ , postoji statistički značajna razlika ( $p < 0,001$  t-test).

Prosečna vrednost postbronhodilatatornog  $FEV_1\%$  kod pacijenata sa astmom iznosi  $106 \pm 7,5$ , kod pacijenata sa HOBP  $60,0 \pm 18,5$ , dokazana je statistički značajna razlika ( $p < 0,001$  t-test) (tabela 4.6.).

Parametar	Grupa	Prosek	SD	min	max	P
FEV <sub>1</sub> %	Astma	91,2	15,1	39,3	129	< 0,001
	HOBP	55,3	17,5	18,7	102	
FEV <sub>1</sub> % (postbro.)	Astma	106	7,5	83,4	142,0	< 0,001
	HOBP	60	18,5	17,2	109,5	

**Tabela 4.6. Vrednost FEV<sub>1</sub>% u odnosu na grupe pacijenata (t-test)**

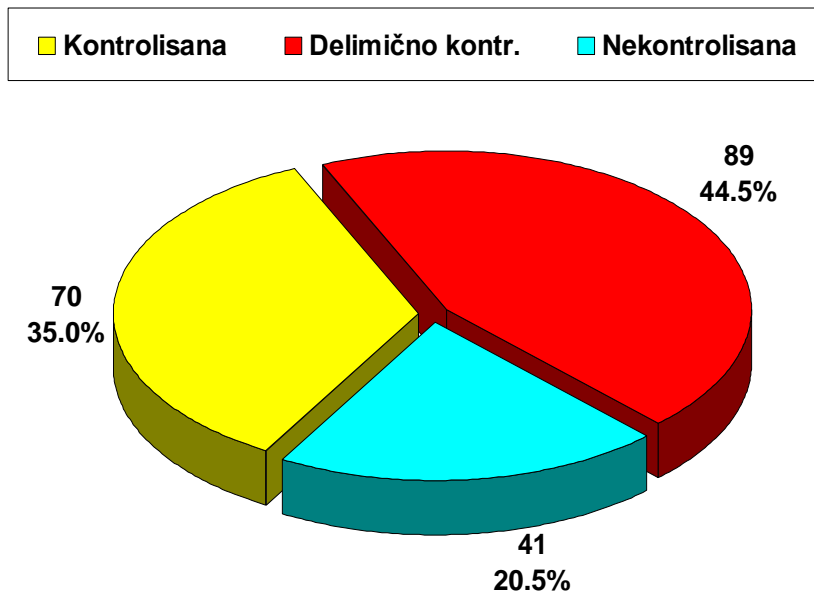
#### 4.1. Pacijenti sa astmom

Dnevni simptomi kod većine pacijenata sa astmom (73,5%) javljali su se dva puta nedeljno ili manje, a više od dva puta nedeljno kod 26,5% pacijenata. Limitacija aktivnosti nije bila prisutna kod većine pacijenata (61,0%), imali su je 39,0% pacijenata sa astmom. Noćni simptomi nisu bili registrovani kod većine pacijenata (81,5%), 18,5% je imalo noćne simptome. Potrebu za kratkodelujućim bronhodilatatorima više od dva puta nedeljno je imalo 20,0% pacijenata sa astmom, 80,0% je koristilo dva puta nedeljno ili manje. Normalnu plućnu funkciju imalo je 64,0% pacijenata sa astmom, a manje od 80% od prediktivnih vrednosti je imalo 36,0% (tabela 4.7).

Karakteristike astme	Odgovori	N	%
Dnevni simptomi	Dva puta nedeljno ili manje	147	73,5
	Više od dva puta nedeljno	53	26,5
Limitacija aktivnosti	Nije prisutna	122	61,0
	Prisutna	78	39,0
Noćni simptomi	Nisu prisutni	163	81,5
	Prisutni	37	18,5
Potreba za kratkodelujućim bronhodilatatorom	Dva puta nedeljno ili manje	160	80,0
	Više od dva puta nedeljno	40	20,0
Plućna funkcija (PEF ili FEV <sub>1</sub> )	Normalna	128	64,0
	Manje od 80% od prediktivnih vrednosti	72	36,0

**Tabela 4.7 Prisustvo simptoma za određivanje stepena kontrole astme**

Najviše pacijenata bilo je sa delimično kontrolisanom astmom 44,5% (89 pacijenata), zatim sa kontrolisanom astmom 35,0% (70 pacijenata) i nekontrolisanom astmom 20,5% (41 pacijent) (grafikon 4.1).



**Grafikon 4.1** Stepen kontrole astme

Alergijski rinitis imalo je 59,5% pacijenata sa astmom. Kutano testiranje na inhalatorne alergene obavljeno je kod 172 bolesnika (86,0%). Pozitivan test registrovan je kod 123 pacijenta (71,5%). (tabela 4.8).

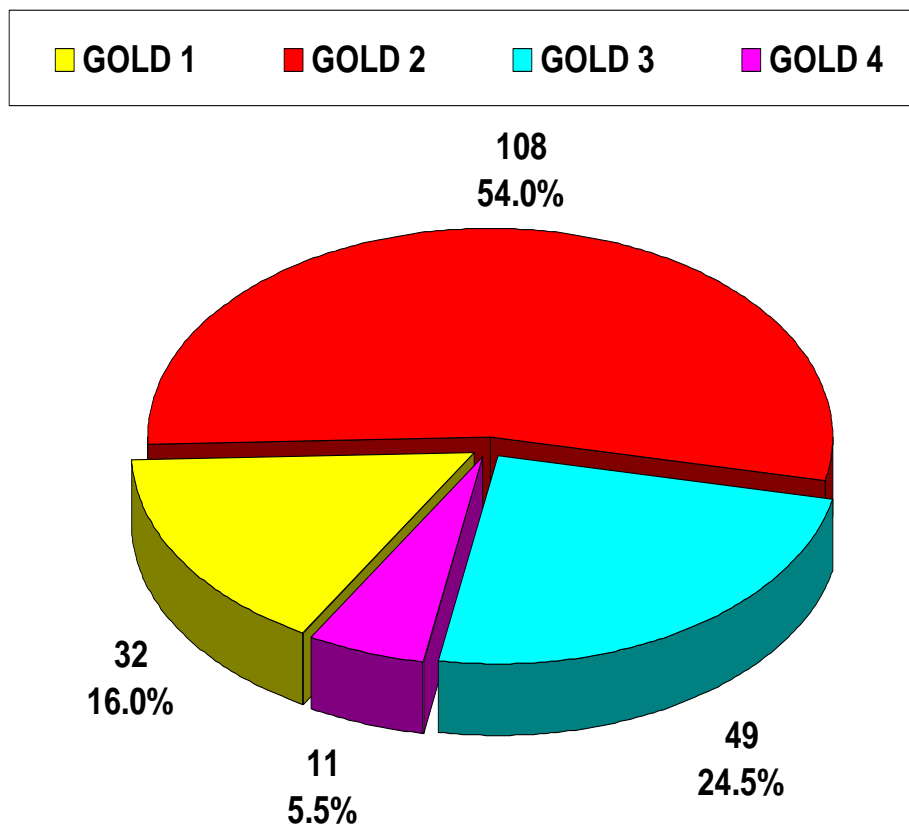
Parametar	Grupa	N	%
Alergijski rinitis	Nema	81	40,5%
	Ima	119	59,5%
Kutani test na inhalatorne alergene	Rađen	172	86,0%
	Nije rađen	28	14,0%
Rezultat testa	Pozitivan	123	71,5%
	Negativan	49	28,5%

**Tabela 4.8** Alergijski status i udruženost sa alergijskim rinitisom



## 4.2. Pacijenti sa HOBP

Analizom težine pacijenata u odnosu na spirometrijske parametre, prema GOLD kriterijumima, najviše pacijenata je bilo GOLD 2 stadijum bolesti 54,0% (108), zatim GOLD 3 stadijum 24,5% (49), GOLD 1 stadijum 16,0% (32) i GOLD 4 stadijum 5,5% (11) (grafikon 4.2).



**Grafikon 4.2** Klasifikacija HOBP pacijenata prema GOLD kriterijumima

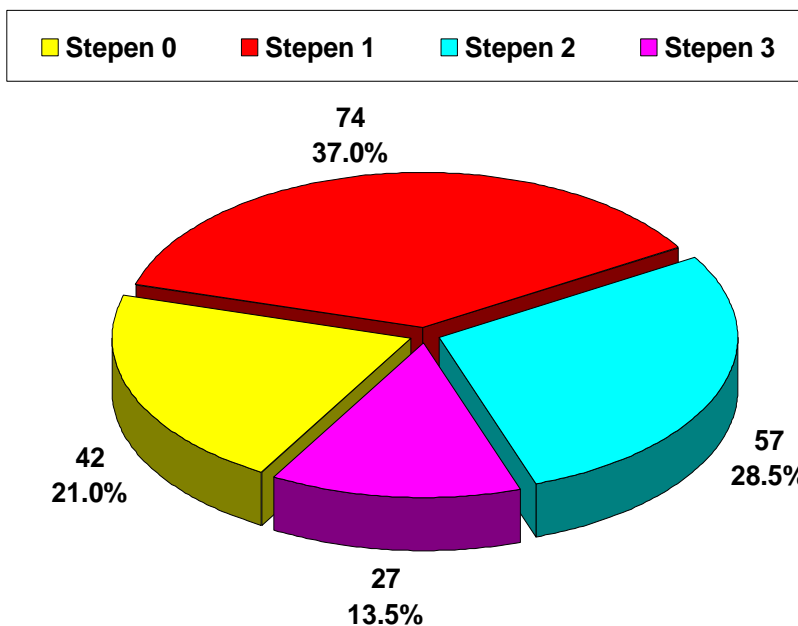
Prosečna vrednost  $FEV_1\%$  kod pacijenata sa GOLD 1 bila je  $80,9 \pm 11,0$ , kod pacijenata sa GOLD 2 bila je  $58,5 \pm 9,50$ , sa GOLD 3 bila je 38,5 i GOLD 4 bila je 25,2. (tabela 4.9.)

GOLD	N	Prosek	SD	min	max
1	32	80,9	11,0	47,7	102
2	108	58,5	9,50	37,2	85,9
3	49	38,5	6,18	26,2	52,0
4	11	25,2	4,66	18,7	32,9
<b>Ukupno</b>	<b>200</b>	<b>55,3</b>	<b>17,5</b>	<b>18,7</b>	<b>102</b>

**Tabela 4.9. Vrednosti FEV<sub>1</sub>% u odnosu na GOLD stadijum bolesti (p<0,001 ANOVA)**

Pacijenti sa HOBP grupisani su u odnosu na mMRC skalu za procenu dispneje na stepene 0,1,2,3 i 4 (tabela 41.4.).

Najviše pacijenata bilo je sa stepenom 1 mMRC 37% (89 pacijenata), zatim sa stepenom 2 mMRC 28,5% (57 pacijenata), stepen 0 mMRC 21,0% (42 pacijenata) i sa stepenom 3 mMRC 13,5% (27 pacijenata) (grafikon 4.3).



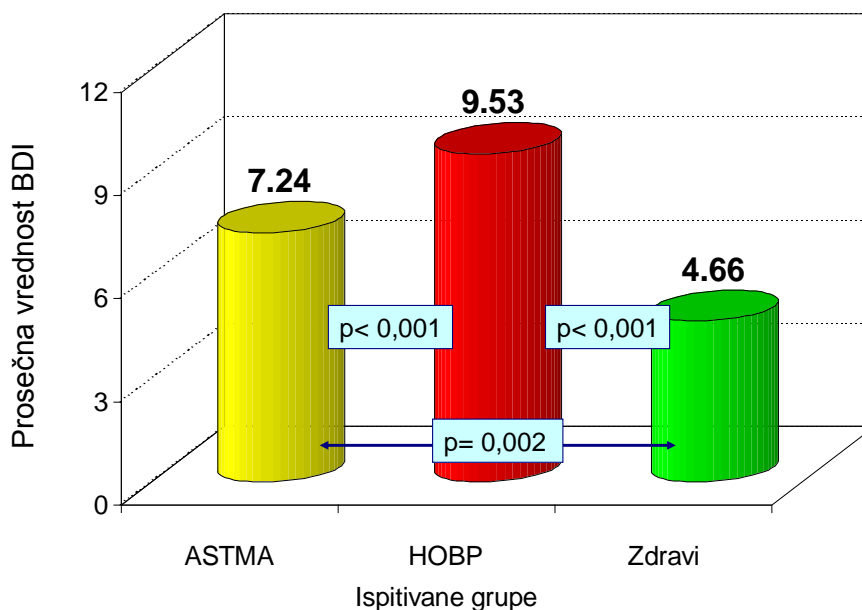
**Grafikon 4.3 Stepen dispneje kod pacijenata sa HOBP na osnovu mMRC skale**

### 4.3 Procena depresije

Prosečna vrednost depresije po BDI skali u grupi pacijenata sa astmom bila je 7,24 (SD= 6,97, opseg: 0–40), kod pacijanata sa HOBP 9,53 (SD=7,44, opseg: 0–44), a zdravih ispitanika 4,66 (SD=3,21, opseg: 0–16). BDI kod zdravih ispitanika statistički je značajno manja u odnosu na BDI kod pacijenata sa astmom ( $p=0,002$ ) i HOBP ( $p< 0,001$ ). BDI kod pacijenata sa HOBP statistički je značajno veća u odnosu na BDI kod pacijenata sa astmom ( $p< 0,001$ ) (tabela 4.10 i grafikon 4.4).

Grupa	N	BDI (prosek)	BDI (SD)	medijana	min	max
Astma	200	7,24	6,97	5,00	0	40
HOBP	200	9,53	7,44	7,50	0	44
Zdravi	100	4,66	3,21	4,50	0	16

**Tabela 4.10** BECK skala depresije (BDI) u odnosu na ispitivane grupe



**Grafikon 4.4** BECK skala depresije (BDI) u odnosu na ispitivane grupe

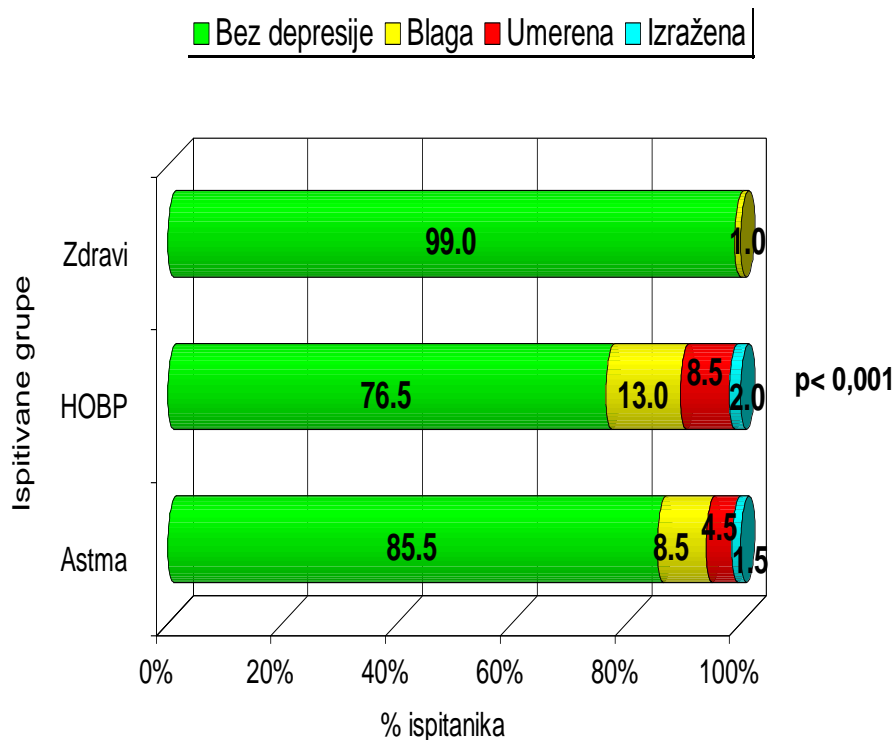
Kao granične vrednosti BDI za klasifikaciju depresije korišćena je sledeća podela:

- vrednosti od 0 do 13: **bez depresije**
- vrednosti od 14 do 19: **blaga depresija**
- vrednosti od 20 do 28: **umerena depresija**
- vrednosti od 29 do 63: **izrazita depresija**

Kod pacijenta sa astmom bez depresije bilo je 85,5% pacijenata, sa blagom depresijom 8,5%, umerenom depresijom 4,5% i sa izraženom 1,5%. U grupi pacijenata sa HOBP bez depresije je bilo 76,5%, sa blagom depresijom 13,0%, umerenom depresijom 8,5% i sa izraženom 2,0%. U grupi zdravih ispitanika samo jedan 1% ispitanika imao je blagu depresiju, a svi ostali su bili bez depresije (tabela 4.11). Postoji statistički značajna razlika u distribuciji stepena depresije zdravih ispitanika u odnosu na pacijente sa astmom ( $p=0,004$ ) i u odnosu na pacijente sa HOBP ( $p<0,001$ ). Između pacijenata sa astmom i pacijenata sa HOBP nema statistički značajne razlike u distribucijama stepena depresije ( $p=0,139$ ) (grafikon 4.5).

Grupe ispitanika/ Stepen depresije	Astma (N=200)	HOBP (N=200)	Zdravi (N=200)
Bez depresije	85,5%	76,5%	99,0%
Blaga depresija	8,5%	13,0%	1,0%
Umerena depresija	4,5%	8,5%	0,0%
Izražena depresija	1,5%	2,0%	0,0%

**Tabela 4.11** Stepen depresije u odnosu na ispitivane grupe

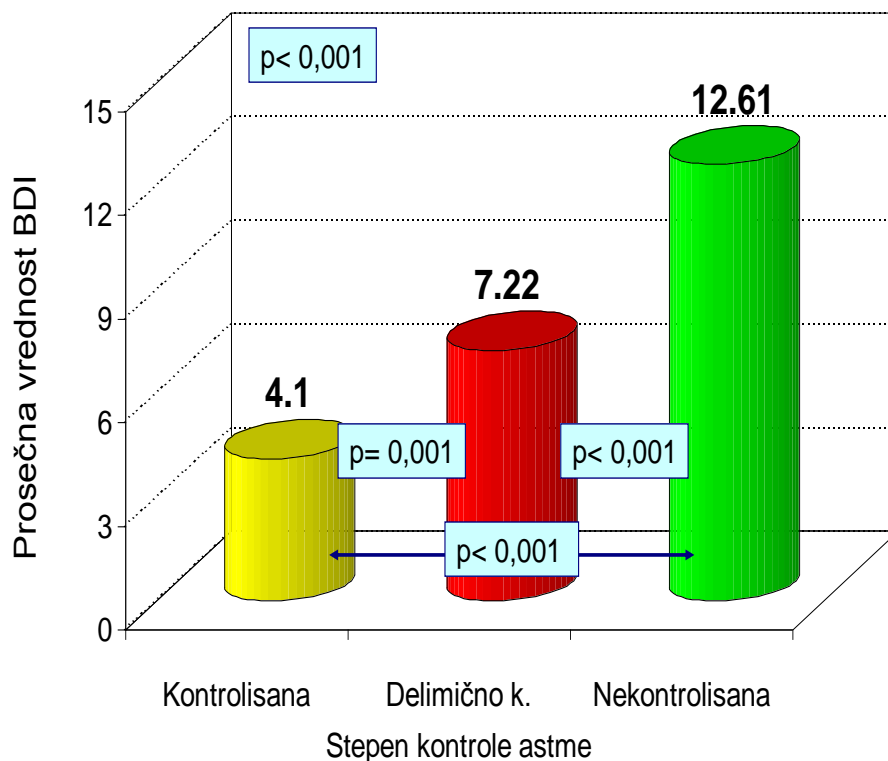


**Grafikon 4.5** Stepen depresije u odnosu na ispitivane grupe

Prosečna vrednost depresije po BDI skali u grupi pacijenata sa kontrolisanom astmom bila je 4,10 (SD=3,82, opseg: 0–18), sa delimično kontrolisanom 7,22 (SD=6,51, opseg: 0–27) i kod pacijenata sa nekontrolisanom astmom 12,61 (SD=8,78, opseg: 0–40). Vrednosti BDI kod pacijenata sa astmom statistički se značajno razlikuju u odnosu stepen kontrole astme ( $p < 0,001$  KWt). Vrednost BDI kod pacijenata sa kontrolisanom astmom je statistički značajno manja nego BDI kod pacijenata sa delimično kontrolisanom astmom ( $p = 0,001$  MWUt), odnosno BDI kod pacijenata sa nekontrolisanom astmom ( $p < 0,001$  MWUt). Vrednost BDI kod pacijenata sa delimično kontrolisanom astmom statistički je značajno manja ( $p < 0,001$  MWUt) nego kod pacijenata sa nekontrolisanom astmom (tabela 4.12 i grafikon 4.6).

Stepen kontrole astme	N	BDI (prosek)	BDI (SD)	medijana	min	max
Kontrolisana	70	4,10	3,82	3,00	0	18
Delimično kontr.	89	7,22	6,51	6,00	0	27
Nekontrolisana	41	12,61	8,78	10,0	0	40
Ukupno	200	7,24	6,97	5,00	0	40

**Tabela 4.12 Bekova skala depresije (BDI) u odnosu na stepen kontrole astme ( $p < 0,001$ , Kruskal Wallis test)**

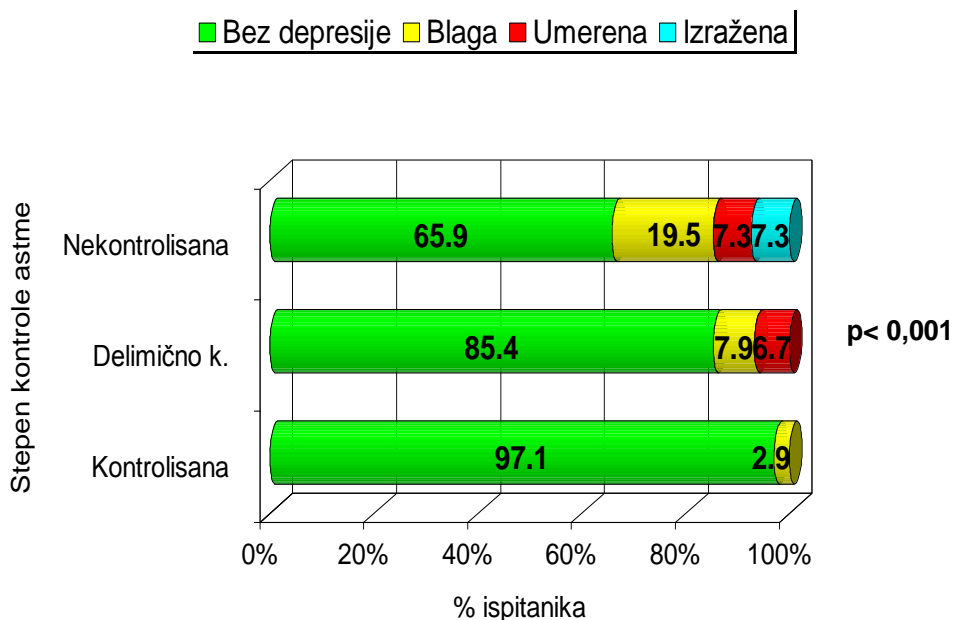


**Grafikon 4.6 BECK skala depresije (BDI) u odnosu na stepen kontrole astme**

Kod pacijenta sa kontrolisanom astmom bez depresije bilo je 97,1% pacijenata i sa blagom depresijom 2,9%. U grupi pacijenata sa delimično kontrolisanom astmom bez depresije je bilo 85,4%, sa blagom depresijom 7,9% i sa umerenom depresijom 6,7% pacijenata. U grupi pacijenata sa nekontrolisanom astmom bez depresije je bilo 65,9% pacijenata, sa blagom depresijom 19,5%, sa umerenom depresijom 7,3% i sa izraženom depresijom 7,3% pacijenata (tabela 4.13). Postoji statistički značajna razlika razlika u distribuciji stepena depresije kod pacijenata sa astmom u odnosu na stepen kontrole astme ( $p < 0,001$ ) (grafikon 4.7).

Stepen kontrole astme/ Stepen depresije	Kontrolisana (N=70)	Delimično (N=89)	Nekontrolisana (N=41)
Bez depresije	97,1%	85,4%	65,9%
Blaga depresija	2,9%	7,9%	19,5%
Umerena depresija	0,0%	6,7%	7,3%
Izražena depresija	0,0%	0,0%	7,3%

**Tabela 4.13** Stepenn depresije u odnosu na stepenn kontrole astme ( $p < 0,001$ )

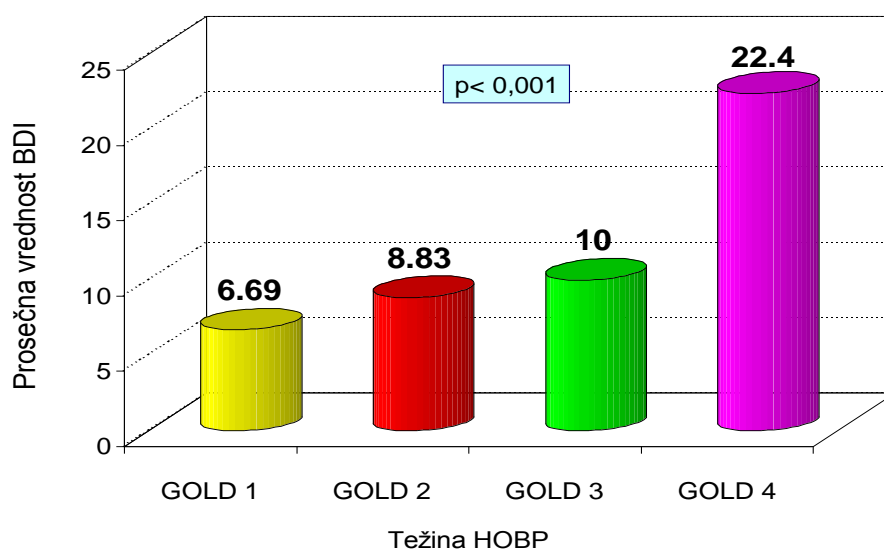


**Grafikon 4.7.** Stepenn depresije u odnosu na stepenn kontrole astme ( $p < 0,001$ )

Prosečna vrednost depresije po BDI skali u grupi pacijenata sa HOBP–GOLD 1 bila je 6,69 (SD=5,19, opseg: 0–22), kod pacijanata sa HOBP–GOLD 2 bila je 8,83 (SD=7,67 opseg: 0–44), kod pacijanata sa HOBP–GOLD 3 bila je 10,04 (SD=5,32, opseg: 1–21) i kod pacijanata sa HOBP–GOLD 4 bila je 22,36 (SD=7,67, opseg: 12–31). Vrednosti BDI kod pacijenata sa HOBP statistički se značajno razlikuju u odnosu na težinu HOBP (prema GOLD podeli) ( $p < 0,001$ ) (tabela 4.14 i grafikon 4.8).

Težina HOBP	N	BDI (prosek)	BDI (SD)	medijana	min	max
GOLD 1	32	6,69	5,19	5,00	0	22
GOLD 2	108	8,83	7,67	7,00	0	44
GOLD 3	49	10,04	5,32	10,0	1	21
GOLD 4	11	22,36	6,14	23,0	12	31
Ukupno	200	9,53	7,44	7,50	0	44

**Tabela 4.14 Bekova skala depresije (BDI) u odnosu na težinu HOBP ( $p < 0,001$ , Kruskal Wallis test)**



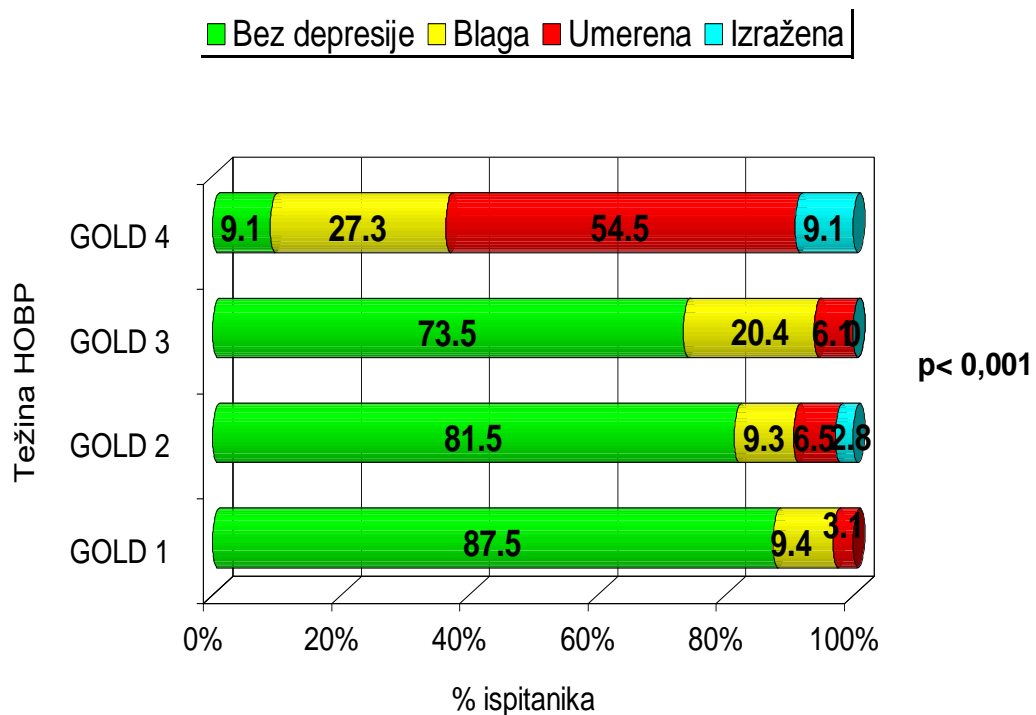
**Grafikon 4.8 Bekova skala depresije (BDI) u odnosu na težinu HOBP**



Kod pacijanta sa HOBP–GOLD 1 bez depresije bilo je 87,5% pacijenata, sa blagom depresijom bilo je 9,4% pacijenata i sa umerenom 3,1% pacijenata. U grupi pacijenata sa HOBP–GOLD 2 bez depresije bilo je 81,5% pacijenata, sa blagom depresijom 9,3% pacijenata, sa umerenom depresijom bilo je 6,5% pacijenata i sa izraženom depresijom 2,8% pacijenata. U grupi pacijenata sa HOBP–GOLD 3 bez depresije bilo je 73,5% pacijenata, sa blagom depresijom bilo je 20,4% pacijenata i sa umerenom depresijom bilo je 6,1% pacijenata. U grupi pacijenata sa HOBP–GOLD 4 bez depresije bilo je samo 9,1% pacijenata, sa blagom depresijom bilo je 27,3% pacijenata, sa umerenom depresijom 54,5% pacijenata i sa izraženom depresijom 9,1% pacijenata (tabela 4.15). Postoji statistički značajna razlika razlika u distribuciji stepena depresije kod pacijenata sa HOBP u odnosu na stepen težine po GOLD kriterijumu ( $p < 0,001$ ) (grafikon 4.9).

Težina HOBP	GOLD 1 (N=32)	GOLD 2 (N=108)	GOLD 3 (N=49)	GOLD 4 (N=11)
Bez depresije	87,5%	81,5%	73,5%	9,1%
Blaga depresija	9,4%	9,3%	20,4%	27,3%
Umerena depresija	3,1%	6,5%	6,1%	54,5%
Izražena depresija	0,0%	2,8%	0,0%	9,1%

**Tabela 4.15** *Stepen depresije u odnosu na težinu HOBP ( $p < 0,001$ )*



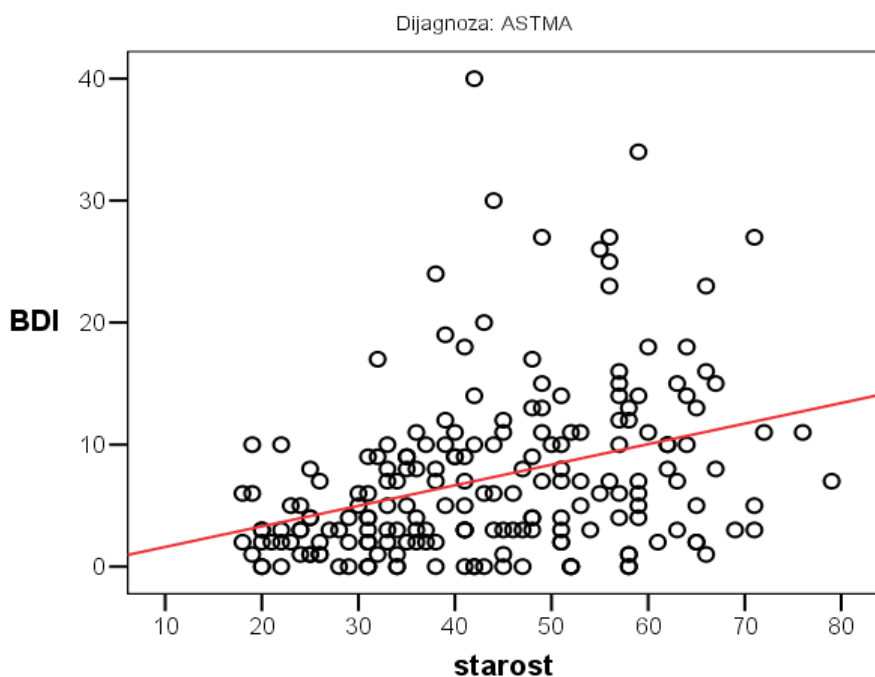
**Grafikon 4.9** Stepen depresije u odnosu na težinu HOBP ( $p < 0,001$ )

#### 4.4. Analiza korelacije varijabli sa BDI

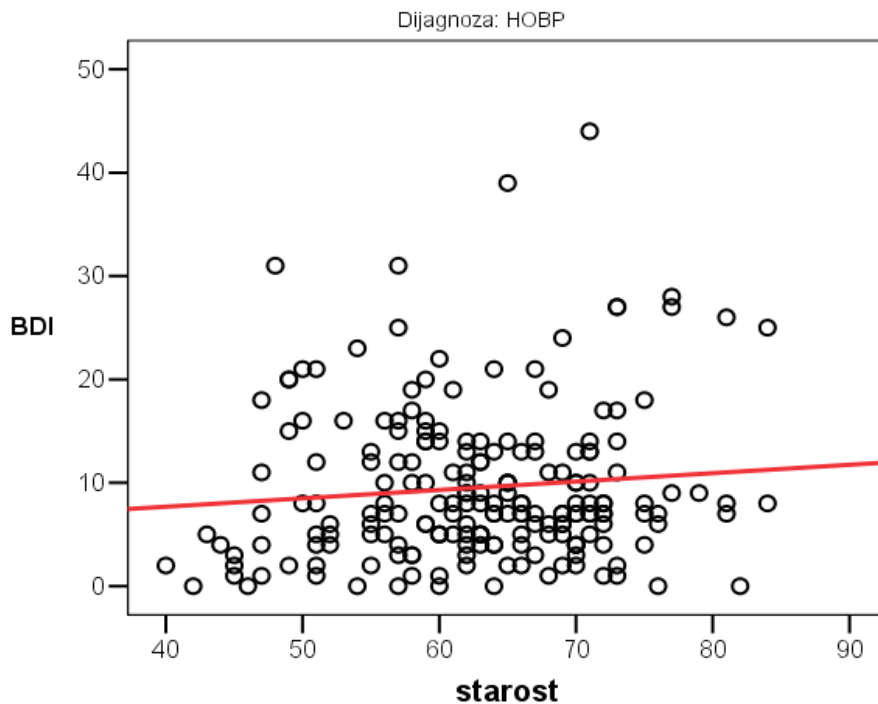
Korelacionom analizom ispitivana je povezanost varijabli i skala. Vrednost koeficijenta korelacije je kategorisana na sledeći način:

- 0,00–0,20 – neznatna povezanost
- 0,21–0,40 – slaba povezanost
- 0,41–0,70 – osrednja povezanost
- 0,71–1,00 – visoka povezanost

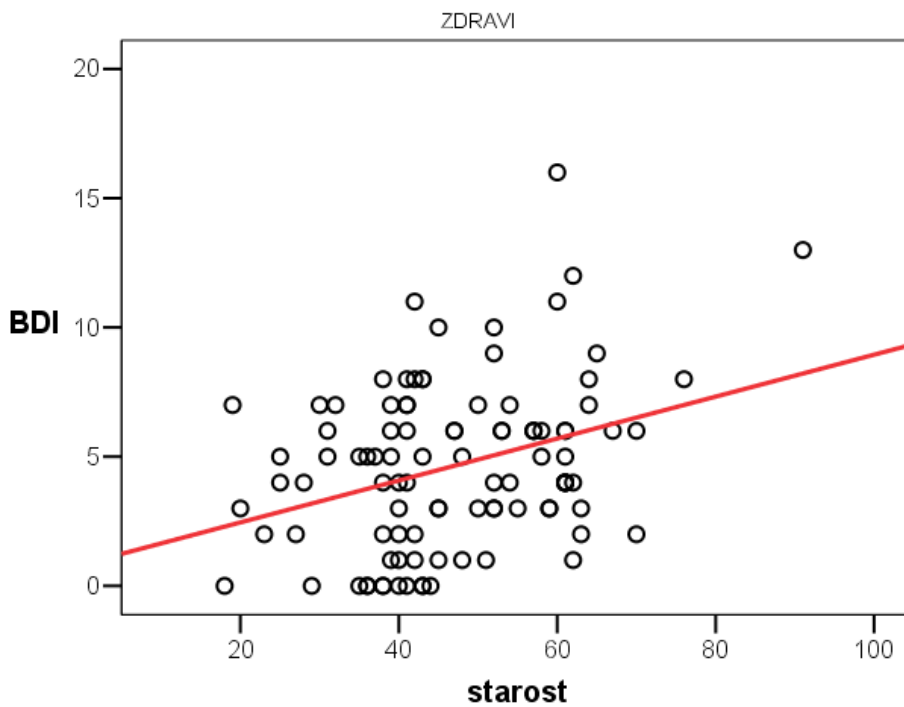
Korelacija vrednosti BDI skora i starosti pacijenata u grupi pacijenata sa astmom bila je slaba  $r=0,346$  ( $p<0,001$ ), u grupi pacijenta sa HOBP takođe slaba  $r=0,098$  ( $p=0,168$ ) i u grupi zdravih ispitanika  $r= -0,365$  ( $p= 0,048$ ) (grafikoni 4.10, 4.11, 4.12).



**Grafikon 4.10** Korelacija vrednosti BDi i starosti pacijenata sa astmom  
(  $BDI= -0,71 + 0,169 * starost$  )



**Grafikon 4.11** Korelacija vrednosti BDI i starosti pacijenata sa HOBP  
 (  $BDI = 4,44 + 0,081 * starost$  )

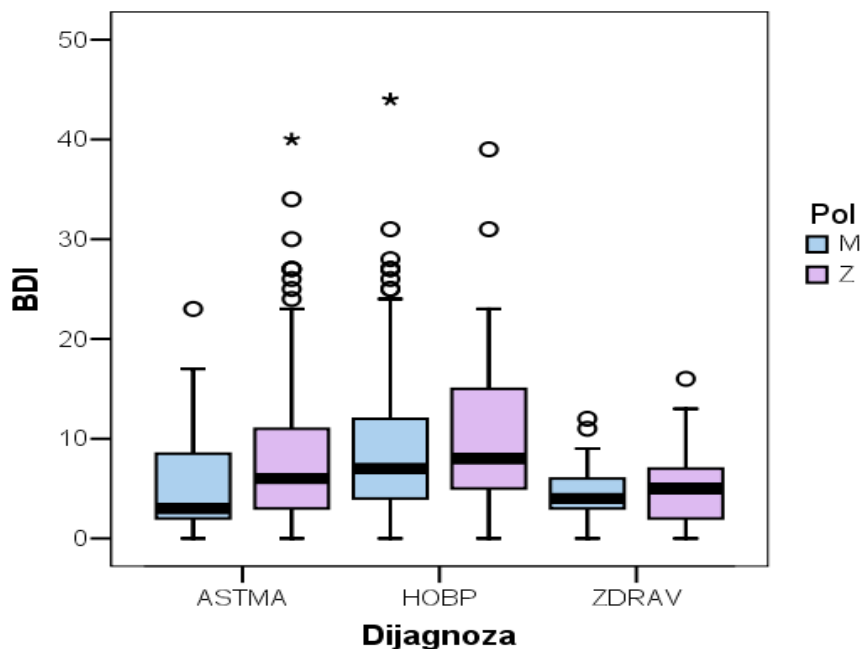


**Grafikon 4.12** Korelacija vrednosti BDI i starosti u grupi zdravih  
 (  $BDI = -0,71 + 0,169 * starost$  )

Prosečna vrednost depresije po BDI skali u grupi pacijenata sa astmom kod muškaraca bila je 5,33 (SD=5,06, opseg: 0–24), a kod žena 8,11 (SD=7,55, opseg: 0–40). Prosečna vrednost depresije po BDI skali u grupi pacijenata sa HOBP kod muškaraca bila je 9,03 (SD=7,47, opseg: 0–44), a kod žena 10,48 (SD=7,37, opseg: 0–39). Prosečna vrednost depresije po BDI skali u grupi zdravih kod muškaraca bila je 4,44 (SD=2,91, opseg: 0–12), a kod žena 4,82 (SD=3,44, opseg: 0–16) (tabela 4.16 i grafikon 4.13).

Grupa / Pol	N	BDI (prosek)	BDI (SD)	medijana	min	max
Astma / Muški	63	5,33	5,06	3	0	23
Astma / Ženski	137	8,11	7,55	6	0	40
HOBP / Muški	131	9,03	7,47	7	0	44
HOBP / Ženski	69	10,48	7,37	8	0	39
Zdravi / Muški	43	4,44	2,91	4	0	12
Zdravi / Ženski	57	4,82	3,44	5	0	16

**Tabela 4.16** Bekova skala depresije (BDI) u odnosu na pol pacijenata po grupama (astma:  $p=0,012$ ; HOBP:  $p=0,117$ ; zdravi:  $p=0,631$ ; KWt)

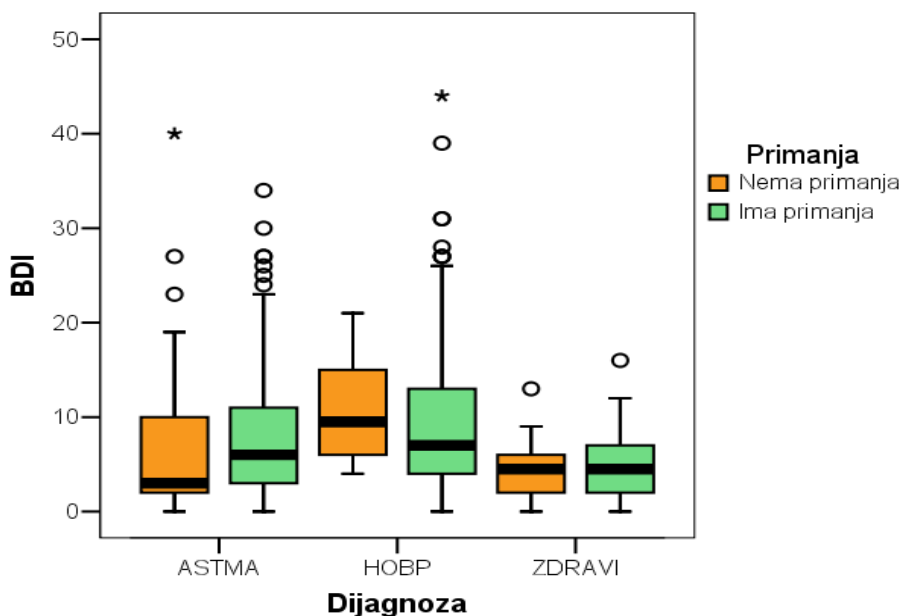


**Grafikon 4.13** Bekova skala depresije (BDI) u odnosu na pol pacijenata

Prosečna vrednost depresije po BDI skali u grupi pacijenata sa astmom bez primanja bila je 6,68 (SD=7,43, opseg: 0–40), sa primanjima 7,47 (SD=6,79, opseg: 0–34). Prosečna vrednost depresije po BDI skali u grupi pacijenata sa HOBP bez primanja bila je 10,67 (SD=5,58, opseg: 4–21), sa primanjima 9,46 (SD=7,54, opseg: 0–44). Prosečna vrednost depresije po BDI skali u grupi zdravih bez primanja bila je 4,39 (SD=3,33, opseg: 0–13), sa primanjima 4,72 (SD=3,21, opseg: 0–16) (tabela 4.17 i grafikon 4.14).

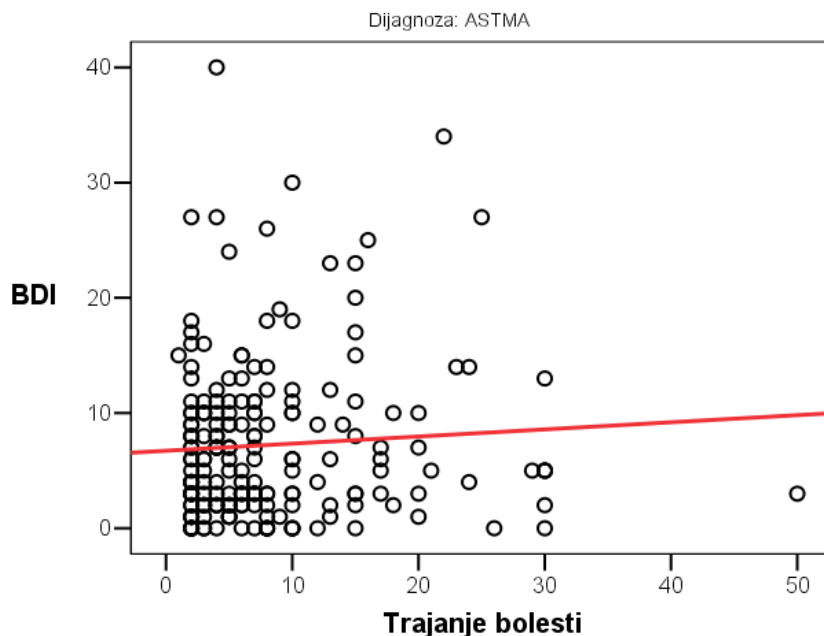
Grupa / Primanja	N	BDI (prosek)	BDI (SD)	medijana	min	max
Astma / Nema	59	6,68	7,43	3,0	0	40
Astma / Ima	141	7,47	6,79	6,0	0	34
HOBP / Nema	12	10,67	5,58	9,5	4	21
HOBP / Ima	188	9,46	7,54	7,0	0	44
Zdravi / Nema	18	4,39	3,33	4,5	0	13
Zdravi / Ima	82	4,72	3,21	4,5	0	16

**Tabela 4.17 Bekova skala depresije (BDI) u odnosu na primanja pacijenata po grupama (astma:  $p=0,197$ ; HOBP:  $p=0,266$ ; zdravi:  $p=0,576$ ;KWt)**

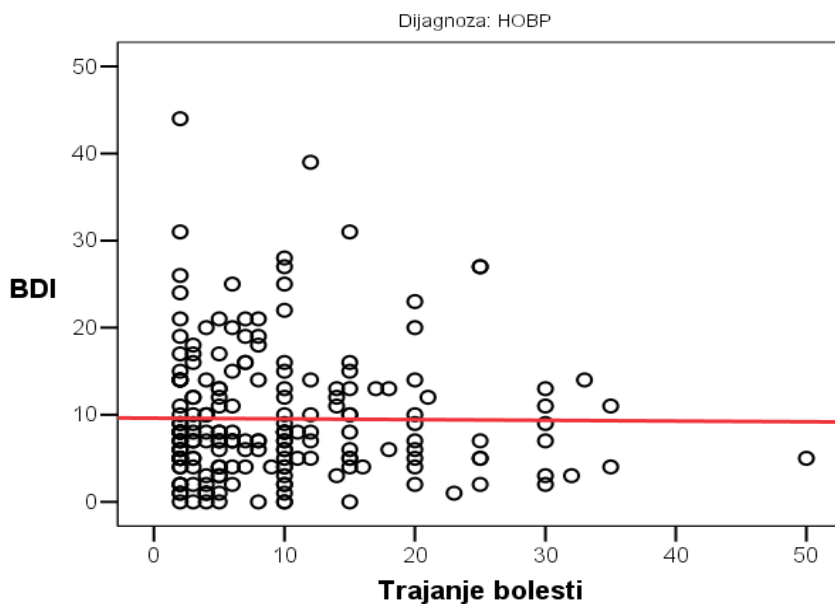


**Grafikon 4.14 Bekova skala depresije (BDI) u odnosu na primanja pacijenata**

Korelacija vrednosti BDI skora i trajanje bolesti u grupi pacijenata sa astmom bila je neznatna  $r=0,067$  ( $p=0,348$ ), a u grupi pacijenta sa HOBP takođe neznatna  $r=0,009$  ( $p=0,895$ ) (grafikoni 4.15 i 4.16).



**Grafikon 4.15 Korelacija vrednosti BDI i trajanje bolesti pacijenata sa astmom  
(  $BDI=0,062 + 6,72 * \text{trajanje bolesti}$  )**

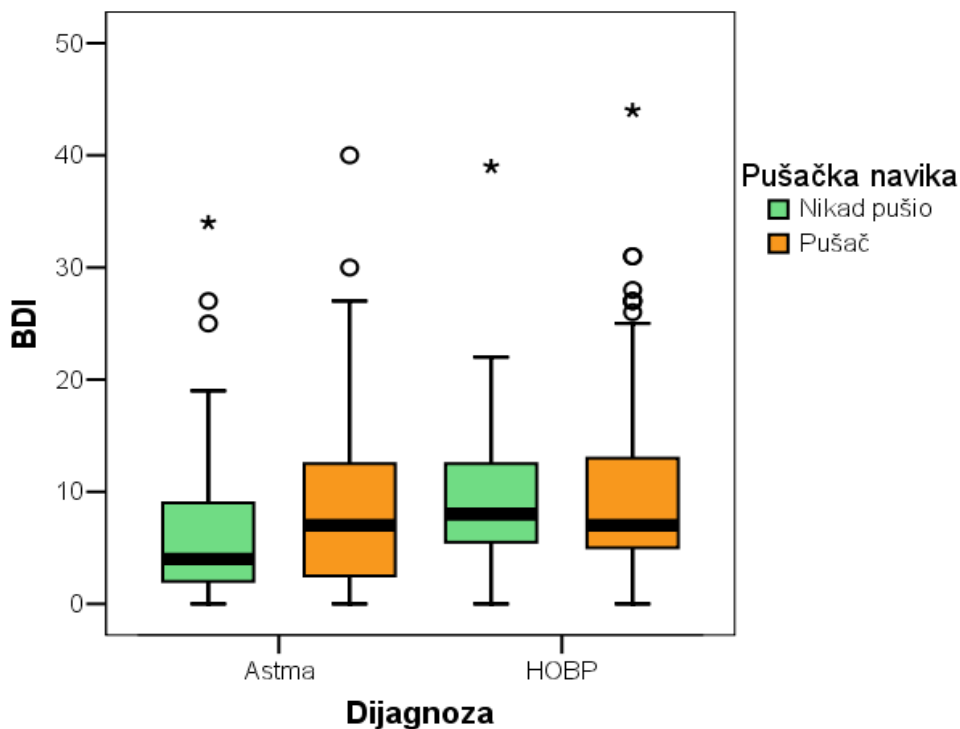


**Grafikon 4.16 Korelacija vrednosti BDI i trajanje bolesti pacijenata sa HOBP  
(  $BDI= -0,008 + 9,61 * \text{trajanje bolesti}$  )**

Prosečna vrednost depresije po BDI skali u grupi pacijenata sa astmom koji puše bila je 8,66 (SD=8,06, opseg: 0–40), kod nepušača 6,14 (SD=5,81, opseg: 0–34), dobijena je statistički značajna razlika ( $p=0,044$ ). Prosečna vrednost depresije po BDI skali u grupi pacijenata sa HOBP koji puše bila je 9,54 (SD=7,34, opseg: 0–44), kod nepušača 9,44 (SD=8,16, opseg: 0–39), nije dobijena statistički značajna razlika ( $p=0,266$ ), (tabela 4.18 i grafikon 4.17).

Grupa / Pušačka navika	N	BDI (prosek)	BDI (SD)	medijana	min	max
Astma / Nepušač	113	6,14	5,81	4	0	34
Astma / Pušač	87	8,66	8,06	7	0	40
HOBP / Nepušač	27	9,44	8,159	8	0	39
HOBP / Pušač	173	9,54	7,342	7	0	44

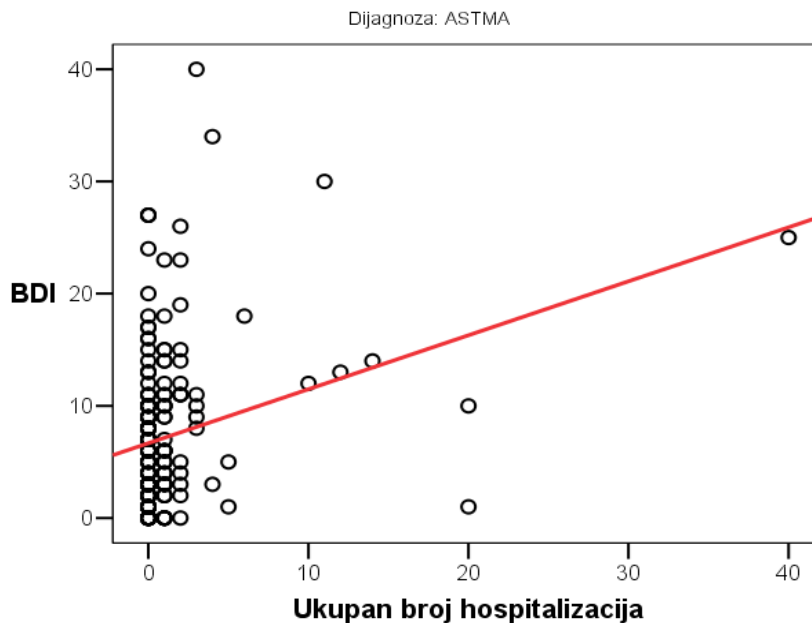
**Tabela 4.18** Bekova skala depresije (BDI) u odnosu na pušačku naviku po grupama (astma:  $p=0,044$ ; HOBP:  $p=0,266$ ; KWt)



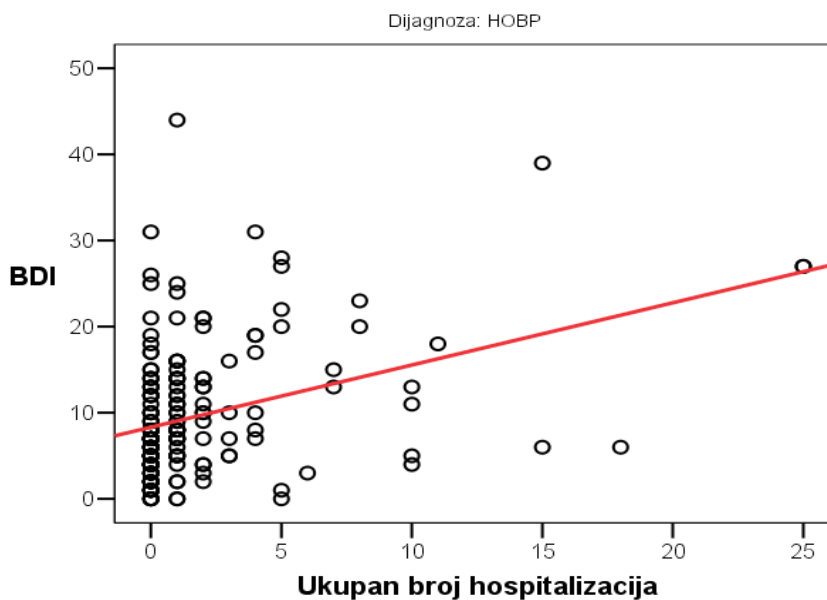
**Grafikon 4.17** BECK skala depresije (BDI) u odnosu na pušačku naviku



Korelacija vrednosti BDI skora i broja hospitalizacija u grupi pacijenata sa astmom bila je slaba  $r=0,264$  ( $p<0,001$ ), u grupi pacijenata sa HOBP takođe slaba  $r=0,356$  ( $p<0,001$ ) (grafikoni 4.18 i 4.19).

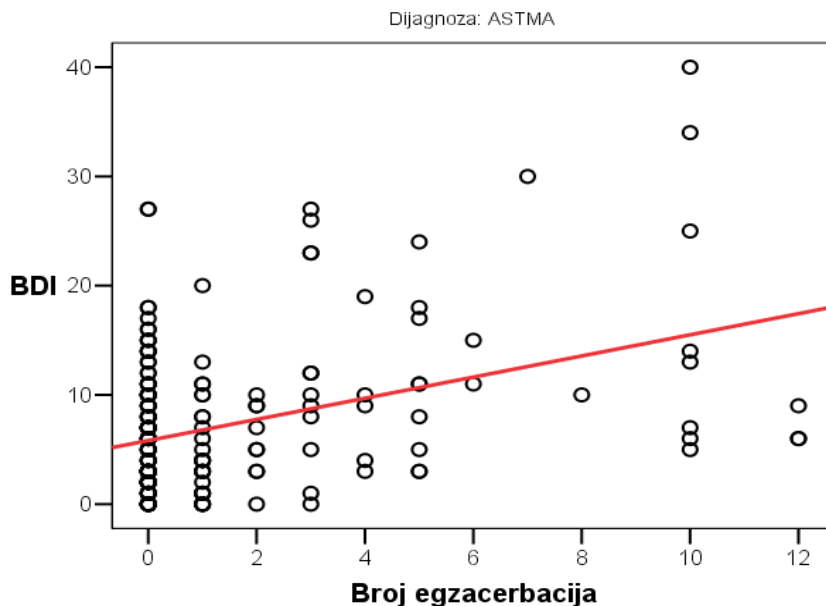


**Grafikon 4.18** Korelacija BDI i broja hospitalizacija kod pacijenata sa astmom  
(  $BDI=6,67 + 0,481 * \text{ broj hospitalizacija}$  )

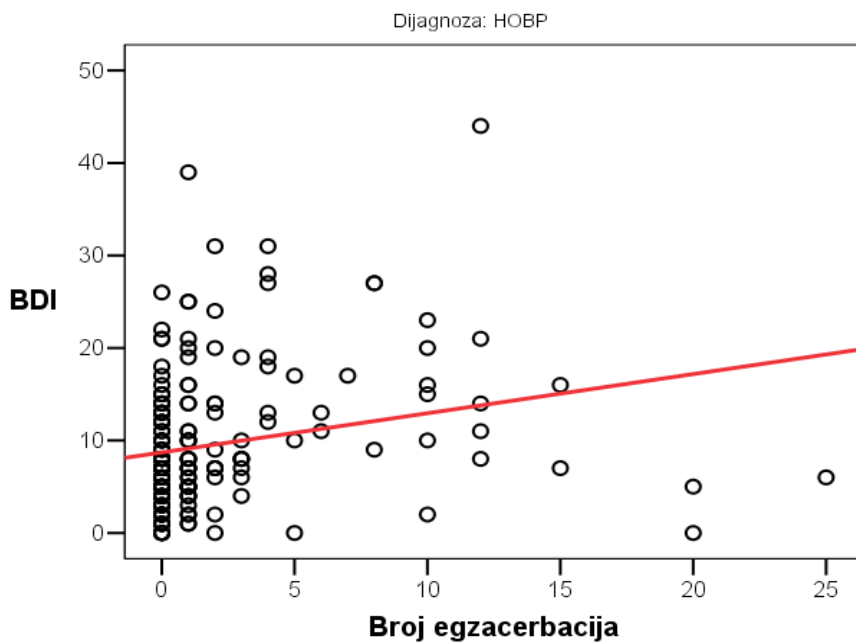


**Grafikon 4.19** Korelacija BDI i broja hospitalizacija kod pacijenata sa HOBP  
(  $BDI=8,23 + 0,723 * \text{ broj hospitalizacija}$  )

Korelacija vrednosti BDI skora i broja egzacerbacija u grupi pacijenata sa astmom bila je slaba  $r=0,377$  ( $p<0,001$ ), u grupi pacijenta sa HOBP takođe slaba  $r=0,225$  ( $p=0,001$ ) (grafikoni 4.20 i 4.21).



**Grafikon 4.20** Korelacija BDI i broja egzacerbacija kod pacijenata sa astmom  
(  $BDI=5,82 + 0,968 * \text{ broj egzacerbacija}$  )

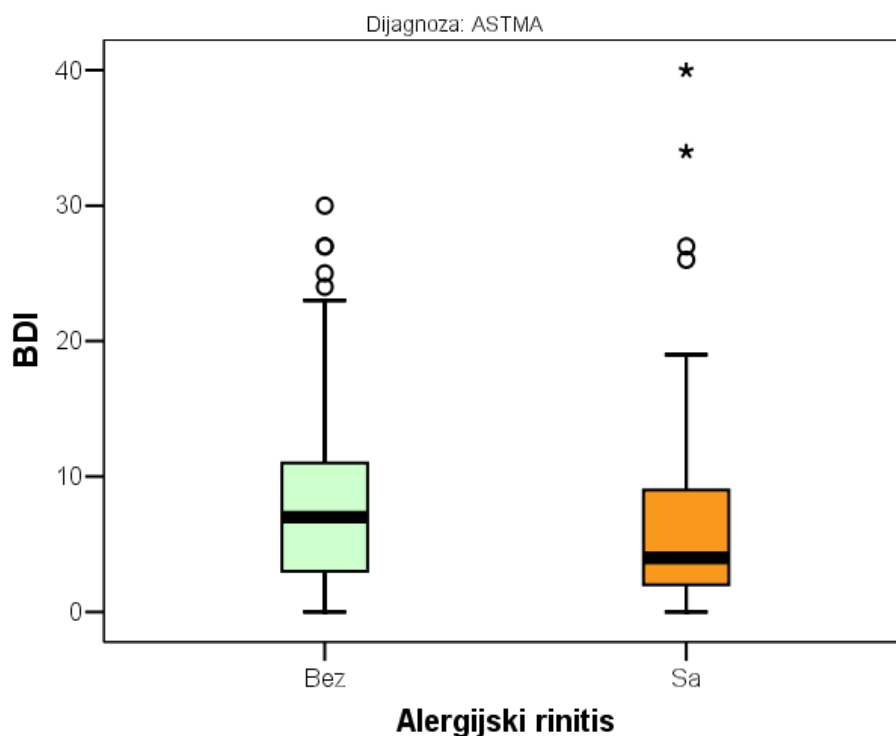


**Grafikon 4.21** Korelacija BDI i broja egzacerbacija kod pacijenata sa HOBP  
(  $BDI=8,71 + 0,424 * \text{ broj egzacerbacija}$  )

Prosečna vrednost depresije po BDI skali u grupi pacijenata sa astmom koji imaju alergijski rinitis bila je 8,66 (SD=8,06, opseg: 0–40), kod pacijenata bez alergijskog rinitisa 6,14 (SD= 5,81, opseg: 0–34), postojala je statistički značajna razlika ( $p=0,011$  MWUt) (tabela 4.19 i grafikon 4.22).

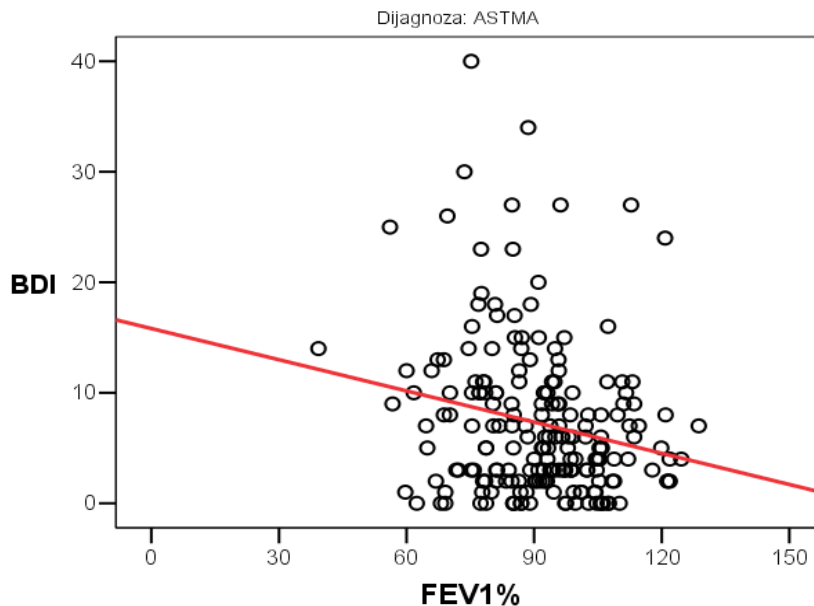
Alergijski rinitis	N	BDI (prosek)	BDI (SD)	medijana	min	max
Nema	79	8,65	7,20	7	0	30
Ima	119	6,40	6,71	4	0	40

**Tabela 4.19 Bekova skala depresije (BDI) u odnosu na alergijski rinitis (astma:  $p=0,011$ ; KWt)**

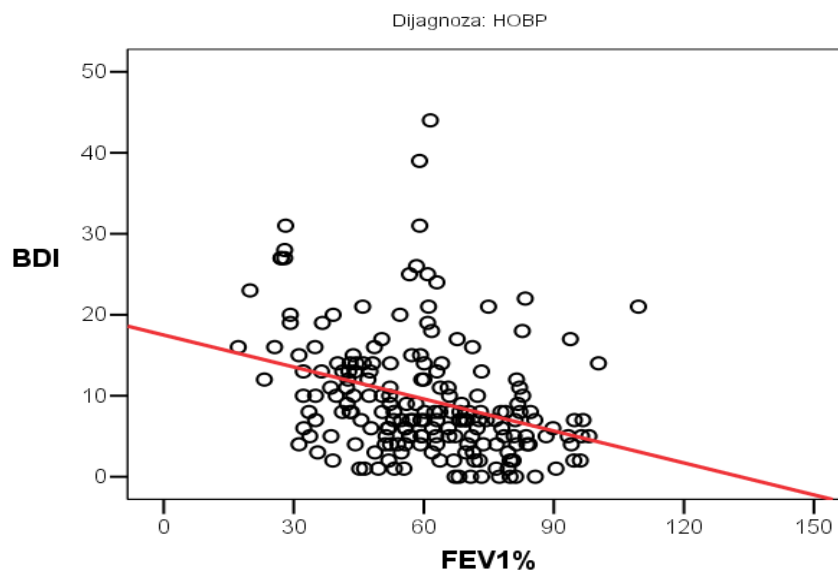


**Grafikon 4.22 Bekova skala depresije (BDI) u odnosu na alergijski rinitis**

Korelacija vrednosti BDI skora i  $FEV_1\%$  u grupi pacijenata sa astmom bila je slaba  $r=-0,204$  ( $p=0,004$ ), u grupi pacijenta sa HOBP takođe slaba  $r=-0,327$  ( $p<0,001$ ) (grafikoni 4.23 i 4.24).



**Grafikon 4.23 Korelacija BDI i vrednosti  $FEV_1\%$  kod pacijenata sa astmom**  
(  $BDI=15,8 - 0,094 * FEV_1\%$  )

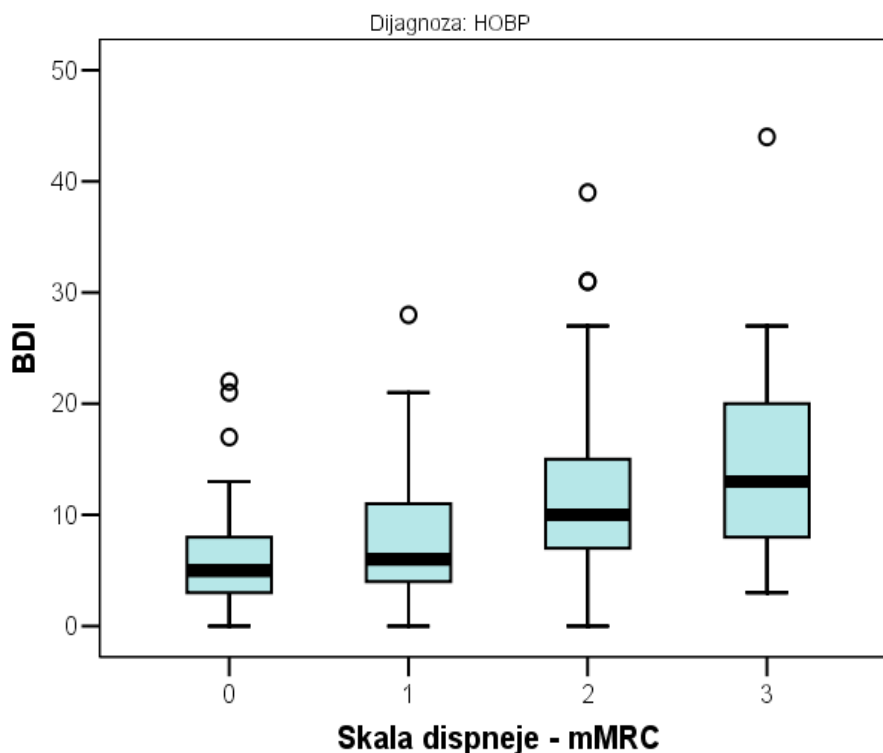


**Grafikon 4.24 Korelacija BDI i vrednosti  $FEV_1\%$  kod pacijenata sa HOBP**  
(  $BDI=17,5 - 0,132 * FEV_1\%$  )

Prosečna vrednost depresije po BDI skali u grupi pacijenata sa HOBP i mMRC–1 bila je 6,10 (SD=4,92, opseg: 0–42), mMRC–2 bila je 7,57 (SD=5,58, opseg: 0–28) , mMRC–3 bila je 11,98 (SD=7,99, opseg: 0–39) i mMRC–4 bila je 14,62 (SD=9,08, opseg: 3–44), postojala je statistički značajna razlika ( $p < 0,001$  KwT) (tabela 4.20 i grafikon 4.25).

mMRC	N	BDI (prosek)	BDI (SD)	medijana	min	max
0	42	6,10	4,92	5	0	22
1	74	7,57	5,58	6	0	28
2	57	11,98	7,99	10	0	39
3	26	14,62	9,06	13	3	44

**Tabela 4.20 Bekova skala depresije (BDI) u odnosu na mMRC skalu ( $p < 0,001$  KwT )**



**Grafikon 4.25 Bekova skala depresije (BDI) u odnosu na mMRC skalu**

## 4.5. Multivarijantna analiza

Nakon univarijantne analize pristupilo se multivarijantnoj analizi za svaku grupu pacijenata posebno (pacijenti sa astmom i pacijenti sa HOBP). Kao zavisna varijabla korišćena je vrednost BDI preko 13. Varijabla je definisana kao dihotomna-binarna (0–bez depresije; 1–sa depresijom). Kao nezavisne varijable korišćene su:

- pol (1–muški; 2–ženski)
- starost
- primanja (1–nema; 2–ima)
- trajanje bolesti
- pušačka navika (1–nikada pušio; 2–pušač)
- ukupan broj hospitalizacija
- broj egzacerbacija
- stepen kontrole astme
- alergijski rinitis
- procena težine HOBP prema GOLD stadijumima
- vrednost mMRC skale (stepen dispneje)

Multivarijantnom logističkom regresijom svakom riziko faktoru pridružena je težinska vrednost i izračunata je statistička signifikantnost uticaja svakog pojedinačnog faktora na pojavu depresije.

### ***Matematička formula verovatnoće pojave depresije***

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 X_1 + \dots + b_n X_n)}}$$

P – verovatnoća pojave depresije (BDI > 13)

$b_0$  – konstanta modela

$b_i$  – koeficijent riziko faktora  $X_i$

n – ukupan broj riziko faktora

e – matematička konstanta 2,72

Analiza je vršena logističkom regresionom analizom po metodi ENTER. U tabeli 4.21 navedeni su rezultati logističke regresione analize (beta vrednost (B), statistička značajnost, kao i Odds ratio) kod pacijenata sa astmom.

Nezavisni prediktori depresije u grupi pacijenata sa astmom su: starost, pušačka navika i nekontrolisana astma. Pacijenti koji su pušači imaju 2,89 (95% CI 1,07–7,83) puta veći rizik za pojavu depresije u odnosu na pacijente koji nikada nisu pušili. Pacijenti sa nekontrolisanom astmom imaju 10,1 (95% CI 1,67–61,0) puta veći rizik za pojavu depresije u odnosu na pacijente sa kontrolisanom astmom.

Riziko faktor	Koeficijent	p	Odds	95% CI	
pol (ženski)	0,866	0,132	2,38	0,77	7,34
<b>starost</b>	0,058	0,005	1,06	1,02	1,10
primanja (ima)	-0,003	0,995	1,00	0,33	2,97
trajanje bolesti	0,007	0,816	1,00	0,95	1,06
<b>pušačka navika (pušač)</b>	1,062	0,037	2,89	1,07	7,83
ukupan broj hospitalizacija	0,054	0,356	1,06	0,94	1,18
broj egzacerbacija	0,096	0,230	1,10	0,94	1,29
delimično kontrolisana	1,546	0,067	4,69	0,90	24,5
<b>nekontrolisana</b>	2,312	0,012	10,1	1,67	61,0
alergijski rinitis (ima)	0,003	0,995	1,00	0,39	2,56
FEV <sub>1</sub>	0,008	0,637	1,01	0,97	1,04

**Tabela 4.21 Riziko faktori i koeficijenti multivarijantne logističke regresije kod pacijenata sa astmom**

U tabeli 4.22 navedeni su rezultati logističke regresione analize (beta vrednost (B), statistička značajnost, kao i „Odds ratio”) kod pacijenata sa HOBP.

Nezavisni prediktori depresije u grupi pacijenata sa HOBP su: trajanje bolesti, ukupan broj hospitalizacija i vrednost stepena dispneje mMRC veći od 1. Pacijenti sa stepenom dispneje mMRC većim od 1 imaju 2,72 (95% CI 1,67–61,0) puta veći rizik za pojavu depresije u odnosu na pacijente sa mMRC 0 ili 1 (tabela 4.22).

Riziko faktor	Koeficijent	p	Odds	95% CI	
pol (ženski)	0,506	0,224	1,658	0,733	3,750
starost	-0,024	0,325	0,977	0,932	1,024
primanja (ima)	0,481	0,556	1,618	0,326	8,044
<b>trajanje bolesti</b>	-0,095	0,007	0,909	0,848	0,975
pušačka navika (pušač)	-0,403	0,506	0,668	0,203	2,194
<b>ukupan broj hospitalizacija</b>	0,136	0,023	1,145	1,019	1,288
broj egzacerbacija	0,037	0,433	1,038	0,946	1,138
<b>mMRC (2+)</b>	1,002	0,018	2,725	1,188	6,248
GOLD (3+)	0,439	0,461	1,552	0,483	4,988
FEV1	-0,031	0,123	0,970	0,933	1,008

**Tabela 4.22 Riziko faktori i koeficijenti multivarijantne logističke regresije kod pacijenata sa**

**HOBP**



## 5. DISKUSIJA

Astma i hronična opstruktivna bolest pluća spadaju u najčešće hronične nezarazne bolesti respiratornog sistema u populaciji radno sposobnih ljudi i predstavljaju ozbiljan zdravstveni problem, kako u razvijenom tako i u nerazvijenom svetu. Poslednjih godina sve više se poklanja pažnja prisustvu komorbiditeta, naročito depresije, jer ista dovodi do češćeg korišćenja zdravstvenih usluga, odsustvovanja sa posla, češćih hospitalizacija i lošije kontrole astme i hronične opstruktivne bolesti pluća. Depresija pogoršava socijalno funkcionisanje i kvalitet života ovih bolesnika, a takođe korelira i sa progresijom bolesti.<sup>136–140</sup>

Ako se ima u vidu predviđanje Svetske zdravstvene organizacije da će depresija do 2030. godine postati vodeći uzrok morbiditeta u svetu i da je već sada jedno od zdravstvenih stanja koja najviše utiču na sniženje kvaliteta života, nameće se težnja ka adekvatnoj prevenciji i ranoj dijagnostici. Bolesnici koji pate od hroničnih somatskih bolesti spadaju u idealnu kategoriju za preventivni rad, pre svega zato što su visoko rizična populacija, a zatim i zbog toga što su u stalnom kontaktu sa zdravstvenim radnicima, što olakšava sprovođenje „skrining” testova.

Prevenција, detekcija i rani tretman depresije kod pacijenata sa hroničnim somatskim bolestima ima višestruko koristan efekat u smislu poboljšanja kvaliteta života pacijenata, povoljno utiče na tok somatske bolesti i pomaže da se, zbog visoke prevalence kod bolesnika sa hroničnim bolestima, u opštoj populaciji podigne svest o depresiji kao sve ozbiljnijem zdravstvenom problemu. Zbog svega navedenog rana dijagnostika depresije kod bolesnika sa hroničnim bolestima, gde spadaju i hronične bolesti disajnih puteva od velike je važnosti<sup>131</sup>. S obzirom na gore navedeno, hteli smo u našem istraživanju da proverimo kakva je situacija među našim bolesnicima sa astmom i HOBP u smislu postojanja depresije i njenog uticaja na kontrolu i tok ove dve bolesti.

U naše istraživanje ukupno je uključeno 500 ispitanika (200 sa astmom, 200 sa HOBP) i 100 zdravih koji su činili kontrolnu grupu. U grupi pacijenata sa astmom bilo je više žena (68,5%), dok je u grupi pacijenata sa HOBP bilo više muškaraca (65,5%), u kontrolnoj grupi je bio

podjednak broj muškaraca (43%) i žena (57%). Prosečna starost pacijenata sa astmom iznosila je  $43,4 \pm 14,3$  godine, pacijenata sa HOBP  $62,8 \pm 9,0$ , a ispitanika iz kontrolne grupe  $47,1 \pm 13,3$  godine. U studijama drugih autora navode se slični podaci. U studiji Katz i saradnika iz 2010. godine, prosek godina bolesnika sa astmom bio je 44, a procenat žena iznosio je 70%.<sup>27</sup> U studiji Ryu i saradnika iz 2010. g. koja je razmatrala i astmu i HOBP, prosek godina bolesnika sa astmom bio je 56, sa HOBP 67 godina, a zdravih iz kontrolne grupe 66 godina. U istoj studiji procenat žena u grupi astme iznosio je 57%, u grupi HOBP 5%, a kod zdravih 55%.<sup>136</sup> Carvalho i saradnici 2007. godine, pronalaze da je procenat žena kod bolesnika sa astmom bio 78,4%, a kod bolesnika sa HOBP 45%.<sup>21</sup> U studiji Van Manen i saradnika iz 2002. godine prosek godina bolesnika sa HOBP bio je 67,8, dok je kod zdravih iznosio 65,6 godina, većinu u grupi HOBP bolesnika činili su muškarci sa procentom 73,3%, a u kontrolnoj grupi bilo je 40,4% muškaraca.<sup>99</sup>

Analizom korelacije dobili smo da je prosečna vrednost depresije po BDI skali i starost pacijenta u grupi pacijenata sa astmom bila slaba  $r=0,346$  ( $p<0,001$ ), i u grupi pacijenta sa HOBP takođe slaba  $r=0,098$  ( $p=0,168$ ). Isti rezultat dobio je Carvalho sa saradnicima u svom radu, gde navodi da nije bilo korelacije između godina starosti bolesnika sa HOBP i stepena depresije.<sup>21</sup> Dok je u studiji Moussas i saradnika dobijeno da je depresija pozitivno korelirala sa godinama starosti u obe grupe (astma i HOBP) ( $r=0,20$ ,  $p<0,05$ ).<sup>141</sup> U studiji Di Marco i saradnika iz 2006. godine nije postojala statistički značajna razlika ( $p=0,446$ ) u starosti bolesnika grupisanih u odnosu na vrednost skora depresije.<sup>108</sup>

Prosečna vrednost depresije u našem istraživanju, po BDI skali u grupi pacijenata sa astmom kod muškaraca bila je 5,33 (SD=5,06, opseg: 0–24), a kod žena 8,11 (SD=7,55, opseg: 0–40) i postojala je statistički značajna razlika u odnosu na pol ( $p=0,012$ ), odnosno žene su imale veći stepen depresije u odnosu na muškarce. Prosečna vrednost depresije po BDI skali u grupi pacijenata sa HOBP kod muškaraca bila je 9,03 (SD=7,47, opseg: 0–44), a kod žena 10,48 (SD=7,37, opseg: 0–39) i nije bilo razlike u odnosu na pol. Prosečna vrednost depresije po BDI skali u grupi zdravih kod muškaraca bila je 4,44 (SD=2,91, opseg: 0–12), a kod žena 4,82

(SD=3,44, opseg: 0–16) i nije bilo statistički značajne razlike. U studiji Moussas i saradnika, žene su imale veće vrednosti BDI skora u odnosu na muškarce i u grupi bolesnika sa astmom i HOBP ( $p<0,05$ ).<sup>141</sup> Takođe u studiji Centanni i saradnika, gde su vršena poređenja u odnosu na stepen depresije kod bolesnika sa astmom, hroničnom bolesti jetre i zdravih pronađeno je da su žene imale veći skor depresije u odnosu na muškarce u grupi bolesnika sa astma i grupi zdravih ( $p<0,05$ ).<sup>25</sup> U studiji Di Marco 2006. godine gde su razmatrani bolesnici sa HOBP, žene su imale veći skor depresije u odnosu na muškarce ( $p<0,001$ ).<sup>108</sup>

Prosečno trajanje bolesti u našem istraživanju iznosilo je kod bolesnika sa astmom  $8,22\pm 7,53$  godine, a kod pacijenata sa HOBP  $9,45\pm 8,42$  i nije bilo statistički značajne razlike ( $p=0,175$  Mann-Whitney U test). Korelacija vrednosti BDI skora i trajanja bolesti kod pacijenata sa astmom bila je neznatna ( $r=0,067$ ) i sa HOBP bila je neznatna ( $r=0,009$ ). Slični podaci o dužini trajanja bolesti navode se i u studijama drugih autora, npr. u studiji Krommydas i saradnika prosečno trajanje bolesti kod pacijenata sa astmom bilo je 6,5 godina (0,5–40),<sup>142</sup> dok je u studiji Di Marco i saradnika 2006. godine trajanje HOBP iznosilo  $9\pm 1$  godina.<sup>108</sup> U studiji Moussas prosečno trajanje astme iznosilo je 9,24 godine, a HOBP 13,46 godina i depresivni simptomi su pozitivno korelirali sa dužinom trajanja bolesti što se razlikuje u odnosu na naše rezultate.<sup>141</sup>

Pušenje, HOBP i depresija povezani su u neku vrstu „trojstva” i prema rečima Norwood-a depresija igra ulogu u inicijaciji i održavanju navike pušenja i razvoju nikotinske zavisnosti, pušenje dovodi do razvoja HOBP, a HOBP doprinosi u genezi depresije.<sup>143</sup> Prevalenca hronične opstruktivne bolesti, morbiditeta i mortaliteta razlikuje se u različitim zemljama, kao i između različitih grupa unutar jedne zemlje, ali generalno je direktno u vezi sa prevalencom navike pušenja. U razvijenom svetu, pušenje je etiološki faktor u oko 75% slučajeva HOBP.<sup>100</sup> Zbog činjenice da je pušenje glavni uzrok nastanka bolesti kao što je HOBP, u velikoj meri je moguća prevencija. Štaviše, kod bolesnika sa već postavljenom dijagnozom HOBP, glavna preventivna mera koja može dovesti do smanjenja opadanja plućne funkcije je prestanak pušenja, što se preporučuje u svim internacionalnim vodičima za tretman i prevenciju HOBP.<sup>100,144,145</sup> Prestanak

pušenja je glavni efektivni put za redukciju rizika za razvoj HOBP.<sup>100</sup> Borba za prestanak pušenja postala je nacionalni prioritet u mnogim zemljama. Međutim, uspešnost programa za odvikavanje od pušenja kod bolesnika sa HOBP pod uticajem je koegzistencije psihijatrijskih oboljenja kao što su depresija i anksioznost. Depresija je udružena sa neuspehom u odvikavanju od pušenja i relapsom nakon pokušaja odvikavanja. Pušači sa depresijom imaju manju stopu uspešnosti u odvikavanju u odnosu na pušače bez depresije.<sup>100,146</sup> Malo je pisano o tome da li pušači sa depresijom doživljavaju simptome pri odvikavanje od pušenja mnogo teže u odnosu na pušače bez depresije. Štaviše, zbog mogućnosti pojave depresije tokom perioda odvikavanja od pušenja ili pojave depresije u periodu potpunog prestanka pušenja, kod tih osoba su manji uspesi<sup>100</sup>. Brojne epidemiološke studije pokazale su da je pušenje strogo povezano sa depresijom i kod adolescenata i adulta.<sup>147,148</sup>

Kada smo analizirali naviku pušenja, u našem istraživanju, u grupi pacijenata sa astmom bilo je 10,5% aktivnih pušača, dok je kod pacijenata sa HOBP procenat bivših pušača 65,0%, aktivnih pušača 21,5%, a nepušača 13,5%, i postoji statistički značajna razlika u odnosu na pušačku naviku između grupa pacijenata sa astmom i pacijenata sa HOBP ( $p < 0,001$ ).

Prosečan pušački staž kod pacijenata sa astmom bio je  $15,4 \pm 10,5$  godine, a kod pacijenata sa HOBP  $31,2 \pm 12,2$  i bilo je statistički značajne razlike ( $p < 0,001$  Mann-Whitney U test). Prosečan broj popušanih cigareta po paklo/godina metodu kod pacijenata sa astmom bio je 20,0, dok je a kod pacijenata sa HOBP bio 47,0 i bilo je statistički značajne razlike ( $p < 0,001$  Mann-Whitney U test).

Univarijantnom analizom dobili smo da je prosečna vrednost depresije po BDI skali u grupi pacijenata sa astmom i koji puše bila 8,66 (SD=8,06, opseg: 0–40), a kod nepušača 6,14 (SD=5,81, opseg: 0–34) i bilo je statistički značajne razlike ( $p=0,044$ ). Prosečna vrednost depresije po BDI skali u grupi pacijenata sa HOBP i koji puše bila je 9,54 (SD=7,34, opseg: 0–44), a kod nepušača 9,44 (SD=8,16, opseg: 0–39) i nije bilo statistički značajne razlike ( $p=0,266$ ).

U studiji Ryu i saradnika procenat pušača u grupi bolesnika sa astmom iznosio je 8,10%, dok je bivših pušača bilo 18,92%, u grupi bolesnika sa HOBP aktuelnih pušača bio je 29,76%, dok je bivših pušača bilo 70,24%. Broj paklo/godina kod bolesnika sa astmom iznosio je 20 (5–30), kod bolesnika sa HOBP 40 (15–100) i bilo je statistički značajne razlike ( $p < 0,05$ ), što je slično sa rezultatima naše studije.<sup>136</sup> U studiji Wagena i saradnika, koji je poredio grupu bolesnika sa HOBP, astmom i grupu zdravih u smislu postojanja depresije kao komorbiditeta, kao i povezanost između depresije i pušenja kod ovih grupa dobio je sledeće rezultate: trenutnih pušača u grupi bolesnika sa astmom bilo je 16,1%, u grupi HOBP 45,7%, i u grupi zdravih 21,1%, i bilo je signifikantne razlike između grupa ( $p < 0,001$ ).<sup>100</sup> U studiji Chavannes i saradnika iz 2005. godine, kod HOBP bolesnika univarijantnom analizom pronađeno je da je pušenje udruženo sa prisustvom simptoma depresije (OR=2,3; 95% CI: 1,01–5,3).<sup>149</sup>

Bolesnici sa HOBP imaju progresivnu bolest i česte egzacerbacije koje se karakterišu pogoršanjem respiratornih simptoma kao što su kašalj, dispneja, i produkcija sputuma. Hospitalizacije zbog egzacerbacija su veoma važan deo u sveobuhvatnoj brizi bolesnika sa HOBP jer dovode do narušavanja zdravstvenog statusa bolesnika, povećanja mortaliteta i velikog troška.<sup>121,122</sup> Rehospitalizacije se dešavaju kod oko 60% bolesnika unutar jedne godine nakon poslednje egzacerbacije.<sup>150</sup> Mnoge studije su sprovedene sa ciljem da se identifikuju riziko faktori za hospitalizaciju zbog egzacerbacije HOBP i postoji povećan interes da se modifikuju riziko faktori u cilju smanjenja broja hospitalizacija.<sup>121</sup>

Egzacerbacije kod bolesnika sa astmom takođe su česte, u jednoj Američkoj studiji, oko 25% bolesnika se nakon primenjene terapije zbog egzacerbacije astme ponovo javljalo u urgentni centar zbog novog pogoršanja.<sup>151</sup> U istoj studiji nije smatrano da su se relapsi dešavali zbog težine bolesti. U drugoj studiji pronađeno je da su psihološki faktori bili strogo povezani sa relapsom zbog HOBP.<sup>138</sup>

Prilikom razmatranja prosečnog broja svih hospitalizacija u našoj studiji, kod pacijenata sa astmom bilo je  $1,18 \pm 3,85$ , a kod pacijenata sa HOBP  $1,67 \pm 3,66$  hospitalizacija i bilo je statistički značajne razlike ( $p = 0,014$  Mann-Whitney U test). Prosečan broj hospitalizacija u poslednjih 12

meseci kod pacijenata sa astmom bio je  $0,16 \pm 0,53$ , a kod pacijenata sa HOBP  $0,32 \pm 0,74$  i bilo je statistički značajne razlike ( $p=0,001$  Mann-Whitney U test). Prosečan broj egzacerbacija kod pacijenata sa astmom bio je  $1,46 \pm 2,72$ , a kod pacijenata sa HOBP  $1,94 \pm 3,95$  i nije bilo statistički značajne razlike ( $p=0,357$  Mann-Whitney U test). U našem istraživanju, korelacija vrednosti BDI skora i broja egzacerbacija u grupi pacijenata sa astmom bila je slaba  $r=0,377$  ( $p<0,001$ ), a u grupi pacijenta sa HOBP takođe slaba  $r=0,225$  ( $p=0,001$ ). Korelacija vrednosti BDI skora i broja hospitalizacija u grupi pacijenata sa astmom bila je slaba  $r=0,264$  ( $p<0,001$ ), a u grupi pacijenta sa HOBP takođe slaba  $r=0,356$  ( $p<0,001$ ).

U studiji Xu i saradnika, u koju je uključen 491 bolesnik sa HOBP, dobijeni su rezultati da su bolesnici sa HOBP i depresijom imali više egzacerbacija i hospitalizacija u odnosu na HOBP bolesnike bez depresije ( $p=0,04$  i  $p=0,03$  respektivno).<sup>152</sup>

U našoj analizi prosečna vrednost FEV<sub>1</sub>% kod pacijenata sa astmom bila je  $91,2 \pm 15,1$ , a kod pacijenata sa HOBP  $55,3 \pm 17,5$  i bilo je statistički značajne razlike ( $p<0,001$ , t-test). Korelacija vrednosti BDI skora i FEV<sub>1</sub>% u grupi pacijenata sa astmom bila je slaba  $r=-0,204$  ( $p=0,004$ ), a u grupi pacijenta sa HOBP takođe slaba  $r=-0,331$  ( $p<0,001$ ). U studiji Di Marco i saradnika iz 2006. godine gde su analizirani HOBP bolesnici, prosečan FEV<sub>1</sub> bio je  $54 \pm 1$  i postojala je slaba korelacija između vrednosti FEV<sub>1</sub> i depresije<sup>108</sup>. U studiji Kil i saradnika u koju je uključen 91 HOBP bolesnik, prosečan FEV<sub>1</sub> iznosio je  $58,98\% \pm 19,5$ , i nije bilo statistički značajne razlike ( $p=0,219$ ) u vrednostima FEV<sub>1</sub> u odnosu na pojavu depresije.<sup>153</sup> U studiji Di Marco iz 2010. godine u koju je uključeno 294 bolesnika sa astmom, prosečan FEV<sub>1</sub> iznosio je  $88 \pm 13\%$ , i nije bilo statistički značajne razlike ( $p=0,064$ ) u vrednostima FEV<sub>1</sub> u odnosu na pojavu depresije.<sup>154</sup> U studiji Ng i saradnika iz 2007. godine, u koju je uključeno 376 bolesnika sa HOBP, takođe nije bilo statističke razlike ( $p=0,69$ ) u vrednostima FEV<sub>1</sub> u odnosu na stepen depresije.<sup>155</sup> Rezultati sve tri studije u skladu su sa našim rezultatima.

Bolesnici sa hroničnim plućnim bolestima često su predisponirani za razvoj poremećaja raspoloženja, naročito depresije. U različitim istraživanjima, navode se različiti podaci. Kada smo u našem istraživanju analizirali stepen depresije po grupama (astma, HOBP, zdravi) prosečna

vrednost depresije po BDI skali u grupi pacijenata sa astmom bila je 7,24 (SD=6,97, opseg: 0–40), kod pacijenata sa HOBP 9,53 (SD=7,44, opseg: 0–44) i kod zdravih ispitanika 4,66 (SD=3,21, opseg: 0–16). BDI skor kod zdravih ispitanika je statistički značajno manji u odnosu na BDI kod pacijenata sa astmom ( $p=0,002$ ), odnosno sa HOBP ( $p<0,001$ ). BDI skor kod pacijenata sa HOBP je statistički značajno veći u odnosu na BDI skor kod pacijenata sa astmom ( $p<0,001$ ). Kada se izrazi procentualno među pacijentima sa astmom bez depresije bilo je 85,5% pacijenata, dok je 14,5% pacijenata imalo depresiju od čega je sa blagom depresijom bilo 8,5% pacijenata, sa umerenom depresijom bilo je 4,5% pacijenata i sa izraženom depresijom bilo je 1,5% pacijenata. U grupi pacijenata sa HOBP bez depresije bilo je 76,5% pacijenata, dok je 23,5% imalo depresiju od čega je sa blagom depresijom bilo 13,0% pacijenata, sa umerenom depresijom bilo je 8,5% pacijenata i sa izraženom depresijom bilo je 2,0% pacijenata. U grupi zdravih samo jedan 1% ispitanika je imao blagu depresiju, a svi ostali su bili bez depresije. Postoji statistički značajna razlika u distribuciji stepena depresije zdravih ispitanika u odnosu na pacijente sa astmom ( $p=0,004$ ) i u odnosu na pacijente sa HOBP ( $p<0,001$ ). Između pacijenata sa astmom i pacijenata sa HOBP nema statistički značajne razlike u distribuciji stepena depresije ( $p=0,139$ ).

U studiji Ryu i saradnika, koji je razmatrao stepen depresivnosti kod ambulantnih bolesnika sa astmom ( $n=37$ ), HOBP-om ( $n=84$ ) i kontrolnoj grupi zdravih ( $n=73$ ), za procenu depresije takođe je korišćen BDI, prosečni skorovi BDI kod bolesnika sa astmom bili su 14 (0–36), u grupi HOBP 17 (0–42) i kod zdravih 13 (0–31) i postojala je statistički značajna razlika između grupe HOBP bolesnika i grupe zdravih ( $p<0,05$ ). Dok nije postojala statistički značajna razlika između bolesnika sa astmom i grupe zdravih.<sup>136</sup>

U studiji Moussas i saradnika, istraživanje je vršeno kod hospitalizovanih bolesnika, 42 bolesnika sa astmom, 60 bolesnika sa HOBP i 30 bolesnika sa plućnom tuberkulozom. Skor depresije mereno uz pomoć BDI iznosio je za grupu bolesnika sa astmom 14,31, za bolesnike sa HOBP 15,48, a za tuberkulozu 9,93. Bolesnici sa HOBP i astmom imali su signifikantno veće skorove depresije u odnosu na bolesnike sa tuberkulozom ( $p<0,01$ ).<sup>141</sup> Skorovi depresije u ovoj studiji nešto su veći u odnosu na naše, a razlog tome može biti taj što su analizirani

hospitalizovani bolesnici te je moguće da je dodatni stres zbog egzacerbacije i hospitalizacije doveo do toga da rezultati u BDI budu veći u odnosu na naše.

U populacionoj studiji Goldney i saradnika sprovedenoj u Australiji, u koju je bilo uključeno 3010 bolesnika sa astmom, procenat depresije iznosio je 14,4%.<sup>17</sup> Rezultat koji smo mi dobili (14,5%) u potpunosti je isti kao rezultat ove populacione studije.

U studiji Cooper i saradnika iz Velike Britanije u kojoj je razmatrana prevalenca depresije kod bolesnika sa astmom u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Uključeno je 455 bolesnika sa astmom. Depresija je određivana putem HADS upitnika i dobijeni su rezultati da je frekvencija depresije iznosila 13,6%.<sup>156</sup> Ovi rezultati veoma su slični rezultatima naše studije.

U studiji Valenca i saradnika iz Rio de Janeiro, sprovedenoj u dve klinike u kojima se ambulantno kontrolišu bolesnici sa astmom uključeno je svega 62 bolesnika, a depresija je procenjivana putem mini-internacionalnog neuropsihijatrijskog upitnika (MINI), prosečna vrednost depresije dobijena u ovoj studiji iznosila je 24,2%,<sup>157</sup> što je nešto više u odnosu na rezultate dobijene u našem istraživanju verovatno zbog toga što je uključen mali broj pacijenata.

U studiji Rimington i saradnika,<sup>18</sup> u koju su uključena 114 ambulantna bolesnika sa astmom, depresivnost je procenjivana putem HADS upitnika, a prosečna vrednost depresije u studiji iznosila je 10%, što je nešto manje u odnosu na rezultate naše studije.

U studiji Carvalho i saradnika<sup>21</sup> sprovedenoj u Brazilu, koji je razmatrano je 49 ambulantnih bolesnika sa HOBP, 40 bolesnika sa kontrolisanom astmom i 100 bolesnika sa nekontrolisanom astmom, za procenu depresije korišćen je BDI, a frekvencija javljanja depresije iznosila je 24±16, što je isti rezultat kao i u našem istraživanju. Analizom korelacije BDI skora među grupama, dobijeno je da je korelacija najjača u grupi HOBP ( $r=0,63$ ,  $p<0,001$ ), potom u grupi kontrolisane astme ( $r=0,57$ ,  $p<0,001$ ) i potom u grupi nekontrolisane astme ( $r=0,53$ ,  $p<0,001$ ).

Zatim u studiji Di Marco i saradnika 2006. godine, koja je sprovedena u Italiji, u koju je uključeno 202 bolesnika sa HOBP i 114 zdravih iz kontrolne grupe, depresija je procenjivana



putem Zung-ovog upitnika (*Zung self related scale*) a procenat bolesnika sa depresijom iznosio je 18,8%, dok je procenat depresije među zdravima bio 3,5%, postojala je signifikantna statistička razlika među grupama ( $p < 0,001$ ).<sup>108</sup> Rezultati su slični rezultatima dobijenim u našem istraživanju.

U studiji van Manen i saradnika koja je sprovedena u Holandiji, učestvovalo je 162 bolesnika sa HOBP i 359 zdravih u kontrolnoj grupi. Depresija je merena CES-D skalom (*Centers for Epidemiologic Studies Depression scale*). Frekvencija depresije iznosila je 21,6%, dok je kod zdravih iznosila 17,5%.<sup>99</sup> Rezultati iz ove studije su prema frekvenci depresije kod HOBP bolesnika slični sa našim rezultatima, dok se frekvenca depresije kod zdravih razlikuje, odnosno veća je nego u našem istraživanju.

Cilj dobrog tretmana je, prema GINA smernicama, da se postigne dobra kontrola astme, ne samo u smislu kontrole kliničkih manifestacija, nego i redukcije egzacerbacija.<sup>3,158</sup> Loše kontrolisana bolest u mnogome doprinosi limitaciji fizičke aktivnosti i celokupnom dnevnom funkcionisanju.<sup>159</sup> Iako su uloženi veliki naponi poslednje decenije, u smislu poboljšanja kontrole astme, ipak astma nastavlja u značajnom procentu da bude delimično kontrolisana ili nekontrolisana.<sup>158</sup> Mnogi faktori doprinose adekvatnoj kontroli, jedan od njih je psihijatrijski faktor, koji se proučava kao modulator nekontrolisane astme.<sup>25,160</sup> Prema rezultatima našeg istraživanja, najviše pacijenata je bilo sa delimično kontrolisanom astmom 44,5% (89 pacijenata), zatim sa kontrolisanom astmom 35,0% (70 pacijenata) i sa nekontrolisanom astmom 20,5% (41 pacijent). Dnevni simptomi su se kod većini pacijenata (73,5%) javljali dva puta nedeljno ili manje, a više od dva puta nedeljno kod 26,5%. Limitaciju aktivnosti je imalo 39,0% pacijenata sa astmom. Noćni simptomi su bili registrovani kod 18,5% pacijenata. Potrebu za kratkododelujućim bronhodilatatorima više od dva puta nedeljno imalo je 20,0% pacijenata. FEV<sub>1</sub>>80% imalo je 64,0% pacijenata sa astmom. U studiji sprovedenoj u Brazilu, Vieira i saradnika,<sup>159</sup> u kojoj je učestvovalo 78 bolesnika sa astmom, 37% bolesnika je imalo kontrolisanu astmu, dok je 63% bolesnika imalo delimično kontrolisanu i nekontrolisanom bolesti, što je slično našim rezultatima. Limitaciju aktivnosti imalo je 45,5% bolesnika, što je takođe slično našim rezultatima. Kada smo analizirali prosečne vrednosti depresije na BDI skali

u našem radu pronašli smo da se vrednosti BDI kod pacijenata sa astmom statistički značajno razlikuju u odnosu na stepen kontrole astme ( $p < 0,001$  KWt). Potom u analizi stepena depresije pronašli smo da je kod pacijenta sa kontrolisanom astmom sa blagom depresijom bilo 2,9% pacijenata, u grupi sa delimično kontrolisanom astmom sa blagom depresijom bilo je 7,9% pacijenata i sa umerenom depresijom bilo je 6,7% pacijenata, dok je u grupi sa nekontrolisanom astmom sa blagom depresijom bilo 19,5% pacijenata, sa umerenom depresijom bilo je 7,3% pacijenata i sa izraženom depresijom bilo je 7,3% pacijenata. Prema našim rezultatima postoji statistički značajna razlika u distribuciji stepena depresije kod pacijenata sa astmom u odnosu na stepen kontrole astme ( $p < 0,001$ ).

Prema rezultatima prethodno spomenute studije Vieira i saradnika,<sup>159</sup> takođe je dobijen rezultat da je procenat depresije signifikantno veći kod bolesnika sa nekontrolisanom astmom ( $p < 0,05$ ).

Studija iz Italije 2010. godine, Di Marco i saradnika,<sup>154</sup> pokazala je da su bolesnici sa lošom kontrolom astme imali mnogo češće depresiju ( $p < 0,001$ ). Takođe u studiji Carvalho i saradnika<sup>21</sup> gde je uključeno 40 bolesnika sa kontrolisanom i 100 sa nekontrolisanom astmom, dobijeni su rezultati da je procenat depresivnosti meren BDI iznosio  $23 \pm 15\%$  u kontrolisanoj astmi, a  $32 \pm 20\%$  u nekontrolisanoj astmi i postojala je statistički signifikantna razlika u stepenu depresije između bolesnika sa nekontrilisanom i kontrolisanom astmom ( $p < 0,05$ ). Rezultati studije Carvalho i saradnika se u skorovima depresije razlikuju od naših, odnosno nešto su veći skorovi, ali je statistička značajnost ista.

Brojni radovi pokazali su istovremenu prisutnost astme i rinitisa kod istog pacijenta.<sup>1</sup> Nekoliko studija identifikovalo je rinitis kao riziko faktor za astmu, sa prevalencom alergijskog rinitisa kod bolesnika sa astmom između 80–90%.<sup>161</sup> Prema internacionalnoj ISAAC studiji simptomi rinitisa prisutni su u 75–90% astmatičara.<sup>1</sup> U studiji Zvezdin i saradnika<sup>16</sup> kod 733 osoba sa alergijskom astmom, učestalost pridruženog rinitisa iznosila je 64%. U našem istraživanju, alergijski rinitis imalo je 59,5% pacijenata sa astmom, što je u skladu sa podacima drugih autora. Analizom korelacije dobili smo da je prosečna vrednost depresije po BDI skali u

grupi pacijenata sa astmom i koji imaju alergijski rinitis bila 8,66 (SD=8,06, opseg: 0–40), a u grupi pacijenata bez alergijskog rinitisa 6,14 (SD=5,81, opseg: 0–34) ) i postojala je statistički značajna razlika ( $p=0,011$  MWUt).

Poslednjih godina zadobija sve veću pažnju prisustvo psiholoških problema, posebno depresije kod hroničnih bolesnika, a naročito bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća. Rizik od nastanka depresije povezan je sa težinom bolesti, kako se navodi u mnogim studijama.<sup>99,108,162</sup> Hteli smo to da proverimo i u našem istraživanju. U našem radu bilo je 200 bolesnika sa HOBP koji su prema GOLD kriterijumima (postbronhodilatatorne vrednosti FEV<sub>1</sub>) grupisani na sledeći način: najviše pacijenata bilo je sa GOLD–2 stadijumom bolesti (54,0%), zatim sa GOLD–3 (24,5%) stadijumom, sa GOLD–1 (16,0%) i sa GOLD–4 (5,5%) bolesnika. Prosečna vrednost depresije po BDI skali u grupi pacijenata sa GOLD–1 stadijumom bolesti bila je 6,69 (SD=5,19, opseg: 0–22), kod pacijanata sa GOLD–2 bila je 8,83 (SD=7,67, opseg: 0–44), kod pacijanata sa GOLD–3 bila je 10,04 (SD=5,32, opseg: 1–21) i kod pacijanata sa GOLD–4 je bila 22,36 (SD=7,67, opseg: 12–31). Vrednosti BDI kod pacijenata sa HOBP statistički se značajno razlikuju u odnosu težinu HOBP ( $p<0,001$ ). Kada je razmatran stepen depresije kod pacijanta sa GOLD–1 stadijumom bolesti depresiju je imalo ukupno 12,5% bolesnika i to sa blagom depresijom bilo je 9,4% i sa umerenom depresijom 3,1% pacijenata. U grupi pacijenata sa GOLD–2 stadijumom bolesti depresiju je ukupno imalo 18,5% bolesnika i to sa blagom depresijom je bilo 9,3%, sa umerenom depresijom 6,5% i sa izraženom depresijom 2,8% pacijenata. U grupi pacijenata sa GOLD–3 stadijumom bolesti depresiju je imalo ukupno 26,5% bolesnika i to sa blagom depresijom je bilo 20,4% i sa umerenom depresijom 6,1% bolesnika. U grupi bolesnika sa GOLD–4 stadijumom bolesti depresiju je imalo ukupno 90,9% bolesnika i to sa blagom depresijom je bilo 27,3%, sa umerenom depresijom 54,5% i sa izraženom depresijom 9,1% bolesnika. Postoji statistički značajna razlika u distribuciji stepena depresije kod pacijenata sa HOBP u odnosu na stepen težine prema GOLD stadijumima ( $p<0,001$ ).

U studiji Di Marco i saradnika<sup>108</sup> iz 2006. godine, uključeno je 202 bolesnika sa HOBP i 114 zdravih. Prema GOLD stadijumima bilo je 13,4 % bolesnika sa GOLD–1, 43,07% bolesnika sa GOLD–2; 29,21% bolesnika sa GOLD–3 i 14,36% bolesnika sa GOLD–4 stadijumom bolesti, što je

veoma slično sa našim rezultatima, s tim da smo mi imali u grupi GOLD–4 nešto manje bolesnika. Stepenn depresije u odnosu na težinu HOBP mereno Zung-ovim upitnikom u ovoj studiji bio je sledeći: u GOLD–1 stadijumu bolesti 14,8% bolesnika imalo je depresiju, u GOLD–2 stadijumu 18,4% bolesnika je imalo depresiju, u GOLD–3 stadijumu 23,7% bolesnika imalo je depresiju, dok je u GOLD–4 stadijumu bolesti 13,8% bolesnika pokazivalo depresiju. Nije pronađena statistički značajna razlika u distribuciji stepena kod pacijenata sa HOBP u odnosu na stepenn težine prema GOLD stadijumima ( $p=0,636$ ). U ovoj studiji znatno je manji procenat bolesnika sa GOLD–4 stadijumom bolesti imalo depresiju što se znatno razlikuje od naših rezultata.

U studiji Ryu i saradnika,<sup>136</sup> u subgrupnoj analizi bolesnika sa HOBP podeljenih u podgrupe prema GOLD stadijumu, frekvencja depresije mereno putem BDI u blagoj HOBP (GOLD–1) bila je 23%, u umerenoj HOBP (GOLD–2) bila je 54%, u teškoj HOBP (GOLD–3) bila je 72% i u veoma teškoj HOBP (GOLD–4) bila je 40%. Povećanje frekvence depresije koreliralo je sa povećanjem težine bolesti prema GOLD kriterijumima ( $p=0,004$ ). Nakon podele bolesnika na dve grupe, grupu blage i umerene HOBP ( $n=48$ ) i grupu teške i veoma teške HOBP ( $n=36$ ), skor depresije kod blage i umerene HOBP se statistički signifikantno razlikovao u odnosu na skor depresije kontrolne grupe zdravih ( $p<0,05$ ), dok se skor depresije u grupi teške i veoma teške HOBP statistički značajno razlikovao u odnosu na grupu blage i umerene HOBP i grupu zdravih ( $p<0,05$ ). Naši rezultati se donekle razlikuju od rezultata ove studije, odnosno frekvence depresije prema GOLD stadijumima su nešto veće, ali su zaključci slični.

U studiji Dawson i saradnika<sup>163</sup> iz 2001. godine u koju je uključeno 93 HOBP bolesnika, zaključeno je da je teža bolest strogo korelirala sa većim skorovima depresije mereno HADS upitnikom ( $p<0,005$ ).

S obzriom da je dispneja najčešći simptom kod bolesnika sa HOBP, naši bolesnici su grupisani u odnosu na Modifikovanu skalu dispneje Saveta za medicinska istraživanja Velike Britanije (*Modified Medical Research Council Dyspnoae Scale, mMRC*). Najviše pacijenata bilo je sa stepenom 1 mMRC 37% (89 bolesnika), zatim sa stepenom 2 mMRC 28,5% (57 bolesnika), sa

stepenom 0 mMRC 21,0% (42 bolesnika) i sa stepenom 3 mMRC 13,5% (27 bolesnika). Kada je urađena analiza korelacije varijabli sa BDI, prosečna vrednost depresije po BDI skali u grupi pacijenata sa HOBP i mMRC-1 bila je 6,10 (SD=4,92, opseg: 0–42), sa mMRC-2 bila je 7,57 (SD=5,58, opseg: 0–28), sa mMRC-3 bila je 11,98 (SD=7,99, opseg: 0–39) i sa mMRC-4 bila je 14,62 (SD=9,08, opseg: 3–44) i postojala je statistički značajna razlika ( $p < 0,001$  KWt).

Takođe u studiji Di Marco i saradnika<sup>108</sup> iz 2006. godine, postojala je statistički značajna razlika ( $p < 0,001$ ) u nivou dispneje mereno mMRC skalom u odnosu na vrednosti skora depresije, odnosno pacijenti sa signifikantno većim nivoom depresije imali su veće nivoe dispneje. Rezultati ove studije su podudarni rezultatima našeg istraživanja.

Studija Chavannes i saradnika<sup>149</sup> iz 2005. godine, kod 147 HOBP bolesnika, univarijantnom analizom utvrdila je da je vrednost dispneje (mereno mMRC skalom) udružena sa prisustvom simptoma depresije (OR=1,5; 95% CI: 0,99–2,3).

## MULTIVARIJANTNA ANALIZA

Nakon univarijantne analize, pristupilo se multivarijantnoj analizi za svaku grupu pacijenata posebno (astma i HOBP) da bi se identifikovali nezavisni prediktori depresije. U grupi pacijenata sa astmom kao nezavisni prediktori depresije izdvojili su se starost, pušačka navika i nekontrolisana astma. Pacijenti koji su pušači imaju 2,89 puta (95% CI 1,07–7,83) veći rizik za pojavu depresije u odnosu na pacijente koji nikada nisu pušili. Pacijenti sa nekontrolisanom astmom imaju 10,1 puta (95% CI 1,67–61,0) veći rizik za pojavu depresije u odnosu na pacijente sa kontrolisanom astmom. Nezavisni prediktori depresije u grupi pacijenata sa HOBP su trajanje bolesti, ukupan broj hospitalizacija i vrednost stepena dispneje mMRC veći od 1. Pacijenti sa stepenom dispneje mMRC većim od 1 imaju 2,72 puta (95% CI 1,67–61,0) veći rizik za pojavu depresije u odnosu na pacijente sa mMRC 0 ili 1.

U studiji Ryu i saradnika,<sup>136</sup> u koju je uključeno 84 bolesnika sa astmom, 37 bolesnika sa HOBP i 73 zdrave osobe, multivarijantnom analizom su identifikovani nezavisni prediktori depresije i to su pušenje (OR, 3,894, 95% IC 1,269–11,952)  $p=0,018$  i postbronhodilatatorni FEV<sub>1</sub> (OR, 0,972, 95% IC 0,947–0,997)  $p=0,027$ , nezavisno da li je u pitanju astma ili HOBP. U zaključku ove studije navodi se da dobijeni rezultati naglašavaju važnost skrininga za depresiju kod bolesnika sa hroničnim plućnim bolestima kao što su astma i HOBP.

U opservacionoj studiji Katz i saradnika<sup>27</sup> iz 2010. godine u koju je uključeno 439 bolesnika sa astmom multivarijantnom analizom identifikovani su nezavisni faktori koji koreliraju sa depresijom, to su trenutno pušenje (OR 2,87, 95% IC 1,14–7,21)  $p=0,02$ , bivše pušenje (OR 2,23, 95% IC 1,17–4,22)  $p=0,02$  i loše kontrolisana astma (OR 0,51, 95% IC 0,35–0,75)  $p<0,001$ , što je u skladu sa našim rezultatima.

Di Marco i saradnici<sup>108</sup> u studiji iz 2006. godine u koju je uključeno 202 bolesnika sa HOBP, multivarijansnom regresionom analizom identifikovali su varijable koje su najbolji prediktori za depresiju, a to su dispneja, ženski pol, anksioznost i kvalitet života. To je u skladu sa našim rezultatima kada se govori o dispneji, a anksioznost i kvalitet života nismo razmatrali.

U studiji van Manen<sup>99</sup> i saradnika sa 162 uključena bolesnika sa HOBP, multivarijantnom analizom identifikovano je da su bolesnici sa teškom HOBP (FEV<sub>1</sub><50%) imali 2,5 puta veći rizik za depresiju u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ( $n=359$ ) (OR 2,5, 95% IC 1,2–5,4) što se razlikuje u odnosu na naše rezultate.

Xu i saradnici<sup>152</sup> u studiji iz 2008. godine u koju je uključen 491 bolesnik sa HOBP, multivarijantnom analizom identifikovali su da je depresija kod ovih bolesnika signifikantno udružena sa egzacerbacijama (IRR 1,51, 95% CI 1,01–2,24),  $p=0,02$  i hospitalizacijama (IRR 1,72, 95% CI 1,04–2,85),  $p=0,03$ , što je u skladu sa rezultatima naše studije.

Schane i saradnici<sup>107</sup> su u studiji iz 2008. godine u koju je uključeno čak 1736 bolesnika sa HOBP, multiplom logističkom regresionom analizom identifikovali su riziko faktore za depresiju kod bolesnika sa HOBP. Kao najmoćniji prediktor depresije izdvojila se dispneja (OR 2,32, 95% CI

2,05–2,62), što je u skladu sa našim rezultatom. Mi smo takođe dobili da bolesnici sa većim stepenom dispneje imaju 2,72 puta veći rizik za depresiju.

U studiji Di Marco i saradnika iz 2010. godine<sup>154</sup> u koju je uključeno 294 bolesnika sa astmom, multivarijantnom analizom su identifikovani različiti nezavisni faktori koji su povezani sa lošom kontrolom astme, a jedan od njih je depresija (OR 2,45, 95% IC 1,30–4,62)  $p=0,006$ .

U studiji Chavannes i saradnika<sup>149</sup> iz Holandije, u koju je uključeno 147 HOBP bolesnika, multivarijantnom analizom kao prediktori za depresiju izdvojeni su ženski pol (OR 4,0, 95% CI 1,6–9,6) i stepen dispneje meren mMRC skalom (OR 1,8, 95% CI 1,1–2,9), što je u skladu sa našim rezultatima ako se govori o stepanu dispneje.

U studiji Fan i saradnika,<sup>122</sup> multivarijantnom analizom identifikovano je da HOBP bolesnici ( $n=610$ ) sa većim BDI skorovima depresije ( $BDI \geq 15$ ) imaju povećan rizik od hospitalizacije u poređenju sa bolesnicima sa manjim skorom depresije ( $BDI < 5$ ), (OR 2,26; 95% CI 1,30–3,93).

## 6. ZAKLJUČCI

1. Prema rezultatima istraživanja kod bolesnika sa astmom depresija je registrovana u 14,5% (8,5% blaga depresija, 4,5% umerena depresija i 1,5% izražena depresija).
2. Prema rezultatima istraživanja kod bolesnika sa HOBP depresija je registrovana u 23,5% (13,0% blaga depresija, 8,5% umerena depresija i 2,0% izražena depresija).
3. Dokazali smo da bolesnici sa lošom kontrolom astme imaju statistički značajno češće depresiju i koja je težeg stepena u odnosu na bolesnike sa dobrom kontrolom astme ( $p < 0,001$ ).
4. Dobijeni su rezultati da bolesnici sa težim stepenom HOBP imaju statistički značajno češće depresiju i koja je težeg stepena u odnosu na bolesnike sa blažim stepenom HOBP ( $p < 0,001$ ).
5. Prema rezultatima istraživanja bolesnici sa HOBP statistički značajno češće imaju depresiju i koja je težeg stepena u odnosu na bolesnike sa astmom ( $p < 0,001$ ) i u odnosu na zdrave ispitanike ( $p < 0,001$ ).
6. Dokazali smo da bolesnici sa astmom statistički značajno češće imaju depresiju i koja je težeg stepena u odnosu na zdrave ispitanike ( $p = 0,002$ ).
7. Multivarijantnom logističkom regresionom analizom utvrđeni su nezavisni prediktori depresije u grupi pacijenata sa astmom, a to su to su starost, pušačka navika i nekontrolisana astma.
8. Multivarijantnom logističkom regresionom analizom utvrđeni su nezavisni prediktori depresije u grupi pacijenata sa HOBP, a to su ukupan broj hospitalizacija i stepen dispneje veći od jedan (mMRC 2+).



## 7. LITERATURA:

1. Zvezdin B. Alergijska astma i rinitis-udružene bolesti disajnih puteva. 301, Novi Sad Zadužbina Andrejević, 2012, str 13-15.
2. Zvezdin B. Klinički značaj antiinflamatorne terapije rinitisa na tok i prognozu alergijske bronhijalne astme. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet, Novi Sad, 2006.
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for asthma management and prevention. [updated 2012;]; Available from: <http://www.ginaasthma.com>.
4. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004; 59(5):469-78.
5. Masoli M. The Global Burden of Asthma Report, Global Initiative for Asthma (GINA). Available from <http://www.ginaasthma.org> 2004.
6. World Allergy Organization (WAO) White Book on Allergy, 2011.
7. Lara JA, Jeanne EM, Cathy B. et al. National Center for Health Statistics Trends in Asthma Prevalence, Health Care Use and Mortality in the United States, 2001–2010, NCHS Data Brief 2012; 94.
8. Milenković B, Mitić-Milikić M, Rebić P et al. Asthma and Chronic Bronchitis Symptoms among Adult Population of Belgrade. *Srp Arh Celok Lek.* 2011 Mar-Apr; 139(3-4):149-154.
9. World Health Organisation. Available from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/>, updated November 2013.
10. Bousquet J, Bousquet PJ, Godard P, Daures JP. The public health implications of asthma. *Bulletin of the World Health Organization* 2005;83:548–554.

11. Bousquet J, Jeffery PK, Buse WW, et al. Asthma From Bronchoconstriction to Airways Inflammation and Remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1720–1745.
12. Barns PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Immunology* 2008; 8:183-192.
13. James A. Airway remodeling in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11(1):1-6.
14. Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G. Airway remodeling in asthma. *Chest* 2003; 123(3):417-22.
15. Boulet LP, Boulay ME. Asthma related comorbidities. *Expert Rev.Respir.Med.* 2011; 5(3): 377–393.
16. Zvezdin B, Milutinov S, Tanasković N, Kojičić M, Kolarov V i dr. Učestalost senzibilizacije na inhalatorne alergene i pridruženog rinitisa kod obolelih od astme. *Vojnosanitetski Pregled* 2011; 68(4):1-10.
17. Goldney RD, Ruffin R, Fisher LJ. Asthma symptoms associated with depression and lower quality of life: a population survey. *MJA* 2003;178:437-441.
18. Rimington LD, Davies DH, Lowe D et al. Relationship between anxiety, depression, and morbidity in adult asthma patients *Thorax* 2001;56:266–271.
19. Opolski M, Wilson I. Asthma and depression: a pragmatic review of the literature and recommendations for future research. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health* 2005;1:18.
20. Rosner F. Moses Maimonides' treatise on asthma. *Thorax* 1981;36:245-251.
21. Carvalho NS, Ribeiro PR, Ribeiro M et al. Comparing asthma and chronic obstructive pulmonary disease in terms of symptoms of anxiety and depression. *J.Bras.Pneumol.* 2007;33(1):1-6.

22. Mancuso C, Incon M, McCulloch CE. et al. Self-Efficacy, Depressive Symptoms, and Patients Expectations Predict Outcomes in Asthma. *Medical Care* 2001; 39(12):1326-1338.
23. Kumar RD, Upadhyaya SK, Sharma A. et al. Prevalence of Depression in Chronic respiratory diseases. *Journal of Dental and Medical Sciences* 2012;2(3):22–25.
24. Janson C, Bjornsson E, Hetta J, Boman G: Anxiety and depression in relation to respiratory symptoms and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 149:930-934.
25. Centanni S, Di Marco F, Castagna F, Boveri B, Casanova F, Piazzini A. Psychological issues in the treatment of asthmatic patients. *Respir Med.* 2000;94:742–749. doi:10.1053/rmed.1999.0766.
26. Mrazek D.A. Psychiatric complications of pediatric asthma. *Ann Allergy.*1992;69(4):285-290.
27. Katz P, Morris A, Julian L. Depressive symptoms among Adults with Asthma from a Longitudinal Observational Cohort. *Prim Care Respir J.* 2010;19(3):223-230.
28. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:112–9.
29. Weiss ST, Shore S. Obesity and asthma: directions for research. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:963–8.
30. Van Lieshout RY, MacQueen G, Psychological Factors in AsthmaAllergy, Asthma, and Clinical Immunology 2008; 4 (1):12–28.
31. McElroy SL, Kotwal R, Malhotra S, et al. Are mood disorders and obesity related? A review for the mental health professional. *J Clin Psychiatry* 2004;65:634–51.

32. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, et al. Brain dopamine and obesity. *Lancet* 2001;357:354–7.
33. Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition*. 2001;17(11-12):953-66.
34. Fergusson DM, Woodward LJ, Horwood LJ. Maternal smoking during pregnancy and psychiatric adjustment in late adolescence. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:721–7.
35. Ng SP, Zelikoff JT. Smoking during pregnancy: subsequent effects on offspring immune competence and disease vulnerability in later life. *Reproductive Toxicology* 2007; 23(3):428-37.
36. Wu LT, Anthony JC. Tobacco smoking and depressed mood in late childhood and early adolescence. *Am J Public Health* 1999;89(12):1837–40.
37. Singh SP, Barrett EG, Kalra R, et al. Prenatal cigarette smoke decreases lung cAMP and increases airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:342–7.
38. Elenkov IJ, Webster EL, Torpy DJ, Chrousos GP. Stress, corticotropin-releasing hormone, glucocorticoids, and the immune/inflammatory response: acute and chronic effects. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;876:1–11.
39. Shanks N, Lightman SL. The maternal-neonatal neuro-immune interface: are there long-term implications for inflammatory or stress-related disease? *J Clin Invest*. 2001; 108:1567–73.
40. Barker DJ. A new model for the origins of chronic disease. *Med Health Care Philos* 2001;4:31-5.
41. Morgan WJ, Martinez FD. Risk factors for developing wheezing and asthma in childhood. *Pediatr Clin North Am*. 1992;39(6):1185-203.
42. Leung DY, Spahn JD, Szeffler SJ. Immunologic basis and management of steroid-resistant asthma. *Allergy Asthma Proc* 1999;20:9–14.

43. Bumbacea D, Campbell D, Nguyen L, et al. Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2004;24:122–8.
44. Pariante CM, Miller AH. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiatry*. 2001;49(5):391–404.
45. Brown ES, Varghese FP, McEwen BS. Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? *Biol Psychiatry* 2004;55:1–9.
46. Wong ML, Kling MA, Munson PJ. Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(1):325–30.
47. Pace TW, Hu F, Miller AH. Cytokine effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain Behav Immun*. 2007;21(1):9–19.
48. Watkins LR, Maier SF. Immune regulation of central nervous system functions: from sickness responses to pathological pain. *J Intern Med*. 2005;257:139–55.
49. Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behav Immun*. 2001;15(3):199–226.
50. Doganci A, Eigenbrod T, Krug N. The IL-6R alpha chain controls lung CD4+CD25+ Treg development and function during allergic airway inflammation in vivo. *J Clin Invest*. 2005;115(1):313–25.
51. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996;87:2095–147.
52. Whelan R, Kim C, Chen M. Role and regulation of interleukin-1 molecules in pro-asthmatic sensitised airway smooth muscle. *Eur Respir J*. 2004;24(4):559–67.

53. Johnson VJ, Yucesoy B, Luster MI. Prevention of IL-1 signaling attenuates airway hyperresponsiveness and inflammation in a murine model of toluene diisocyanate-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(4):851–8.
54. Raison CL, Miller AH. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry* 2003;160:1554–65.
55. Kampf C, Relova AJ, Sandler S, Roomans GM. Effects of TNF-alpha, IFN-gamma and IL-beta on normal human bronchial epithelial cells. *Eur Respir J.* 1999;14:84–91.
56. O'Byrne PM. Cytokines or their antagonists for the treatment of asthma. *Chest.* 2006;130:244–50.
57. Fishman AP. Et al. Fishman's pulmonary diseases and disorders. Third edition. USA. McGraw Hill 1997;4(47):727–728.
58. Pavon L, Sandoval LG, Eugenia HM. Th2 cytokine response in major depressive disorder patients before treatment. *J Neuroimmunol.* 2006;172(1–2):156–65.
59. Dozor AJ. Ann NY. The role of oxidative stress in the pathogenesis and treatment of asthma. *Acad Sci.* 2010;1203:133–7.
60. Bowler RP. Oxidative stress in the pathogenesis of asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004;4:116–22.
61. Nadeem A, Raj HG, Chhabra SK. Increased oxidative stress in acute exacerbations of asthma. *J Asthma.* 2005;42:45–50.
62. Monteseirin J, Bonilla I, Camacho J. Elevated secretion of myeloperoxidase by neutrophils from asthmatic patients: the effect of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(4):623–6.

63. Mak JC, Chan-Yeung MM. Reactive oxidant species in asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2006;12(1):7–11.
64. McDaniel JS, Musselman DL, Porter MR. Depression in patients with cancer: diagnosis, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52(2):89–99.
65. Stanciu LA, Djukanovic R. The role of ICAM-1 on T-cells in the pathogenesis of asthma. *Eur Respir J*. 1998;11:949–57.
66. Lesperance F, Frasure SN, Theroux P, Irwin M. The association between major depression and levels of soluble intercellular adhesion molecule 1, interleukin-6, and C-reactive protein in patients with recent acute coronary syndromes. *Am J Psychiatry*. 2004;161:271–7.
67. Empana JP, Sykes DH, Luc G. Contributions of depressive mood and circulating inflammatory markers to coronary heart disease in healthy European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) *Circulation*. 2005;111:2299–2305.
68. Park GY, Christman JW. Involvement of cyclooxygenase-2 and prostaglandins in the molecular pathogenesis of inflammatory lung diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006;290:797–805.
69. Yaksh TL, Dirig DM, Conway CM. The acute antihyperalgesic action of nonsteroidal, anti-inflammatory drugs and release of spinal prostaglandin E2 is mediated by the inhibition of constitutive spinal cyclooxygenase-2 (COX-2) but not COX-1. *J Neurosci*. 2001;21(16):5847–5853.
70. Muller N, Schwarz MJ, Dehning S. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol Psychiatry*. 2006;11:680–4.

71. Rolin S, Masereel B, Dogne JM. Prostanoids as pharmacological targets in COPD and asthma. *Eur J Pharmacol.* 2006;533(1–3):89–100.
72. Calabrese JR, Skwerer RG, Barna B. Depression, immunocompetence, and prostaglandins of the E series. *Psychiatry Res.* 1986;17(1):41–7.
73. Ohishi K, Ueno R, Nishino S. Increased level of salivary prostaglandins in patients with major depression. *Biol Psychiatry.* 1988;23:326–34.
74. Houslay M, Shafer P, Zhang K. Phosphodiesterase-4 as a therapeutic target. *Drug Discov Today.* 2005;10(22):1503–19.
75. Sanz MJ, Cortijo J, Morcillo EJ. PDE4 inhibitors as new anti-inflammatory drugs: effects on cell trafficking and cell adhesion molecules expression. *Pharmacol Ther.* 2005;106(3):269–97.
76. Nakagawa S, Kim JE, Lee R. Regulation of neurogenesis in adult mouse hippocampus by cAMP and the cAMP response element-binding protein. *J Neurosci.* 2002;22(9):3673–82.
77. Ito C, Shen H, Toyota H. Effects of the acute and chronic restraint stresses on the central histaminergic neuron system of Fischer rat. *Neurosci Lett.* 1999;262(2):143–5.
78. Ito C. The role of brain histamine in acute and chronic stresses. *Biomed Pharmacother* 2000;54(5):263–7.
79. Brown R<sub>2</sub>E, Stevens D<sub>2</sub>R, Haas H<sub>2</sub>L. The physiology of brain histamine. *Prog Neurobiol.* 2001;63(6):637-72.
80. Stahl SM. The psychopharmacology of energy and fatigue. *J Clin Psychiatry.* 2002;63:7–8.
81. Huszar E, Vass G, Vizi E. Adenosine in exhaled breath condensate in healthy volunteers and in patients with asthma. *Eur Respir J.* 2002;20(6):1393–8.



82. Forsythe P, McGarvey LP, Heaney LG. Adenosine induces histamine release from human bronchoalveolar lavage mast cells. *Clin Sci (Lond)* 1999;96:349–55.
83. El Yacoubi M, Costentin J, Vaugeois JM. Adenosine A2A receptors and depression. *Neurology*. 2003;61:82–7.
84. Redington AE. Modulation of nitric oxide pathways: therapeutic potential in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Pharmacol*. 2006;533(1–3):263–76.
85. McLeod TM, Lopez-Figueroa AL, Lopez-Figueroa MO. Nitric oxide, stress, and depression. *Psychopharmacol Bull*. 2001;35:24–41.
86. Barns PJ. Chronic Obstructive pulmonary Disease: Effect beyond the lungs. *Plos Med* 2010;7(3):e1000220.doi:10.1371/journal.pmed.1000220.
87. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
88. Stang P, Lydick E, Silberman C et al. The Prevalence of COPD; Using Smoking Rates to Estimate Disease Frequency in the General Population. *Chest* 2000;117:354–359.
89. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006;28:523-32.
90. Raheison C, Girodet P.O. Epidemiology of COPD. Review. *Eur Respir Rev* 2009; 18:114,213–221.
91. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366:1875–1881.

92. 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;370:741-50.
93. World Health Organisation. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). [updated 2011]; Available from <http://www.who.int/respiratory/copd/en>.
94. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:269-80.
95. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Resp J* 2009;33: 1165-1185.
96. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2004;59:574-580.
97. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, et al. Anxiety and Depression in COPD. *Chest* 2008; 134:43-56.
98. Kunik ME, Roundy K, Veazey C, et al. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest* 2005;127:1205–1211.
99. Van Manen JG, Bindels PJ, Dekker FW, et al. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax* 2002;57:412–416.
100. 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.
101. Kunik ME, Braun U, Stanley MA, et al. One session cognitive behavioural therapy for elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Psychol Med*. 2001;31(4):717–723.

102. Mikkelsen RL, Middelboe T, Pisinger C, et al. Anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a review. *Nord J Psychiatry*. 2004;58:65–70.
103. Lacasse Y, Rousseau L, Maltais F. Prevalence of depressive symptoms and depression in patients with severe oxygendependent chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil*. 2001;21:80–86.
104. Gudmundsson G, Gislason T, Janson C, et al. Depression, anxiety and health status after hospitalisation for COPD: a multicentre study in the Nordic countries. *Respir Med*. 2006;100:87–93.
105. Van den Bemt L, Schermer T, Bor H, et al. The risk for depression comorbidity in patients with COPD. *Chest* 2009;135:108-114.
106. 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.
107. Schane R.E, Woodruff P.G, Dinno A. Prevalence and Risk Factors for Depressive Symptoms in Persons with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Gen Intern Med* 23(11):1757–62.
108. Di Marco F, Verga M, Reggente M, et al. Anxiety and depression in COPD patients: the roles of gender and disease severity. *Respir Med*. 2006;100:1767–1774.
109. Barns PJ. The Cytokine Network in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009;41:631–638.
110. Hill K, Geist R, Goldstein R.S et al. Anxiety and depression in end-stage COPD *Eur Respir J* 2008;31:667–677.

111. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression and anxiety in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Age Ageing* 2006;35:457–459.
112. Breslau N, Kilbey M.M, Andreski P. Nicotine Dependence, Major Depression, and Anxiety in Young Adults. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48(12):1069-1074.
113. Polsky D, Doshi JA, Marcus S, et al. Long-term risk for depressive symptoms after a medical diagnosis. *Arch Intern Med* 2005;165:1260-1266.
114. 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;15:1090–1096.
115. Kim HF, Kunik ME, Molinari VA, et al. Functional impairment in COPD patients: the impact of anxiety and depression. *Psychosomatics*. 2000;41:465–471.
116. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly MJ. Prevalence of sub-threshold depression in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18:412–416.
117. Wilson Ian. Depression in the patient with COPD. *International Journal of COPD* 2006;1(1)61-64.
118. Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE. Depression and diabetes: impact of depressive symptoms on adherence, function, and costs. *Arch Intern Med*. 2000;160:3278–3285.
119. Sullivan M, Simon G, Spertus J, et al. Depression-related costs in heart failure care. *Arch Intern Med*. 2002;162:1860–1866.

120. Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, et al. Depression and poor glycaemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care* 2000; 23:934–942.
121. Gudmundsson G, Gislason T, Janson C, et al. Risk factors for rehospitalisation in COPD: role of health status, anxiety and depression. *Eur Respir J.* 2005;26:414–419.
122. Fan VS, Ramsey SD, Giardino ND, et al. Sex, depression, and risk of hospitalization and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 2007;167:2345–2353.
123. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:532–555.
124. United States Preventive Task Force <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/about.htm>.
125. Timotijević I, Paunović V. Instrumenti kliničke procene u psihijatriji. Beograd: Institut za mentalno zdravlje 2003:130–134.
126. Nedić A, Živanović O. Psihijatrija. Univerzitet u Novom Sadu. Medicinski fakultet 2011:242–253.
127. Bio med Central Global depression: [www.sciencedaily.com /releases/ 2011/07/110725202240.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2011/07/110725202240.htm)
128. Lisulov R, Nedić A. Problemi dijagnostike i lečenja depresivnih poremećaja u ustanovama primarne zdravstvene zaštite u AP Vojvodini. Univerzitet u Novom Sadu. Medicinski fakultet 2006:7–57.
129. Miletić V, Marotić V, Milovanović P.M. Depresija i hronične somatske bolesti. *Psihijat.dani* 2009(41);2:55-64.

130. WHO-WMH. Available from [http://www.who.int/mental\\_health/management/depression/definition/en/](http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/).
131. Iacovides A, Siamoili M. Comorbid mental and somatic disorders: an epidemiological perspective. *Curr Opin Psychiatry* 2008;21(4):417-21.
132. Consoli SM. Depression and associated organic pathologies, a still underestimated comorbidity. Result of a dialogue study, *Press Med* 2003;32(1):10-21.
133. Goodwin GM, Phil D. Depression and associated physical diseases and symptoms. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2006;8:259–265.
134. Steer RA, Ball R, Ranieri WF, Beck AT. Dimensions of the Beck Depression Inventory-II in Clinically Depressed Outpatients. *Journal of Clinical Psychology* 1999; 55(1):117–128.
135. Starčević CN. Emocionalna regulacija i emocionalni poremećaji. Doktorska disertacija. Filozofski fakultet: Univerzitet u Novom Sadu, 2010.
136. Ryu YJ, Chun EM, Lee JH. Prevalence of depression and anxiety in outpatients with chronic airway lung disease. *The Korean Journal of Internal Medicine* 2010; 25(1): 51-57.
137. Crockett A.J, Cranston J.M, Moss J.R. The impact of anxiety, depression and living alone in chronic obstructive pulmonary disease. *Qual Life Res* 2002;11:309-316.
138. Dahlen, I, Janson C. Anxiety and depression are related to the outcome of emergency treatment in patients with obstructive pulmonary disease. *Chest* 2002;122:1633–1637.
139. Stage K.B, Middelboe T, Pisinger C. Depression and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Impact on survival *Acta Psychiat Scand* 2005; 11:320–323.

140. Zielinski T.A, Brown S.E, Nejtek V.A. Depression in asthma: Prevalence and clinical implications. *J Clin Psychiatry* 2000;2:153-157.
141. Moussas G. Tselebis A, Karkanias A. A comparative study of anxiety and depression in patients with bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis in a general hospital of chest disease. *Annals of General Psychiatry* 2008;7:7.
142. Krommydas GC, Gourgoulisanis KI et al. Depression and pulmonary function in outpatients with asthma. *Respir Med.*2004;98(3):220-4.
143. Norwood R.J. A review of etiologies of depression in COPD *International Journal of COPD* 2007;2(4) 485–491.
144. American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force. Standards for the diagnosis and Management of patients with COPD. 2004 [updated 2005 September]. Available from: <http://www.thoracic.org/go/copd>.
145. NICE guideline: Chronic obstructive pulmonary diseases [updates 2010]. Available from: <http://www.guidance.nice.org.uk/cg>.
146. Glassman AH, Helzer JE, Covey LS, Cottler LB, Stetner F, Tipp JE, Johnson J. Smoking, smoking cessation, and major depression. *JAMA*1990;264:1546–9.
147. Dierker L.C, Avenevoli S, Stolar M. Smoking and Depression: An Examination of Mechanisms of Comorbidity. *Am J Psychiatry* 2002; 159:947–953.
148. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK: Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. *JAMA* 1990; 264:2511–2518.

149. Chavannesa NH, Huibersc MJH, Schermerb TRJ. Associations of depressive symptoms with gender, body mass index and dyspnea in primary care COPD patients *Family Practice* 2005; 22: 604–607.
150. Garcia-Aymerich J, Farrero E, Felez MA. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003; 58: 100–105.
151. Emerman CL, Cydulka RK. Factors associated with relapse after emergency department treatment for acute asthma. *Ann Emerg Med* 1995; 26(1):6–11.
152. Xu W, Collet J.P, Shapir S. Independent Effect of Depression and Anxiety on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations and Hospitalizations *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 913–920.
153. Kil SY, Oh WO, Koo BJ. Relationship between depression and health-related quality of life in older Korean patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Clinical Nursing* 2010;19:1307-1314.
154. Di Marco F, Verga M, Santus P. Close correlation between anxiety, depression and asthma control. *Respiratory Medicine* 2010;104(1): 22-28.
155. Ng T.P, Niti M, Tan W.C. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2007;167:60-67.
156. Cooper C.L, Parry G.D, Saul C. Anxiety and panic fear in adults with asthma: prevalence in primary care. *BMC Family Practice* 2007;8:62.
157. Valenca A.M, Falcao R, Freire R.C. The relationship between the severity of asthma and comorbidities with anxiety and depressive disorders. *Rev Bras Psiquiatr* 2006;28(3):206-208.



158. Bateman ED, Bousquet HA, Bousquet J et al. Can guideline defined Asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:836–844.
159. Vieira AA, Santoro IL, Dracoulakis S. et al. Anxiety and depression in asthma patients: impact on asthma control. *J Bras Pneumol.* 2011;37(1):13-18.
160. Goodwin RD, Eaton WW. Asthma and the risk of panic attacks among adults in the community. *Psychol Med.* 2003 Jul;33(5):879-85.
161. Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol.*2000;106(5):201-205.
162. Schneider C, Jick SS, Bothner U. et al. COPD and the Risk of Depression. *CHEST* 2010; 137(2):341–347.
163. Dowson C, Laing R, Barraclough R. et al. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *N Z Med J.* 2001;114(1141):447-9.

## 8. PRILOZI

Prilog 1. Bekova skala za procenu depresivnosti

1.	Nisam tužan/na	0
	Tužan/na sam veći deo vremena	1
	Tužan/na sam sve vreme	2
	Toliko sam tužan/na ili nesrećan/na da to ne mogu da podnesem	3
2.	Nisam obeshrabren/na u odnosu na budućnost	0
	Obeshrabren/na sam u odnosu na budućnost	1
	Osećam da nemam čemu da se nadam	2
	Osećam da je moja budućnost beznadežna i da stvari ne mogu da se poprave	3
3.	Ne osećam se promašeno	0
	Osećam da promašio/la više nego prosečan čovek	1
	Kada razmišljam o svom životu sve što vidim mnoštvo je promašaja	2
	Osećam da sam potpuno promašen čovek	3
4	Osećam zadovoljstvo u svemu kao ranije	0
	Ne uživam više u stvarima kao ranije	1
	Više nema pravog zadovoljstva ni u čemu	2
	Osećam nezadovoljstvo i dosadu u svemu	3
5.	Ne osećam neku posebnu krivicu	0
	Osećam krivicu dosta često	1
	Uglavnom se osećam krivim/om	2
	Osećam krivicu stalno	3
6.	Nemam osećaj da sam kažnjen/na	0
	Osećam da ću možda biti kažnjen/a	1
	Očekujem da budem kažnjen/a	2
	Osećam da sam kažnjen/a	3
7.	Ne osećam da sam razočaran/a samim/om sobom	0
	Razočaran/a sam samim/om sobom	1
	Zgađen/a sam nad sobom	2
	Mrzim samom/u sebe	3
8.	Ne osećam da sam gori/a od drugih	0
	Kritičan/a sam u odnosu na svoje slabosti i greške	1
	Stalno krivim sebe zbog svojih grešaka	2
	Krivim sebe zbog svega lošeg što se dogodi	3
9.	Ne razmišljam da se ubijem	0
	Razmišljam o samoubistvu, ali to ne bih učinio/la	1
	Voleo/la bih da se ubijem	2
	Ubio/la bih se kada bih imao/la priliku	3

10.	Ne plačem češće nego obično	0
	Plačem više nego ranije	1
	Stalno plačem	2
	Ranije sam mogao/la da plačem, ali sada više ne mogu iako osećam potrebu	3
11.	Ne osećam da sam razdražljiviji/ja nego obično	0
	Razdražljiv/a sam i uznemirim se lakše nego pre	1
	Neprekidno sam razdražen/a	2
	Više me uopšte ne iritiraju stvari koje bi me ranije iritirale	3
12.	Nisam izgubio/la interesovanje za druge ljude	0
	Manje se interesujem za druge ljude nego ranije	1
	Uglavnom sam izgubio/la interesovanje za druge ljude	2
	Potpuno sam izgubio/la interesovanje za druge ljude	3
13.	U stanju sam da donosim odluke kao i ranije	0
	Odlazem donošenje odluka češće nego ranije	1
	Imam većih poteškoća u donošenju odluka nego ranije	2
	Uopšte više nisam u stanju da donosim odluke	3
14.	Ne osećam da izgledam lošije nego pre	0
	Zabrinut/a sam da izgledam staro ili neprivlačno	1
	Osećam stalne promene u svom spoljašnjem izgledu koje me čine neprivlačnim/om	2
	Verujem da sam ružan/a	3
15.	Mogu da radim dobro kao i ranije	0
	Moram da uložim poseban napor da bih nešto započeo/la	1
	Moram da uložim veoma mnogo napora da bih bilo šta uradio/la	2
	Uopšte nisam u stanju da radim	3
16.	Spavam dobro kao i obično	0
	Ne spavam više tako dobro	1
	Budim se sat-dva ranije nego obično i teško mi je da ponovo zaspim	2
	Budim se nekoliko sati ranije nego obično i više nisam u stanju da zaspim	3
17.	Ne zamaram se više nego obično	0
	Lakše se zamaram nego ranije	1
	Zamara me gotovo sve što radim	2
	Suviše sam umoran/a da bih bilo šta radio/la	3
18.	Apetit mi nije slabiji nego obično	0
	Apetit mi više nije tako dobar kao pre	1
	Imam vrlo slab apetit	2
	Uopšte više nemam apetit	3
19.	U poslednje vreme nisam izgubio/la na težini	0
	Izgubio/la sam više od 2,5 kg	1
	Izgubio/la sam više od 5 kg	2
	Izgubio/la sam više od 7,5 kg	3

<b>20.</b>	Ne brinem o svom zdravlju više nego obično	0
	Zabrinjavaju me telesni simptomi kao što su razni bolovi, loše varenje, zatvor	1
	Veoma me brine moje fizičko stanje tako da mi je teško da mislim o drugim stvarima	2
	Toliko me brine moje fizičko stanje da ni o čemu drugom ne razmišljam	3
<b>21.</b>	Nisam primetio/la da se u poslednje vreme manje interesujem za seks	0
	Manje sam zainteresovan/a za seks nego pre	1
	Mnogo manje se unteresujem za seks	2
	Potpuno sam izgubio/la interesovanje za seks	3
	<b>Ukupan zbir</b>	

## 9. SKRAĆENICE

GINA (Global strategy for asthma management and prevention)–Globalna strategija za lečenje i prevenciju astme

SAD–Sjedinjene američke države

SZO–Svetska zdravstvena organizacija

T-Ly (T lymphocyte)–T limfocit

Ig-E (Immunoglobulin E)–Imunoglobulin E

PGD-2 (Prostaglandin E)–Prostaglandin E

IL-4 (Interleukin 4)–Interleukin 4

IL-5 (Interleukin 5)–Interleukin 5

IL-13 (Interleukin 13)–Interleukin 13

B-Ly (B lymphocyte)–B limfocit

VEGF (Vascular endothelial growth factor)–Vaskularno endotelni faktor rasta

FEV<sub>1</sub> (Forced expiratory volume in 1 second)–Forsirani ekspiratorni volumen u 1 sekundi

FVC (Forced vital capacity)–Forsirani vitalni kapacitet

PEF (Peak expiratory flow)–Vršni ekspirijumski protok

sIg-E (serum specific Ig-E)–Serumski specifični Imunoglobulin E

GERB–Gastro-ezofagealna-refluksna bolest

OSA–Opstruktivna sleep apnea

ISAAC (International study of asthma and allergies in childhood)–Internacionalna studija o astmi i alergijama kod dece

BMI (Body mass index)–Indeks telesne mase

TNF- $\alpha$  (Tumour necrosis factor  $\alpha$ )–Tumor nekrozis factor  $\alpha$

IL-6 (Interleukin 6)–Interleukin 6

HPA (Hypothalamic pituitary adrenal axis)–Hipotalamo-hipofizna osovina

cAMP (Cyclic adenosine monophosphate)–Ciklični adenozinmonofosfat

PDE-4 (Phosphodiesterase 4)–Fosfodiesteraza 4

GC (Glucocorticoids)–Glikokortikoidi

Th 2 (T helper lymphocytes type 2)–T helper limfociti tip 2

CRH (Corticotropin-releasing hormone)–Kortikotropin oslobađajući hormone

CSF (Cerebrospinal fluid)–Cerebrospinalna tečnost

CNS (Central nervous system)–Centralni nervni system

Th-1 (T helper lymphocytes type 1)–T helper limfociti tip 1

IL-1 $\beta$  (Interleukin 1 $\beta$ )–Interleukin 1 $\beta$

PGE-2 (Prostaglandin E2)–Prostaglandin E2

HOBP–Hronična opstruktivna bolest pluća

BOLD (Burden of Obstructive lung disease)–Teret hronične opstruktivne bolesti pluća

GOLD (Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease)–Globalna strategija za dijagnozu, lečenje i prevenciju hronične opstruktivne bolesti pluća

CD8 T<sub>Ly</sub> (cytotoxic T lymphocyte)–Citotoksični T limfociti

INF- $\gamma$  (Interferone gamma)–Interferon gama

MMP 6 (Matrix metalloproteinase 6)–Matriks metaloproteinaze 6

MMP 9 (Matrix metalloproteinase 9)–Matriks metaloproteinaze 9

CRP–C reaktivni protein

DOT–Dugotrajna oksigenoterapija

BDI (Beck depression inventory)–Bekov upitnik za depresiju

HRSD (Hamilton rating scale for depression)–Hamiltonova skala za procenu depresije

WHO (World health organization)–Svetska zdravstvena organizacija

WMH (World mental health organization)–Svetska organizacija mentalnog zdravlja

MKB-10–Međunarodna klasifikacija bolesti 10 revizija

CES-D scale (*Centers for Epidemiologic Studies Depression scale*)–Skala za depresiju centra za epidemiološke studije