



УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
MEDICINSKI FAKULTET
НАЗИВ СТУДИЈСКОГ ПРОГРАМА

Фолна киселина у терапији депресивног поремећаја

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ментор: Проф. др Весна Иветић

Кандидат: др Весна Васић

Нови Сад, 2014. године

образац 5а**УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
НАЗИВ ФАКУЛТЕТА Medicinski Fakultet****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	Vesna Vasić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Vesna Ivetić, redovni profesor
Naslov rada: NR	Folna kiselina u terapiji depresivnog poremećaja
Jezik publikacije: JP	Srpski, latinica
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	R Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Novi Sad, Vojvodina
Godina: GO	2014.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja / stranica / slika / grafikona / referenci / priloga)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Psihijatrija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Depresija; Folna kiselina + terapijska primena; Deficijencija folne kiseline; Polni faktori;
UDK	616.89-008.454-085:577.164.1
Čuva se: ČU	Biblioteka medicinskog fakulteta, Hajduk Veljkova 3, Novi sad
Važna napomena: VN	Nema

<p>Izvod: IZ</p>	<p>Cilj ovog istraživanja je bio da se utvrdi nivo folne kiseline u serumu (fiziološka vrednost je od 16,31 do 34,88 nmol/l) i proceni težina kliničke slike instrumentima kliničke procene (HAMD 17 i 21, MADRS i CGI skala) u populaciji bolnički lečenih pacijenata, koji boluju od teške depresivne epizode, ili rekurentnog depresivnog poremećaja, i njihov odgovor na inicijalnu antidepresivnu terapiju sprovedenu prema smernicama nacionalnog vodiča. Odgovor na antidepresivnu terapiju je određivan nakon četiri i osam nedelja lečenja u odnosu na nivo folne kiseline i prema nadoknadi folne kiseline u dozi od 15 mg dnevno (kod pacijenata koji nisu adekvatno odreagovali na terapiju). Smatrano je da je antidepresivni odgovor adekvatan ukoliko je utvrđena redukcija skora na HAMD (17, 21) i MADRS za 50%. Istraživanje je obuhvatilo 102 pacijenata (69 osoba ženskog pola i 33 osobe muškog pola) starosti između 18 i 70 godina života. Utvrđeno je da je snižen nivo folne kiseline u krvi imalo 41,2% pacijenata. χ^2 testom je ustanovljeno da postoje značajne razlike nivoa folne kiseline u krvi u odnosu na pol. Snižen nivo folne kiseline je zastupljeniji kod osoba muškog pola. Pacijenati sa sniženim nivoom folne kiseline su imali inicijalno značajno više skorove na skalama kliničke procene i izostanak adekvatnog terapijskog odgovora u četvrtoj nedelji lečenja. U osmoj nedelji lečenja se ta razlika u terapijskom odgovoru izgubila. Utvrđena je statistički značajna razlika u skorovima na HAMD (17) i MADRS u tri merenja u zavisnosti od nivoa folne kiseline i nadoknade uz upotrebu višesmerne mešovite analize varijanse (ANOVA). Utvrđeno je da postoji značajan glavni efekat merenja (skorovi se značajno razlikuju od merenja do merenja), i značajan efekat interakcije merenja i nadoknade.</p>
<p>Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP</p>	<p>22.05.2012.</p>
<p>Datum odbrane: DO</p>	

<p>Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO</p>	<p>predsednik: Prof dr sci med Aleksandra Nedić, vanredni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu</p> <p>Član.Prof. dr sci med Svetlana Drezgić –Vukić, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu</p> <p>Član:Prof. dr sci med Branislava Soldatović – Stajić, vanredni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu</p> <p>Član:Prof. dr sci med Olga Živanović vanredni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu</p> <p>Član.Prof. dr Zdenka Novović, vanredni profesor, Filozofski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu</p>
---	--

University of Novi Sad
ACIMSI
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD Thesis
Author: AU	Vesna Vasić
Mentor: MN	Proffesor Vesna Ivetić, PhD
Title: TI	Folic acid and treatment of depression
Language of text: LT	Serbian /Latin
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Novi Sad, Vojvodina
Publication year: PY	2014
Publisher: PU	Authors reprint
Publication place: PP	Medical faculty, Hajduk Veljkova 3

Physical description: PD	(number of chapters 8/pages 130/scheme 4/graphs 19/tables 9/references 103/
Scientific field SF	Medical

Scientific discipline SD	Psychiatry
Subject, Key words SKW	Depression; Folic Acid + therapeutic use; Folic Acid Deficiency; Sex Factors; Antidepressive Agents
UC	616.89-008.454-085:577.164.1
Holding data: HD	Library of Medical Faculty, Hajduk Veljkova 3 Novi Sad
Note: N	none
Abstract: AB	<p>The aim of this paper is to establish the levels of folic acid in serum (physiological values is from 16.31 to 34.88 nmol/l) and the assessment of seriousness of clinical picture by clinical assessment instruments (HAMD 17 and 21, MADRS and CGI scales) in the population of hospitalized patients suffering from severe depressive episodes, or recurrent depressive disorder, and their response to the initial anti-depressant therapy administered according to national guidelines. The response to anti-depressant therapy was determined after four or eight weeks of treatment in relation to the levels of folic acid and according to recuperation of folic acid in the dose of 15 mg daily (in patients who did not react adequately to the therapy). It was believed that the anti-depressive response was satisfying in case of the established score reduction on HAMD (17, 21) and MADRS for 50%. The research encircled 102 patients (69 of whom female patients and 33 males) aged between 18 and 70. A reduced level of folic acid in blood was found in 41.2% of the patients. By χ^2 test determined that there were significant differences in the levels of folic acid in relation to the patient gender. A reduced level was more found in male patients. The patients with reduced levels of folic acid had initially significantly higher scores on clinical assessment scales and the lack of an adequate therapeutic response in the fourth week of the treatment. In the eighth week of the treatment that difference vanished in therapeutic response. A statistically significant difference was determined on HAMD (17) and MADRS during three measurements depending on the levels of folic acid and its recuperation by using a multiway diverse analysis of variance (ANOVA). It was determined that there is a significant central effect of measurements (scores significantly differ from measurement to measurement), as well as an effect of interaction of measurements and the recuperation.</p>

Accepted on Scientific Board on: AS	05.22.2012
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president: Aleksandra Nedić, Phd, professor, University of Novi Sad member: Svetlana Drezgić –Vukić, Phd, professor, University of Novi Sad member: Branislava Soldatović –Stajić, Phd , professor, University of Novi Sad member: Olga Živanović, Phd, professor, University of Novi Sad member: Zdenka Novović, Phd, professor University of Novi Sad

SADRŽAJ

1	UVOD	14
1.1	Značaj depresivnog poremećaja.....	14
1.2	ETIOLOGIJA DEPRESIVNOG POREMEĆAJA.....	16
	Klinička fenomenologija depresivnog poremećaja	16
	BIOLOŠKA OSNOVA EMOCINALNIH PROCESA.....	17
	MONOAMINSKA TEORIJA NASTANKA DEPRESIJE.....	18
1.2.1.4	Serotonergički neuron.....	22
	Klasični antidepresivi i monoaminska hipoteza.....	24
	Neurotransmitterska receptorska hipoteza	25
	Monoaminska hipoteza ekspresije gena	25
1.3	Stres i eksperimentalni model depresije	27
1.4	TRAUMA ILI ZLOSTAVLJANJE U RANOJ ŽIVOTNOJ DOBI.....	28
1.5	Šta je depresivni poremećaj	28
1.6	PROCENA TEŽINE I LEČENJE DEPRESIVNOG POREMEĆAJA	33
	Skale procene težine depresivnog poremećaja.....	33
1.7	FARMAKOTERAPIJA DEPRESIJA KOD ODRASLIH.....	35
1.8	Tok i ishod depresivnog poremećaja.....	36
1.9	Obrazloženje o potrebama istraživanja:.....	37
	Folna kiselina	37
2	CILJ ISTRAŽIVANJA	41
2.1	Cilj istraživanja je bio da se:.....	41
2.2	HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA:	42
3	METODOLOGIJA.....	42
3.1	Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka:.....	42
3.2	Faktor uključivanja u istraživanje bili su :	44
3.3	Faktor za isključivanja iz istraživanja su bili:.....	44
3.4	ODREĐIVANJE FOLNE KISELINE U KRVI.....	44

KRATAK PRINCIP METODE	44
KALIBRACIJA.....	45
KONTROLNI SERUMI.....	46
3.5 Osnovne metode statističke obrade podataka	46
4 Rezultati.....	47
4.1 DESKRIPTIVNA STATISTIKA ZA CEO UZORAK	47
Frekvencije.....	47
stručna sprema.....	48
Zaposlenje	50
bračno stanje.....	51
Godine života.....	54
broj dece.....	55
broj članova domaćinstva.....	56
količina novca po članu porodice	57
nivo folne kiseline u krvi.....	57
4.2 DESKRIPTIVNA STATISTIKA PO GRUPAMA - NIVO FOLNE KISELINE	59
4.3 nivo folne kiseline u krvi * terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD17).....	60
4.4 nivo folne kiseline u krvi * terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD17).....	61
pol * nivo folne kiseline u krvi	67
stručna sprema * nivo folne kiseline u krvi	69
zaposlenje * nivo folne kiseline u krvi	70
4.5 Broj depresivnih epizoda uključujući i aktuelnu * nivo folne kiseline u krvi.....	73
4.6 nadoknada folne kiseline * nivo folne kiseline u krvi.....	75
godine života	76
broj dece.....	78
godine života kada se pojavila prva depresivna epizoda	80
vreme u mesecima od prethodne depresivne epizode.....	82
trajanje aktualne epizode (nedelje).....	84

4.7	DESKRIPTIVNA STATISTIKA PO GRUPAMA - TERAPIJSKI ODGOVOR.....	86
	Tabele kontingencije	86
4.8	pol * terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD17).....	87
	pol * terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD17).....	89
4.9	stručna sprema * terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD17).....	93
4.10	stručna sprema * terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD17).....	95
	Neparametrijski testovi	97
	Tabele kontingencije	99
	Komorbidne bolesti	103
	Neparametrijski testovi	103
	Mann-Whitney test	103
	Multiple Response (višestruki odgovori).....	105
	T-Test.....	116
4.11	RAZLIKE MEĐU GRUPAMA NFK I NADOKNADA - TERAPIJSKI ODGOVOR.....	120
4.12	nivo folne kiseline u krvi * terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD17).....	120
	nivo folne kiseline u krvi * terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21).....	122
	nivo folne kiseline i nadoknada * terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD17).....	123
	nivo folne kiseline i nadoknada * terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD21).....	126
	Višesmerna mešovita ANOVA – promene skora na HAMD u zavisnosti od NFK i nadoknade	128
	merenje * nadoknada folne kiseline	131
4.13	Višesmerna mešovita ANOVA – promene skora na MADRS u zavisnosti od NFK i nadoknade.....	131
	dijagrami profila	135
	merenje * nadoknada folne kiseline * nivo folne kiseline u krvi.....	136
	merenje * nivo folne kiseline u krvi * nadoknada folne kiseline.....	137
4.14	Prediktori: faktori HAMD – Terapijski odgovor u VIII nedelji	144
4.15	Prediktori:RAZNI - Terapijski odgovor u IV nedelji	166
4.16	Prediktori:RAZNI - Terapijski odgovor u IV nedelji	173

	nivo folne kiseline u krvi * remisija (CGI VIII nedelja)	181
5	Diskusija:.....	186
6	Закључци	Error! Bookmark not defined.
7	LITERATURA:.....	205

1 UVOD

1.1 Značaj depresivnog poremećaja

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 1990. godine depresija je četvrti najčešći uzrok „godina života izmenjenih zbog invalidnosti“, a procenjuje se da će do 2020. godine biti na drugom mestu (1). Povećana učestalost depresivnih poremećaja u narednim dekadama očekuje se zbog sledećih činilaca: 1) produžava se životni vek, a samim tim i broj telesnih oboljenja, koja su često praćena depresivnim poremećajima; 2) veća je učestalost jatrogeno izazvanih depresija; 3) kontinuirano se povećava nivo stresa i u razvijenim, a naročito u zemljama u razvoju kakva je i naša, a ubrzane promene savremenog doba donose promene u porodicama i zajednicama, čime slabi socijalna podrška (3,4).

Depresivni poremećaji (depresije) se smatraju jednim od najvećih zdravstvenih problema od javnog značaja zbog:

1. visoke prevalencije (depresija je najčešći mentalni poremećaj u opštoj populaciji);
2. težine posledica - u najvećem broju slučajeva (67%) su rekurentne ili hroničnog toka (1);
3. značajnog narušavanja kvaliteta života; relativno čestog završavanja suicidom (10% do 15% depresivnih osoba) (2);
4. ne retkog udruženog javljanja sa drugim mentalnim poremećajima i telesnim bolestima povećavaju tako ukupni morbiditet i mortalitet.

Podaci o prevalenciji za depresivne poremećaje različiti su u različitim studijama i zemljama. Procenjuje se da se prevalencija kreće između 4% i 10% za depresivnu epizodu, između 2,5% i 5% za distimiju (5) i u opštoj populaciji između 3,1% i 10,1% (medijana 6,9%) (6).

Point-prevalencija za depresivnu epizodu među adolescentima (16 do 17 godina) u Velikoj Britaniji je 2,6%, ali ako se uključe i subsindromalne depresije ovaj procenat dramatično raste na 11,4% (7).

Podaci iz istraživanja konstantno ukazuju da je depresija 1,5 do 2 puta češća kod osoba ženskog pola i ovaj podatak je prilično stabilan za period života između 18. i 64. godine (5). Mnogi socioekonomski faktori značajno utiču na stopu prevalencije, a u istraživanjima se najčešće pominju: nezaposlenost, siromaštvo (pripadnost nižoj socioekonomskoj klasi), niža formalna edukacija i kvalifikacija, lošiji uslovi života kao i život u urbanim sredinama (7). Ovi podaci od velikog su značaja i za našu sredinu.

Niz prospektivnih studija pokazuje da oko polovina svetske populacije (možda čak i većina) može očekivati jednu ili više depresivnih epizoda u toku života (4, 8). Procenjuje se da je depresija u Evropi nedovoljno lečena, a različiti načini tretmana nedovoljno korišćeni (9). Istraživanja iz naše zemlje upućuju da je depresija najčešće neprepoznata, a samim tim i nelečena, ili pak neadekvatno lečena što ima visoku socijalnu i ekonomsku cenu (1).

Skoro 2/3 svih suicida izvršavaju depresivne osobe (10). Depresija povećava rizik od suicida, u poređenju sa opštom populacijom četiri puta, a čak 20 puta ako se radi o osobama sa teškim oblicima depresije (11). Psihoteične depresivne epizode najčešće su indikator suicidalnog rizika, što zahteva dodatno brižljivo planiranje tretmana.

Faktorima rizika za suicid kod depresivnih osoba smatraju se:

1. prisustvo sledećih simptoma u kliničkoj slici: anksioznosti, agitacije i paničnih napada; perzistentna insomnija; anhedonija i loša koncentracija; osećanja bespomoćnosti i beznadežnosti; impulsivnost;
2. zloupotreba psihoaktivnih supstanci;
3. muški pol starosti između 20 i 30 godina i kod starijih od 50 godina;
4. ženski pol između 40 i 60 godina;
5. samci;
6. starija životno doba;
7. prethodni suicidalni pokušaji;
8. porodična istorija suicidalnog ponašanja (12).

Depresivni poremećaji imaju veći uticaj na opšte zdravstveno stanje nego neke telesne bolesti, npr: angina pectoris, artritis, astma i dijabetes. Pored toga, depresija udružena sa hroničnim telesnim bolestima pogoršava zdravlje više nego kada se telesna bolest javi sama ili u kombinaciji sa drugom telesnom bolešću (13).

Uprkos velikoj učestalosti, depresija u 50% slučajeva nije prepoznata. Često je ne prepoznaju osobe koje od nje boluju kao ni njihova najbliža okolina, što se povezuje s neupućenošću, neznanjem i strahom, odnosno stigmom koju stvara društvo i bliža okolina u vezi s duševnim bolestima (9).

Depresija uzrokuje značajne porodične, bračne, profesionalne i socijalne poteškoće obolelima, uzrokuje radnu i socijalnu disfunkcionalnost, te uz spomenute patnje bolesnika predstavlja ozbiljno finansijsko opterećenje za društvo (14).

1.2 ETIOLOGIJA DEPRESIVNOG POREMEĆAJA

Klinička fenomenologija depresivnog poremećaja

Znaci, simptomi, i subjektivna iskustva povezana s depresijom odavno upućuju na postojanje disfunkcionalnosti centralnog nervnog sistema u depresiji. Izmena funkcija kortikalnog nivoa ispoljava se kod depresije višestrukim poremećajima u obradi informacija. Većina depresivnih ljudi automatski tumače iskustva s negativnim predznakom, a njihovo angažovanje podataka iz memoriji je negativno kolorisano (15). U težim oblicima depresije, razumevanje i sposobnost rešavanja problema su ugroženi i lošom koncentracijom i smanjenom sposobnošću korišćenja apstraktnog mišljenja. Virtuelni monolog negativnih misli i slika izgleda kao da se dešava automatski i za razliku od normalne tuge, podrška ima malo blagotvornog učinka. U ekstremnim slučajevima, iluzije ili halucinacije, depresivno obojene, grubo narušavaju doživljavanje realnosti. Ove promene u funkcionisanju ukazuju da je u disfunkciju uključen prefrontalni korteks (PFC), hipokampus, i druge limbičke strukture (16). Drugi biološki temelji koji karakterišu depresije uključuju smanjenje interesovanja i gubitak reaktivnosti raspoloženja: spontanosti, ciljno usmerena aktivnost opada, a događaji koji bi trebalo da poboljšaju raspoloženje imaju mali ili nikakav učinak. Istaknuto korelat gubitku interesovanja je i smanjenje aktivnosti koje donose zadovoljstvo. Apetit i libido su smanjeni. Anhedonija i smanjenje oblika ponašanja koja rezultiraju zadovoljstvom su u vezi disfunkcije nervnih kola uključenih u očekivanje i doživljavanje nagrade. Smatra se da ova disfunkcionalna nervna kola uključuju talamus, hipotalamus, nucleus accumbens i PFC.

Promene u inicijaciji izražavanja i spontanosti pokreta su česti u teškoj depresiji. Smanjenje animacije, ili psihomotorne retardacije, ponekad su praćeni ekstremnom uznemirenošću ili agitacijom. Anhedonija i psihomotorni poremećaji ukazuju na disfunkciju u subkortikalnim strukturama kao što su talamus, bazalne ganglije i striatum (17).

Gotovo svi depresivni ljudi prijavljuju umor i nesposobnost da se osele odmornim nakon spavanja, nezavisno od toga da li imaju nesanicu ili spavaju previše. Nesanica, osobito nakon 50-te godine života, uključuje više specifičnih poremećaja spavanja, kao što su poteškoće održavanja spavanja i rano jutarnje buđenje. Takva terminalna nesanica je, pak, povezana s dnevnom varijacijom raspoloženja, u kojem je jutro najgore doba dana. Poremećaji cirkadijurnih ritmova su u vezi aktivnosti hipotalamusa, talamusa i određenih regija moždanog stabla (18).

Koagregacija ili (makar nesavršeno) grupisanje navedenih simptoma i znakova čini osnovu

za nekoliko klasičnih podtipova depresije. Na primer, anhedonija, gubitak raspoloženja, i psihomotorni poremećaji su obično povezani sa gubitkom telesne težine, nesanicom, i dnevnom ritmom pogoršanja simptoma, ili kombinacije ovih. Ova kombinacija simptoma čini osnovu sindroma melanholije (takođe poznata kao unipolarna, biološka, psihotična, ili endogena depresija). Obzirom da se depresije često javljaju bez provokacija značajnog životnog događa pretpostavlja se da imaju internu (tj. neurobiološku) etiologiju. Činjenica da se takve depresije često javljaju spontano i da dobro reaguje na terapiju elektrošokovima (ECT) dodatno doprinose mišljenju da se radi o bazičnoj biološkoj disfunkciji. Stabilna priroda ovog sindroma tokom vremena se ogleda i u i danas prisutnoj upotrebi drevnog grčkog izraza melanholija, mada je odavno jasno da crna žuč nije etiološki činilac (17)! Za razliku od melanholije, depresija koja se viđa u mladom odraslom dobu je češće neraskidivo vezana sa međuljudskim problemima i drugim psihosocijalnim poteškoćama. Izrazi nonendogena i reaktivna su korišćeni u vezi sa zapažanjem da su mlađi depresivni ljudi skloni da reaguju u stresnim životnim događajima. Udruženost pojave depresije u ranoj životnoj dobi sa patološkom anksioznošću dodatno je učvrstilo stav da mlađi depresivni bolesnici imaju neurotični poremećaj.

Pojava depresije u ranoj životnoj dobi može, narušiti razvoj ličnosti, ograničiti nečiji adaptibilni kapacitet. Unutar relativno široko grupisane non endoge depresije je podgrupa koju karakteriše obrnuta neurovegetativna simptomatologija, odnosno, povećan apetit, dobijanje na težini i hipersomnija. Kako su pacijenti lečeni u bolnici retko imali takve simptome, to je i prezentacija takve simptomatologije smatrana atipičnom. Međutim, kako je fokus kliničkih istraživanja usmeren ka ambulantnim pacijentima i kako se kontakt s pacijentima u mlađem životnom dobu i sa blažim kliničkim ispoljavanjima depresije povećavao tako je atipična depresija postajala uobičajenija. Ipak, pacijenti sa atipičnom simptomatologijom su slabije reagovali na ECT i TCA u nego na primenu inhibitora monoaminooksidaze (IMAO) (19).

BIOLOŠKA OSNOVA EMOCINALNIH PROCESA

Moderna neuronauka o afektivnim poremećajima ističe važnost četiri regije mozga u regulaciji normalnih emocija: PFC, prednji cingulum, hipokampus i amigdale (20). PFC se posmatra kao strukturu koja određuje ciljeve i usmerava na inicijaciju odgovarajućih aktivnosti za ostvarenje tih ciljeva. Takve aktivnosti su posebno važne kada postoji više međusobno kontradiktornih oblika u ponašanju za postizanje ciljeva. Postoje dokazi o

podeli među hemisferama za neke specijalizovane funkcije u PFC. Na primer, aktivacija regija PFC leve hemisfere je više uključena u ciljno usmereno ili aktivno ponašanje, dok su regije desne PFC odgovorne za oblike izbegavanja i inhibicije aktivne potrage. U subregijama u PFC se odvija inicijacija oblika ponašanja koji se odnose na doživljavanje nagrade i kazne.

Prednji korteks cingulusa (ACC) služi kao region integracije pažnje i emocionalnih inputa. Identifikovane su dve podstrukture u ovom regionu: afektivna (u rostralno-ventralnim regijama ACC) i kognitivna (dorzalni ACC). Ove podstrukture imaju opsežne veze s drugim limbičkim područjima, a druga je u interakciju više s PFC i kortikalnih područja. Čini se da aktivacija ACC olakšava potpunu kontrolu emocionalnog razdraženja, naročito kada je ostvarenje cilja osujećeno, ili kada se jave novi problemi (21).

Hipokampus je najjasnije uključen u različite oblike učenja i pamćenja, uključujući i uslovljavanje strahom, kao i inhibitornu regulaciju aktivnosti hipotalamus-hipofiza - adrenalne (HPA) osovine. Emocionalno ili kontekstualno učenje uključuje direktnu vezu između hipokampusa i amigdala. Uz to se danas smatra da su amigdale presudna relejna stanica za obradu novih stimulusa emotivnog značaja i da učestvuju u koordinisanju ili organizovanju kortikalnog odgovora (22).

MONOAMINSKA TEORIJA NASTANKA DEPRESIJE

Hipoteza da depresija nastaje zbog nedostatka monoaminskih neurotransmitera, naročito norepinefrina (NE) i serotonina (5-hidrokitriptamina [5HT]) se javila odavno.

Dokazati ovu hipotezu bilo je prilično jednostavno. Naime zna se da pojedini lekovi koji osiromašuju akciju NE i 5HT mogu izazvati depresiju, a poznati antidepresivi tog vremena (triciklični antidepresivi i inhibitori MAO) imali su farmakološku aktivnost koja pojačava ovu neurotransmisiju (23). Dakle, hipoteza se bazirala na tome da je "normalna" količina monoaminskih neurotransmitera u depresiji nekako snižena, možda od strane nepoznatog procesa bolesti, stresa, ili lekova, što dovodi do simptoma depresije. MAO inhibitori povećavaju količinu monoaminskih neurotransmitera, što izaziva slabljenje depresivne simptomatologije usled inhibicije MAO. Akcija tricikličnih antidepresiva takođe povećava količinu monoaminskih neurotransmitera, što dovodi do slabljenja depresivne simptomatologije zbog blokade protoka monoaminisne pumpe (24).

Iako monoaminska hipoteza čak previše pojednostavljeno tumači depresiju veoma je dragocena u fokusiranju pažnje na tri monoamino neurotransmitterska sistema, na dopamin, norepinefrin i serotonin. Ona je usmerila na mnogo bolje razumevanje fiziološkog funkcionisanja ova tri neurotransmitera, a posebno na razumevanje različitih mehanizama kojima antidepresivi deluju, koji kako je poznato povećavaju neurotransmisiju jednog ili više od ovih monoamina (16).

1.2.1.1 Monoaminergički neuroni

Da bi se razumela monoaminska hipoteza, potrebno je da se razume fiziološko funkcionisanje monoaminergičkog neurona – neurona koji, shodno u neurofiziologiju prihvaćenom Daleovom pravilu, sekretuju jedan od monoamina. Monoaminski neurotransmiteri u mozgu su kateholamini norepinefrin (noradrenalin), dopamin (DA) i indolamin serotonin (5HT)(25).

1.2.1.2 Noradrenergički neuron.

Noradrenergički neuron sekretuje i upotrebljava za svoju neurotransmisiju norepinefrin (NE). Monoamino neurotransmiteri su sintetisani uz pomoć enzima, koji se nalaze u neuronskom telu ili nervnim završecima. Za noradrenergički neuron, taj proces počinje sa tirozinom, aminokiselinom koja je preteča NE, a koja se transportuje u nerone iz krvi putem aktivnog transportnog mehanizma. Unutar neurona, na tirozin deluju tri enzima u nizu, prvi od kojih je tirozin-hidroksilaza, koja ujedno predstavlja stopu ograničavanja i najvažniji je enzim u regulaciji sinteze NE. Tirozin-hidroksilaze pretvara aminokiselinu tirozin u dihidroksifenilalanin (DOPA). Drugi enzim DOPA dekarboksilaza, deluje potom na konvertovanje DOPA u dopamin (DA), koji je i sam neurotransmiter u nekim neuronima. Međutim, za noradrenergičke neurone DA je samo prethodnica NE. Treći enzim, dopamin beta hidroksilaza, konvertuje DA u NE. NE se zatim skladišti u pakete sinaptičkih vezikula, iz kojih se pri dolasku nervnih impulsa i posle ulaska kalcijumovih jona oslobađa u sinaptičku pukotinu (26).

Enzimi su uključeni i u proces razgradnje NE. Dva su osnovna enzimi koja razgrađuju NE pretvarajući ga u neaktivni metabolit. Prvi enzim je monoaminooksidaza (MAO), koja se nalazi prvenstveno u mitohondrijama presinaptičkog neurona, ali i drugde. Drugi enzim je

catechol-o-metil-transferaza (COMT), za koji se zna da se nalazi prvenstveno izvan nervnih presinaptičkih terminala.

Delovanje NE može se stopirati ne samo od strane enzima koji razgrađuju NE, već i putem specifične transportne pumpe za NE, koja ga uklanja iz sinapsi bez uništavanja. U stvari, tako inaktivisan NE se skladišti za ponovnu upotrebu u nekoj narednoj neurotransmisiji. Ova pumpa, koja može da prekine sinaptičku akciju NE se ponekad naziva NE "transporter", a ponekad i NE "reuptake pumpa." Ova NE reuptake pumpa se nalazi u okviru presinaptičke membrane, gde deluje poput usisivača, uvlačeći NE iz sinapse i zaustavljajući njegovu sinaptičku aktivnost. Unutar presinaptičkih nervnih terminala NE se može ponovo skladišti za kasniju ponovnu upotrebu kada stigne drugi nervni impuls, ili može biti razgrađen od NE razgradnih enzima.

Noradrenergički neuron reguliše mnogobrojne receptore za NE. U klasičnoj podeli NE receptora, oni su klasifikovani kao alfa i beta, u zavisnosti od njihovog reagovanja sa nizom agonista i antagonista. Dalje, NE receptori su subklasifikovani u alfa1 i alfa 2, kao i beta 1 i beta 2. Adrenergički receptori su danas i dalje subklasifikovani na osnovu farmakoloških i molekularnih razlika.

Na postsinaptičkoj membrani nalaze se alfa 1, alfa 2 ili beta 1 receptori dok su na presinaptičkoj membrani prisutni isključivo alfa 2 receptori(27).

Alfa 2 receptori su istovremeno jedini presinaptični noradrenergički receptori, koji regulišu oslobađanje NE i nazivaju se i auto-receptori. Ovi presinaptični alfa 2 autoreceptori se nalaze u mnogobrojnim presinaptičkim membranama sinapsi koje formiraju noradrenergični neuroni npr. na aksonskim terminalama (terminalni alfa 2 receptori), na samom neuronskom telu i na brojnim dendritima (somatodendritički alfa 2 receptori).

Presinaptični alfa 2 receptori kako je već rečeno prepoznaju NE i deluju inahibirajući oslobađanje NE. Samim tim što prestaje lučenje NA dolazi do inhibicije aktivnosti neurona u smislu prestanka odašiljanja impulsa. Na taj način presinaptični alfa 2 autoreceptor deluje mehanizmima negativne povratne sprege i ima regularni uticaj na aktivnost neurona koji ga je sekretovao. Stimulisanjem alfa 2 receptora ostvaruje se inhibicija neuronskog pražnjenja. Ovakvim procesom onemogućuje se prekomerno pražnjenje neurona. Poznato je da ovakav mehanizam delovanja, stimulisanje autoreceptora imaju mnogobrojni lekovi, dok drugi izazivajući blokadu tih istih receptora uslovljavaju povećano lučenje NE.

Većina noradrenergičkih neurona u mozgu nalaze se u moždanom stablu, u oblasti poznatoj kao locus coeruleus. Funkcija lokusa coeruleus je da utvrdi da li je neophodno pažnju usmereti na spoljašnje okruženje ili put unutrašnjeg miljea organizma. On odmerava važnost

dejavujućih, dolazećih, draži usmeravajući pažnju put njih i uključuje se u mehanizme koji određuju pravac delovanja organizma.

Norepinefrin i lokus coeruleus imaju značajan doprinos u kontroli centralnog nervnog sistema spoznaje, raspoloženje, osećanja, pokreta...

Pretpostavlja se da je izmena njegove funkcionalnosti u osnovi poremećaja u kojima se uočava postojanje narušenosti odnosa između raspoloženja i spoznaje, kao što su depresija, anksioznost uz poremećaj pažnje i smetnje u obradi informacija.

Sindrom nedostatka norepinefrina se teoretski odlikuje smanjenom pažnjom, problemima u koncentraciji, teškoćama i konkretne i radne memorije i brzine obrade informacija, kao i u psihomotornoj retardaciji, zamoru i apatiji. Takvi simptomi mogu često pratiti depresiju, ali se javljaju i kod i drugih poremećaja sa oštećenom pažnjom i kognicijom, kao što su shizofrenija, Alchajmerova bolest itd (24).

U mozgu postoje mnogi specifični noradrenergički putevi i svaki posreduje drugu fiziološku funkciju. Na primer, projekcija iz lokusa coeruleus usmerena u frontalni korteks se smatra odgovornom za NE regulaciju raspoloženje; druga projekcija do prefrontalne kore posreduje efekte NE na pažnju. U ove regulacije uključeni su i različiti receptori, tako se smatra da su u projekcijama ka frontalniom korteksu postsinaptički beta1 receptori odgovorni za raspoloženje, a da postsinaptički alfa 2 receptori uključeni u mehanizme nastanka pažnje i kognicije. Projekcija iz lokusa coeruleus do limbičkog korteksa može regulisati emocije, a odgovorna je na nepoznat način i za nastanak zamora i psihomotorne agitacije. Projekcije iz lokusa coeruleus ka malom mozgu mogu regulisati motoriku i u slučaju izmene funkcionalnosti na ovom nivou između ostalog može nastati i tremor.

Noradrenergični neuroni su uključeni i u regulaciju aktivnosti vegetativnog nervnog sistema, a uz posredstvo centara u moždanom stablu regulišu aktivnost gotovo svih organa i organskih sistema (26).

1.2.1.3 Dopaminergički neuron

Dopaminergičkim neuroni sekretuju neurotransmitter DA, koji se sintetiše u dopaminergičkim nervnim terminalima. U procesu sinteze DA učestvuju dva enzima koji se uključuju i u sintezu NE, a treći enzim je beta hidroksilaza, koja konvertuje DA u NE. Dopaminergički neuroni poseduju presinaptičku pumpu za DE (reuptake pumpa), koja radi analogno presinaptičkoj NE pumpi.

Razgradnju DE vrše isti enzimi koji vrše razgradnju NE (MAO i COMT) (24).

Receptori za dopamin, takođe, regulišu dopaminergičku neurotransmisiju. Postoji pet farmakoloških podtipova ovih receptora i još nekoliko molekularnih izoformi(28).

Najviše ispitivan receptor dopamina je dopamin 2 receptor. Razlog za to je verovatno primena medikamenata koji deluju na ovaj tip receptora, a koriste se kod Parkinsonove bolesti (agonisti) i shizofrenije (blokatori). Dopamin 1, 2, 3, 4 receptori se blokiraju od strane nekih atipičnih antipsihotika.

Prema lokalizaciji dopaminski receptori mogu biti presinaptični, kada funkcionišu kao autoreceptori i deluju mehanizmima inhibicije na oslobađanje dopamina iz presinaptičkih neurona u sinaptičku pukotinu (29).

1.2.1.4 Serotonergički neuron

Serotonin se sekretuje u serotonergičkim neuronima od aminoliseline triptofana, koji se transportuje u neurone iz plazme. Uz učešće enzima triptofan hidroksilaze prvo se triptofan pretvara u 5-hidroksi triptofan, koji se zatim pretvara 5HT uz delovanje karboksilaze. Kao i NE i DA i 5HT razgrađuje MAO i pretvara ga u neaktivne metabolite. Takođe, u serotonergičnim neuronima postoji presinaptička transportna pumpa za serotonin, koja je analogna NE transporteru u NE neuronu i transporteru DA u DA neuronu.

Podela serotonergičkih receptora i određivanje receptorskih subtipova je napredovala vrlo brzim tempom. Danas se razmatra postojanje nekoliko glavnih kategorija 5HT receptora i sprovodi njihova subtipizacija u zavisnosti od farmakoloških ili molekularnih svojstava. 5HT receptori su dobar primer koji se navodi kada se govori kako nova saznanja usmeravaju na potrebu stalnih redidiranja ranijih saznanja(30).

Za opšte razumevanje 5HT neurona, može se početi od saznanja da postoje dva ključna receptora koji su presinaptički (5HT1A i 5HT1D) i nekoliko u postsinaptičkih (5HT1A, 5HT1D, 5HT2A, 5HT2C, 5HT3, i 5HT4). Presinaptični 5HT receptori su autoreceptori i ukoliko detektuju prisustvo 5HT, uzrokuju inhibiciju daljeg oslobađanja 5HT, pri čemu se ostvaruje i inhibicija impulsa u presinaptičkom neuronu (31).

Ukoliko se 5HT detektuje receptorima lokalizovanim na dendritima i neuroskoj somi, koji se nazivaju somatodendritički autoreceptori, dolazi, takođe, do usporavanja protoka impulsa neurona kroz serotonergički neuron.

Presinaptični 5HT receptori na aksonskom terminala, poznati kao terminalni autoreceptori i kao 5HT_{1D} receptori ukoliko su aktivirani inhibiraju dalje oslobađanje 5HT, a s druge strane, lekovi koji blokiraju 5HT_{1D} autoreceptore mogu potpuno oslobađanje 5HT.

Serotoninergični neuroni imaju ne samo serotoninske receptore, koji se nalaze na presinaptičkim membranama već se na istim membranama nalaze noradrenergički receptori, koji takođe regulišu oslobađanje serotonina. Ovi presinaptički noradrenergički receptori pripadaju skupini alfa 2 receptora. Ukoliko norepinefrin potiče iz nekog okolnog neurona on može da se veže ne samo na alfa 2 receptore tog neurona već i na noradrenergične receptore na serotonergnom neuronu. Kada se ovakvo vezivanje za alfa 2 neurone ostvari dolazi do isključenja sekrecije serotonina(32).

Tako da, oslobađanje serotonina može biti inhibirano kako od strane serotonina tako i od norepinefrina. Alfa 2 receptori na norepinefrin neuronima su autoreceptori, a na neuronima serotonina su heteroreceptori. Drugi tip presinaptičkih norepinefrin receptora serotonina na neuronima su alfa 1 receptori, koji se nalaze na ćelijskim telima neurona. Kada norepinefrin inter reaguje sa ovim receptorima povećava se oslobađanje serotonina. Znači da norepinefrin može delovati i kao akcelerator i kao inhibitor za oslobađanje serotonina.

Postsinaptički 5HT receptori, uključujući podtipove ovih receptora, su uključeni u fiziološke funkcije serotonina posredstvom različitih serotoninskim putevima u centralnom nervnom sistemu. Serotonergična inervacija centralnog nervnog sistema je regulisana od strane serotonergičnih neurona lokalizovanih u području moždanog stabla u nukleusu nazvanom nucleus raphe. Projekcije iz nucleusa raphe u frontalni korteks mogu biti važne za regulisanje raspoloženja. Projekcije do bazalnih ganglija, naročito na 5HT_{2A} receptore u ganglionima, mogu da pomognu kontrolu opsesivnih misli i kompulzivnih radnji. Projekcije iz raphe do limbičkih oblasti, posebno do 5HT_{2A} i 5HT_{2C} postsinaptičkih receptora, mogu biti uključene u genezu anksioznosti i panike. Projekcije u hipotalamus posebno na 5HT₃ receptore imaju uloge u regulaciji apetita i ponašanja vezanog za jelo, a 5HT_{2A} postsinaptički receptori učestvuju u regulisanju spavanja, posebno sporo-talasnog spavanja. Serotonergičke projekcije koje dospevaju u kičmenu moždinu mogu biti odgovorne za kontrolisanje nekih spinalnih refleksa koji su deo seksualnog ponašanja, kao što su orgazam i ejakulacija.

Putem perifernih 5HT₃ i 5HT₄ receptora serotonin može takođe da reguliše apetit, kao i druge gastrointestinalne funkcije, kao što gastrointestinalni motilitet.

Ukoliko se znaju serotonenrgične projekcije moglo bi se pretpostaviti da poremećaji serotonina imaju veze sa depresijom, anksioznošću, panikom, fobijama, opsesijama, kompulzijama i apetitom (33).

Klasični antidepresivi i monoaminska hipoteza

Prvi otkriveni antidepresivi pripadaju lekovima iz dve grupe. Jedni su triciklični antidepresivi, tako nazvani jer njihova hemijska struktura ima tri prstena, a drugi inhibitori MAO, tako nazvani jer inhibiraju enzim MAO, koja razgrađuje monoamino neurotransmitere. Kada triciklični antidepresiv blokira NE transporter, povećava se količina NE u sinapsi, jer "usisivač" reuptake pumpa više ne može da odstrani NE iz sinapse. Slično kada triciklični antidepresiv blokira DA ili 5HT pumpu, povećava se dostupnost DA ili 5HT, u sinapsama. Takođe, ukoliko MAO inhibitori blokiraju, DA, NE, i 5HT razgradnju, nivo ovih neurotransmitera se poveća (23).

Od 1960-ih se zna da svi klasični antidepresivi pojačavaju DA, NE, i 5HT transmisiju na jedan ili drugi način, a originalna ideja je bila da neki od ovih neurotransmitera, hemijski poznatih kao monoamini, može biti insuficijentan u depresiji. Tako je rođena, kako je već istaknuto, "monoaminska hipoteza". Dobar deo napora je utrošen, posebno u 1960-ih i 1970-ih, da identifikuje teorijski predviđene, uzroke i mesta nedostatka monoaminskih neurotransmitera. Ovaj napor je do sada, nažalost, dao različite i ponekad sasvim kontradiktorne rezultate.

Neke studije npr. ukazuju da su NE metaboliti deficitarni kod nekih pacijenata s depresijom, ali to nije uniformni nalaz. Druge studije pokazuju da su 5HT metabolit 5-hidroksi-indol sirćetne kiseline (5HIAA) smanjeni u cerebrospinalnoj tečnosti (CSF) tj. likvoru kod depresivnih bolesnika. Nakon detaljnijeg ispitivanja, međutim, ustanovljeno je da su samo neki od depresivnih pacijenata imali nizak CSF i 5HIAA u likvoru i da su to bili oni pacijenti koji su imali tendenciju impulsivnog ponašanja, kao što su samoubistva i druge aktivnosti nasilne prirode. Takođe, je uočeno da je 5HIAA u likvoru smanjen i u drugim populacijama koje su karakterisali u ponašanju žestoki izlivi besa i loša kontrola impulsa, ali nisu bili depresivni. Naime, pacijenti sa antisocijalnim poremećajem ličnosti koji su palili zgrade ili pacijenti sa graničnim poremećajem ličnosti sa samo destruktivnim ponašanjem su imali takav nalaz. Tako, da bi nizak nivo 5HIAA u likvoru mogao biti povezan pre sa problemima kontrole impulsa nego sa depresijom(33).

Drugi problem sa monoaminskom hipotezom je činjenica da se tzv. „tajming“ antidepresivnog efekta razlikuje od vremena kada antidepresivi utiču na raspoloženje. Naime, na podsticaj antidepresiva monoamini odmah reaguju, ali kao što je pomenuto ranije, postoji značajno kašnjenje u početku terapijskog efekta, koji se javlja mnogo dana i nedelja nakon što su već podstaknuti monoamini u transmisiji. Zbog ovih i drugih teškoća, premešten je fokus interesovanja sa neurotransmitera na istraživanje receptora na koje ti neurotransmiteri deluju. Najnoviji pristup je napustio i istraživanje receptora i usmerio u žižu interesovanja izučavanje molekularnih događaja koji regulišu ekspresiju gena, a u vezi depresije(24).

Neurotransmitterska receptorska hipoteza

Neurotransmitterska receptorska teorija pretpostavlja da kod depresije nešto nije u redu sa receptorima za ključne monoamino neurotransmitere.

Prema ovoj teoriji, poremećaj u receptorima za monoamino neurotransmitere dovodi do depresije. Takav poremećaj u neurotransmitterskim receptorima može se biti izazvan iscrpljivanjem monoaminskih neurotransmitera. Iscrpljivanje monoamino neurotransmitera kao što je već bilo rečeno, je centralna tema monoaminske hipoteze depresije. Neurotransmitterska receptorska hipoteza depresije odlazi jedan korak dalje, objašnjavajući da do iscrpljivanja neurotransmisije dolazi usled kompenzatorne „up“ regulacije neurotransmitterskih postsinaptičkih receptora. Međutim, direktan dokaz za ovakvu hipotezu je generalno nedostajao, jer obdukcione studije ne pokazuju povećan broj serotonin 5HT₂ receptora u frontalnom korteksu pacijenata koji su izvršili samoubistvo. Indirektni dokazi ukazuju da kod pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem, kod kojih su vršena neuroendokrina istraživanja i istraživanja limfe i trombocita, postoje abnormalnosti u raznim neurotransmitterskim receptorskim familijama (34).

Monoaminska hipoteza ekspresije gena

U istraživanjima u kojima se primenjuju savremene tehnike molekularne biologije nisu do danas identifikovane molekularne lezije u genskoj ekspresije receptora i neurotransmiterskih enzima kod osoba iz porodica sa depresijom.

Do sada, ne postoji jasan i ubedljiv dokaz za nalaz deficita monoamina u depresiji, to jest, ne postoji "pravi" monoaminski deficit. Isto tako, ne postoji jasan i ubedljiv dokaz da postoje "ekscesi" ili nedostaci monoaminskih receptora u depresiji. S druge strane, postoji sve više dokaza da je, uprkos naizgled normalnim nivoima monoamina i njihovih receptora, ovi sistemi ne reaguje fiziološki. Takva zapažanja su dovela do pretpostavke da je depresija možda posledica prividnog nedostatka monoamina, a da postoji nedostatak signala u transdukciji monoaminskih neurotransmitera do postsinaptičkih neurona uz prisustvo normalne količine neurotransmitera i receptora(25).

Ukoliko postoji nedostatak na molekularnom nivou koji je distalno od receptora, to može dovesti do manjkavog odgovora i na taj način biti oblik pseudomonoaminskog deficita (tj. receptori i neurotransmiteri su normalni, ali transdukcija signala od neurotransmitera do njihovih receptore je manjkava). Ovakav nedostatak u molekularnom funkcionisanju je ranije opisan za neke endokrine bolesti kao što su pseudo-pseudohipoparatiroidizam (nedostatak transdukcije signala dovodi do kliničkog hipoparatiroidizma uprkos normalnim nivoima i hormona i receptora)(35).

Možda slični poremećaji, u okviru molekularnih događaja distalno u odnosu na receptor, postoje i kod depresije. Dakle, drugi mesindžer sistem dovodi do formiranja intracelularnih transkripcionih faktora koji bi mogli biti kontrolori regulacije gena, gde je možda mesto manjkavosti funkcionisanja monoaminskog sistema. Jedan mehanizam koji je izdvojen kao moguće mesto greške u transdukciji signala distalno od monoaminskog receptora je "gen za mozak-izvedene neurotrofički faktor" (BDNF). Normalno, BDNF podržava funkcionalnost moždanih neurona, ali pod stresom, gen za BDNF se potiskuje, što dovodi do atrofije i moguće apoptoze ugroženih neurona prvenstveno u hipokampusu. Ovo dovodi do depresije i ponovljenih epizoda depresije, tj. sve više i više epizoda i manje i manje odgovora na lečenje. Mogućnost da su neuroni hipokampusa smanjeni u veličini i/ili oštećene funkciji za vreme depresije je potvrđena u skorašnjim kliničkim studijama, koje pokazuju, primenom imaging tehnika, smanjenje volumena hipokampusa (36).

Ovo potvrđuje i molekularnu i celularnu hipotezu depresije, koja uključuje neku abnormalnost u genskoj ekspresije. Dakle, stresom - indukovana vulnerabilnost smanjuje ekspresiju gena koja utiče na neurotrofičke faktore kao što je BDNF, koji je od presudnog

značaja za opstanak i funkcionisanje neurona. Prema ovoj hipotezi antidepresivno dejstvo leka može da „preokrene“ genetsku ekspresiju i utiče da se BDNF aktivira (24).

1.3 Stres i eksperimentalni model depresije

Studije u eksperimentalnom modelu pokazuju da akutni odgovor na stres uključuje aktivaciju središnjih i perifernih delova dva interaktivna sistema, nervnog i endokrinog, kortikalne (HPA) osovine i simpatomedularne (SM).

Akutna reakcija na stres je fenomenološki i neurobiološki više nalik na strah i teskobu nego na depresiju. Stres u početku signalizira opasnost, dok gubitak, iščekivanje gubitka i gubitak nade izazivaju tugu i očaj.

Akutni stres aktivira noadrenergične neurone (NE) u locus coeruleusu čiji uzlazni aksoni šalju difuzno impulse noradrenergički posredovane i vrše kortikalnu ekscitaciju, dok se istovremeno silazni aksonski uticaji, takođe posredovani adrenergički, usmeravaju u niže ležeće periferne delove simpatikusnog nervnog sistema, i put srži nadbubrežne žlezde, koja je modifikovani simpatikusni ganglion, ali i put kore nadbubrežne žlezde(25).

Preneseno na ponašanje, percepcija akutnog stresora izaziva uočljivu budnost, pripravnost za odgovor, a inhibiciju aktivnosti koja donosi zadovoljstvo. Stres istovremeno aktivira i oslobađa kortikotropin - otpuštajućeg hormona (CRH) od strane neurona u hipotalamusu i cerebralnom korteksu. CRH ne samo da aktivira sintezu i otpuštanje adrenokortikotropnog hormona (ACTH) iz prednjeg režnja hipofize, koji dalje izaziva oslobađanje kortizola i drugih glukokortikoida (iz nadbubrežne žlijezde), već i sinergistički povećava aktivnost locus ceruleusa(35).

Eksperimentalne studije stresa pokazuju da neke zarobljene životinje prestaju da se odupiru i da prestaju da pokušavaju da pobegnu i pokazuju smanjenje nagonskih aktivnosti, a takvo ponašanje se održava i izvan eksperimentalne situacije. Kod njih nastaje stanje naučene bespomoćnosti. Postoje značajne individualne razlike među životinjama u razvoju naučene bespomoćnosti. Antidepresivi su pokazali da mogu sprečiti, razrediti, ili obrnuti naučenu bespomoćnost(22).

Studije o iskustvima primata u divljini, naravno, više su relevantne za proučavanje stresa sa kojima se suočavaju ljudi, nego studije izvedene na pacovima. Ove naturalistički studije pokazuju da je središnja aktivnost 5-HT pod genetskom kontrolom i da pad sa dominantne uloge u lestvici društvene hijerarhije primata kao rezultat ima smanjenje 5-HT

neurotransmisije i povećanu aktivnost HPA. U divljini, životinje s niskim nivoima serotonergičkih metabolita 5-hidroksiindolsirćetne kiseline (5-HIAA) imaju veću verovatnoću da će biti agresivniji, društveno podređeni, i manje seksualno aktivni. Takođe, ukoliko se promeni socijalni status novim udruživanjem podređenih primata, tada dominantnije životinje imaju povećanje funkcije 5-HT. S druge strane, u vrijeme nedaća, kao što su suša ili glad, društveno dominantniji primati će imati veće povećanje u HPA aktivnosti(16).

1.4 TRAUMA ILI ZLOSTAVLJANJE U RANOJ ŽIVOTNOJ DOBI

Fizičko, verbalno i seksualno zlostavljanje ima neizbrisiv uticaj na kasniju životnu putanju osobe. Tako da je maltretiranja dobro dokumentirano u patogenezi posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP) i kod graničnog poremećaja ličnosti, a tek od nedavno se referiše u literaturi da takva istorija dva do tri puta povećava rizik za depresiju i da je povezana s bitnim fenomenološkim i biološkim odrednicama pojedinih depresivnih stanja. Studije na životinjskom modelu potvrđuju da trajne promene u neuronskom i bihejvioralnom odgovoru mogu biti rezultat proživljenog teškog stresa u ranoj životnoj dobi. Studije na životinjama pokazuju dodatno, da čak i prolazni periodi majčine deprivacije mogu promeniti naknadne reakcije na stres. Ova osetljivost kako je pokazano kao rezultat ima trajnu promenu u ekspresiji gena (36). Na primer, aktivnost gena koji kodira za neurokinin moždani neurotrofnični faktor rasta (BDNF) je smanjena nakon hroničnog stresa, što se manifestuje u procesu neurogeneze. Dugotrajni stres na taj način može izazvati promene u funkcionalnom stanju neurona i, na kraju, smrt samog neurona (22). Nedavna istraživanja populacije depresivnih pacijenata pokazuju da je istorija rane traume povezana s povećanom aktivnošću HPA što je praćeno strukturnim promenama (atrofija ili smanjen volumen) moždane kore(36).

1.5 Šta je depresivni poremećaj

Sniženo raspoloženje odnosno osećanje žalosti tuge, potištenosti, mrzovolje je deo iskustva svakoga od nas. Nameće se pitanje kako razlikujemo „ normalno“ od patološkog sniženog raspoloženja.

Klinički depresivnim nazivamo onu promenu raspoloženja, koje je patološki sniženo, a razlikuje se od normalnog po jačini, po dužini trajanja i po nemogućnosti da osoba takvo raspoloženje kontroliše (2).

Depresija kao klinički entiteti (depresivni poremećaji) nije samo loše raspoloženje ili tuga, depresija je poremećaj koji uzrokuje smetnje u emotivnoj i telesnoj sferi pojedinca, izaziva duboke patnje obolelih te se većina stručnjaka slaže da spada u najbolnija životna iskustava s kojima se čovek može suočiti (5). Dakle, patološko sniženo raspoloženje praćeno je drugim, podjednako važnim, simptomima i znacima, kao što su: poremećaj mišljenja, pažnje i koncentracije, motivacije, psihomotorike, ponašnja, fiziološkog (somatovegetativni simptomi i znaci) i psihosocijalnog funkcionisanja.

Depresivni poremećaji su u 10-oj Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB-10 SZO, 1992)(2) podeljeni na:

1. Depresivnu epizodu, različitog intenziteta i kvaliteta – „sa somatskim simptomima“, sa „psihotičnim simptomima“,
2. Rekurentni depresivni poremećaj koji podrazumeva najmanje dve depresivne epizode koje razdvaja interval bez simptoma u trajanju od dva meseca i
3. Perzistentni depresivni poremećaj – Distimiju.

Kriteriju za postavljanje dijagnoze depresivne epizode dele se na tipične simptome i druge česte simptome. Tipični simptomi su:

1. depresivno raspoloženje,
2. gubitak interesovanja i zadovoljstva i
3. smanjena životna energija u vidu umora i smanjene učešća u aktivnostima.

Drugi česti simptomi su:

- smanjena koncentracija i pažnja,
- smanjeno samopouzdanje i samopoštovanje,
- osjećaj krivice i bezvrednosti,
- sumoran i pesimističan pogled na budućnost,
- ideje o samopovređivanju ili suicidu,
- poremećaj spavanja i
- snižen apetit.

Da bi se depresivna epizoda dijagnostikovala, neophodan je minimum trajanja prisustva simptoma od dve nedelje.

Pored obaveznog prisustva dva ili tri od tipičnih simptoma, ostali se različito kombinuju. Dalja podela depresivne epizode na blagu, umereno tešku i tešku vrši se na osnovu broja i intenziteta navedenih simptoma kao i dodatnih psihotičnih simptoma.

Blaga depresivna epizoda ima najmanje četiri simptoma: dva tipična i dva druga simptoma.

Umerena depresivna epizoda ima najmanje pet simptoma: dva tipična, tri druga simptoma i umeren poremećaj socijalnog funkcioniranja(2).

Teška depresivna epizoda bez psihotičnih simptoma ima najmanje sedam simptoma: 3 tipična i najmanje 4 druga, od kojih su neki izuzetno teški. Uobičajeno je prisutna jača uznemirenost ili usporenost, somatskog sindrom, a socijalne i radne aktivnosti osobe u teškoj depresivnoj epizodi znatno su ograničene(2).

U teškoj depresivnoj epizodi sa psihotičnim simptomima zadovoljeni su kriteriji za tešku depresivnu epizodu uz prisustvo psihotičnih simptoma kao što su sumanutost, halucinacije ili depresivni stupor.

Najčešće su sumanute ideje krivice, materijalne propasti, nihilističke sumanute ideje, hipohondrijske sumanutosti.

Procena je da jedna petina depresivnih pacijenata ima psihotične simptome.

Simptomi koji zbog svoje izraženosti mogu specifično obeležiti kliničku sliku pacijenata i koje MKB-10 izdvaja u grupu simptoma koji čine somatski sindrom su:

- gubitak interesovanja i gubitak zadovoljstva u aktivnostima koje normalno pricinjavaju zadovoljstvo,
- gubitak emocionalnog reagovanja (odgovora) na normalno prijatne stimulse iz okruženja,
- rano buđenje,
- jutarnje pogoršanje depresije,
- psihomotorna usporenost ili nemir,
- gubitak apetita, gubitak na telesnoj težini od 5% u zadnjih mjesec dana i
- izražen gubitak libida (2,6,7)

Neophodno je prisustvo četiri od osam navedenih simptoma da bi se postavila dijagnoza somatskog sindroma što se kod blage i umereno jake depresivne epizode posebno označava, a podrazumeva se kod teške depresivne epizode.

Kod značajnog broja bolesnika depresivna epizoda se ponavlja jednom ili više puta tokom života pa tada govorimo o ponavljajućem, rekurentnom, depresivnom poremećaju(37,38). Nelečena depresivna epizoda u proseku traje šest do trinaest meseci, a kod većine lečenih pacijenata dva do tri meseca (38).

Distimija spada u perzistentne poremećaje raspoloženja. Osnovne karakteristike ovog poremećaja su subsindromalni nivo simptomatologije i hronični tok poremećaja. (najkraće dve godine).

Dijagnostički kriterijumi (za istraživanja) za distimiju prema MKB-10 A su sledeći:

- Period od najmanje 2 godine konstantnog ili konstantno rekurentnog depresivnog raspoloženja. Umetnuti periodi normalnog raspoloženja retko traju duže od nekoliko nedelja. Nema epizoda hipomanije.
- Nijedna epizoda depresije (ili vrlo mali broj) u tom dvogodišnjem periodu nije dovoljno teška ili dugotrajna da bi ispunila kriterijume za dijagnostiku rekurentnog, blagog depresivnog poremećaja.

Za vreme bar nekih perioda depresije, najmanje 3 od sledećih simptoma treba da su prisutni:

1. snižena energija ili aktivnost
2. insomnija
3. gubitak samopouzdanja ili osećanje neadekvatnosti
4. teškoće koncentracije
5. česta plačljivost
6. gubitak interesovanja ili uživanja u seksu i drugim aktivnostima koje pružaju zadovoljstvo
7. osećanje beznadežnosti ili očajanja
8. osećanje nesposobnosti suočavanja sa rutinskim odgovornostima svakodnevnog života
9. pesimizam u vezi sa budućnošću ili preterano razmišljanje o prošlosti
10. socijalno povlačenje
11. smanjena govornost.

Vreme početka se može označiti kao rano (u kasnim tinejdžerskim ili dvadesetim godinama) ili kasno (obično između 30. i 50. godine, koje prati jednu afektivnu epizodu).

I pored naizgled blago ispoljene fenomenologije, socijalno funkcionisanje osoba sa distimijom može biti znatno ispod njihovih mogućnosti.

Osobe sa distimijom retko se obraćaju za pomoć, odnosno najčešće to čine kada se na simptome distimije superponira depresivna epizoda. Ovakav oblik depresivnog poremećaja naziva se „dupla depresija“, i javlja se kod čak 80 % osoba sa distimijom.

Dve trećine depresivnih bolesnika pati i od značajne anksioznosti. Ponekad je teško razlučiti koji su simptomi dominantni, depresivni ili anksiozni, pa je u MKB 10 klasifikaciji uvedena i dijagnostička kategorija anksiozno-depresivni poremećaj.

Dijagnostički kriterijumi za mešoviti anksiozni i depresivni poremećaj prema MKB-10 su i prisustvo simptoma anksioznosti i simptoma depresije, ali ni jedna vrsta simptoma nije

izražena u dovoljnoj meri da bi ispunjavala kriterijume za depresivnu epizodu ili neki od anksioznih poremećaja.

Neki vegetativni simptomi (kao tremor, palpitacije, suva usta, bućkanje u stomaku itd) moraju biti prisutni, makar intermitentno; ne treba koristiti ovu kategoriju ako postoji samo zabrinutost ili preterana uznemirenost bez vegetativnih simptoma.

Osobe sa ovom mešavinom relativno blagih simptoma često se vide u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, ali još veći broj postoji u opštoj populaciji kod onih koji nikad ne dolaze do zdravstvene ili psihijatrijske službe.

Poremećaji koji se javljaju u periodu prilagođavanja na značajne životne promene i ne bi se javili bez delovanja stresora su Kratkotrajna i produžena depresivna reakcija, mešovita anksiozno-depresivna reakcija označena prema MKB-10.

Važna je uloga individualne predispozicije ili vulnerabilnosti ovom poremećaju.

Manifestacije su: depresivno raspoloženje, anksioznost, briga (ili mešavina ovog), osećanje nesposobnosti da se bori, planira unapred ili nastavi kao do sada, neki nivo oštećenosti obavljanja svakodnevnih poslova. Poremećaji ponašanja (npr. agresivno ili antisocijalno) mogu biti pridruženi, naročito kod adolescenata.

Nijedan od simptoma nije dovoljne težine ili izraženosti da bi sam po sebi opravdao specifičniju dijagnozu (npr. depresivna epizoda).

Početak je obično unutar mesec dana nakon pojave stresnog događaja. U ove poremećaje se ubrajaju:

- Kratkotrajna depresivna reakcija: prolazno, blago depresivno stanje, čije trajanje ne prelazi 1 mesec.

- Produžena depresivna reakcija: blago depresivno stanje koje se javlja kao odgovor na produženu izloženost stresnoj situaciji, čije trajanje može da pređe 6 meseci.

- Mešovita anksiozno-depresivna reakcija: ističu se simptomi anksioznosti i depresije ali ne do nivoa opisanog u mešovitom anksioznom i depresivnom poremećaju.

Sve više kliničara i istraživača obraćaju pažnju na prepoznavanje (i eventualno lečenje) takozvanih subsindromskih depresija. Ovi poremećaji ne ispunjavaju sve kriterijume za dijagnostiku depresivne epizode.

Subsindromska depresija slična je drugim stanjima koja su u prošlosti bila poznata kao „neurotska“ ili „karakterološka“ depresija. Rezultati nekih studija ukazuju da subsindromska depresija izaziva značajan morbiditet, psihosocijalno i radno onesposobljava osobu, dovodi do apsentizma i povećava ekonomsku cenu depresije. Važno je istaći da se subsindromske

depresije mnogo češće javljaju kod osoba koje imaju istoriju depresije, često prethode ispoljavanju „pune— kliničke slike depresivne epizode ili perzistiraju između epizoda (39).

1.6 PROCENA TEŽINE I LEČENJE DEPRESIVNOG POREMEĆAJA

Skale procene težine depresivnog poremećaja

Skale koje se najčešće koriste u proceni težine depresivnog poremećaja su Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) – verzija od 17 (Tab.1.) i verzija od 21 pitanja, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)– verzija od 10 pitanja (Tab. 2.) i test opšteg kliničkog utiska (CGI).

Iste skale se koriste i pri evaluaciji toka lečenja.

Tab.1.Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) – verzija od 17 pitanja

0 - 6	Bez znakova i simptoma depresije
7 - 17	Blaga depresija
18 - 24	Umereno teška depresija
≥ 24	Teška depresija

Tab.2 Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) – verzija od 10 pitanja

0 - 6	Bez znakova i simptoma depresije
7 - 19	Blaga depresija
30 - 34	Umereno teška depresija
35 - 60	Teška depresija

Precizno definisanje ishoda antidepresivne terapije i evaluacija njenih efekata, značajni su, ne samo za istraživanja, nego i za svakodnevnu kliničku praksu. Step en postignutog oporavka ima prognostički značaj i zato bi trebalo bitno da utiče na strategiju lečenja.

U okviru razmatranja ishoda antidepresivne terapije koriste se termini: remisija, terapijski odgovor (response), parcijalni terapijski odgovor (partial response), izostanak odgovora na terapiju (nonresponse), rezidualni simptomi, oporavak (recovery), relaps, recidiv i depresivni proboj (depressive breakthrough) (40).

Remisija podrazumeva stanje bez depresivnih simptoma odnosno stanje tzv. "normalnosti". U istraživanjima se remisija najčešće definiše skorom manjim od 8 na Hamiltonovoj skali za procenu depresije (HDRS), mada je jasno da i kod ovih pacijenata mogu postojati rezidualni simptomi.

U kliničkoj praksi remisija bi podrazumevala ne samo odsustvo depresivnih simptoma, nego i oporavak u kontekstu svakodnevnog funkcionisanja.

Terapijski odgovor najčešće se definiše kao redukcija od najmanje 50% skora na HDRS, ili kao "mnogo bolje i značajno bolje" (na skali globalnog kliničkog utiska – CGI, skor 1 i 2). Iako se radi o klinički značajnom poboljšanju, kod ovih pacijenata rezidualni simptomi mogu biti veoma izraženi i bitno uticati na socijalno i profesionalno funkcionisanje.

Parcijalni terapijski odgovor podrazumeva redukciju između 25 i 50% na HDRS, ili "minimalno poboljšanje" na **CGI skali**. Kod ovih pacijenata često se savetuje pojačavanje (augmentacija) započetog tretmana, pošto zamena antidepresiva nosi rizik od gubitka (minimalnih) efekata već primenjene terapije.

Izostanak odgovora na primenjenu antidepresivnu terapiju podrazumeva redukciju skora na HDRS za manje od 25% ili skor 4 ili više na CGI skali. Kod ovih pacijenata preporučuje se zamena antidepresivne terapije.

Rezidualnim simptomima u novije vreme poklanja se sve više pažnje. Oni mogu obuhvatiti nesanicu, umor, psihičku i somatsku anksioznost, izraženu reaktivnost na psihosocijalne stresore, pesimizam, disforiju, promene ličnosti i bitno uticati na socijalno i profesionalno funkcionisanje.

Ipak, najveći značaj rezidualnih simptoma ogleda se u tome da njihovo prisustvo upućuje na visok stepen rizika od relapsa ili pojave nove epizode poremećaja (41).

Oporavak od depresivne epizode je ishod terapije teško ga je jasno i konzistentno definisati kako u odnosu na kriterijume koji se tiču simptomatologije (skor manji od graničnog na nekoj od skala, neispunjavanje dijagnostičkih kriterijuma operacionalizovanih sistema, ili odsustvo depresivnih simptoma), tako i u odnosu na trajanje (nakon kog vremenskog perioda se može reći da se pacijent "oporavio" od depresije). Jedna od mogućih definicija oporavka je odsustvo i neraspoloženja i redukovanog interesovanja, uz prisustvo ne više od tri preostala simptoma velike depresije tokom tri nedelje.

Relaps predstavlja ponovno javljanje depresivnih simptoma u periodu kraćem od 6 meseci nakon akutnog odgovora na terapiju i smatra se delom prethodne epizode depresivnog poremećaja.

Recidiv podrazumeva pojavu depresivnih simptoma nakon više od 6 meseci od oporavka od prethodne epizode i odgovarao bi javljanju nove epizode depresivnog poremećaja (41).

Depresivni proboj podrazumeva pojavu relapsa ili recidiva tokom dugotrajne (produžne ili profilaktičke) antidepressivne terapije.

Na depresiju se u novije vreme sve češće gleda kao na rekurentni ili hronični, a ne na akutni poremećaj - kod najvećeg broja pacijenata viđaju se recidivi i/ili hronični - rezidualni simptomi (42).

Takva shvatanja bitno utiču na koncipiranje lečenja, kako u smislu postavljanja terapijskih ciljeva, tako i kada se radi o planiranju terapijskih strategija odnosno, algoritama. Postavljanjem dijagnoze depresivne epizode (prve ili u okviru rekurentnog depresivnog poremećaja) započinje se lečenje.

Prva faza lečenja (naziva se još i akutna ili faza inicijacije) predstavlja početak lečenja kada se uvode antidepressivi (AD), ili započinje lečenjem nekom drugom metodom (na primer određena vrsta psihoterapije).

Cilj ove faze lečenja je uspostavljanje remisije i vraćanje pacijenta na premorbidni nivo funkcionisanja. U zavisnosti od odgovora na izabrani antidepressiv ova faza najčešće traje od 4-8 nedelja (43) ili od 6 do 12 nedelja (44).

Ukoliko je pacijent povoljno reagovao na primenjenu farmakoterapiju nastavlja se sa istim medikamentom (medikamentima), u istoj dozi i u narednih 6 meseci nakon uspostavljanja remisije /oporavka (43) ili 4 do 9 meseci (44). Ova faza lečenja naziva se faza kontinuirane (nastavka) i prevencije relapsa.

Dakle, cilj ove faze u lečenju je sprečavanje pogoršanja (relapsa), odnosno održavanje remisije. Ako se proceni da i dalje postoji rizik od relapsa ili nove epizode, lečenje se, nakon uspostavljanja remisije, nastavlja u naredne 2 godine. Doza medikamenata ostaje ista kao i u akutnoj fazi, a smanjuje se ako se jave neželjeni efekti.

Ovo je faza održavanja, čiji je cilj prevencija novih epizoda depresije. Faza održavanja preporučuje se osobama koje su imale dve ili više depresivnih epizoda sa značajnim psihosocijalnim onesposobljenjem i kada postoje drugi faktori rizika za recidiv kao što su: rezidualni simptomi; veći broj prethodnih epizoda; prisustvo psihosocijalnih stresora; početak poremećaja u mlađem životnom dobu; istorija teških ili dugotrajnih epizoda; podaci o ranijem neadekvatnom odgovoru na terapiju.

1.7 FARMAKOTERAPIJA DEPRESIJA KOD ODRASLIH

Izbor inicijalnog tretmana i terapijski cilj u akutnoj fazi je postizanje remisije i potpunu povratak pacijenta na bazični nivo funkcionisanja. Sama remisija definiše se kao odsustvo i neraspoloženja i redukovnog interesovanja, uz prisustvo ne više od tri preostala simptoma velike depresije tokom tri nedelje.

Pokazano je da je efikasnost pojedinih grupa antidepresivnih lekova (AD) (kao i antidepresivnih lekova unutar jedne terapijske grupe) podjednaka (44). Zbog toga je izbor antidepresiva u mnogome zasnovan na sledećem (43):

- istorija prethodnog povoljnog odgovora na određeni antidepresiv
- komorbidno psihijatrijsko oboljenje koje specifično reaguje na terapiju određenom klasom antidepresiva (npr. opsesivno-kompulzivni sindrom i SSRI ili klomipramin)
- konkomitantno somatsko oboljenje zbog kojeg određeni antidepresiv može biti škodljiviji ili se znatno lošije podnosi
- podnošljivost tj. odsustvo neželjenih efekata tokom prethodne primene antidepresiva
- pretpostavljeni profil neželjenih efekata (tj. sedacija, seksualni neželjeni efekti, povećanje telesne težine)
- niska letalnost prilikom predoziranja
- primena konkomitantne medikacije koja ima značajnu interakciju sa primenjenim antidepresivom
- farmakološke osobine leka (tj. poluvreme života, dejstvo na citohrom P450 izoenzime, interakcije sa drugim lekovima)
- cena, uz mesto na pozitivnoj listi lekova (dostupnost).

1.8 Tok i ishod depresivnog poremećaja

Prva depresivna epizoda obično se javlja u periodu od ranih 20-ih do ranih 30-ih godina života (Weissman i sar, 1996). Danas postoji saglasnost da se remisija uspostavlja kod otprilike 50% obolelih posle jedne godine ispoljavanja depresivne epizode (45).

Depresija je bolest koja se najčešće ispoljava ponovljenim epizodama. Akutni kratkotrajni ishod obično je povoljan, pri čemu većina pacijenata pokazuje poboljšanje, a 20-30% manifestuju parcijalnu remisiju sa rezidualnim simptomima. Oko 30% osoba doživi relaps tokom prve godine, dok 70% do 80% ima još najmanje jednu depresivnu epizodu posmatrano dugotrajno (46).

Novu epizodu depresije doživljava čak 58% pacijenata koji su bili asimptomatični tokom najmanje pet godina nakon potpunog oporavka (47). Prediktori pojave nove epizode

depresije uključuju: ženski pol, duže trajanje depresivne epizode pre početka lečenja, veći broj prethodnih epizoda i odsustvo bračnog partnera.

Pacijenti koji su usled prve epizode depresije morali da budu hospitalizovani imaju životni rizik od 50% za ponovnu hospitalizaciju (48). Tokom dvanaestogodišnjeg praćenja depresivni pacijenti su proveli i do 15% svog vremena u depresivnoj epizodi (Judd i sar, 1998). Subsindromska depresija pojavljuje se još češće: pacijenti su ispoljavali bar 2 simptoma depresije tokom najmanje 59% vremena. Kao što je već rečeno 10% do 15% depresivnih osoba izvrši suicid, odnosno 60% do 70% od svih suicida izvrše depresivne osobe (49).

I pored primene adekvatne antidepresivne terapije izostanak povoljnog odgovora na terapiju predstavlja značajan problem u lečenju depresije. Procenjuje se da između 25 do 30% depresivnih osoba nakon primene prvog antidepresiva ne postigne zadovoljavajući oporavak, dok oko 10 do 20% ne podnosi inicijalnu antidepresivnu terapiju (8, 9). Drugim rečima, kod svega 20 do 40% pacijenata sa teškom depresivnom epizodom se nakon primene prvog antidepresivnog tretmana može očekivati remisija u smislu odsustva depresivnih simptoma, a i kada se postigne remisija na nivou simptoma, potreban je nastavak lečenja da bi došlo do oporavka na planu socijalnog i profesionalnog funkcionisanja (10).

1.9 Obrazloženje o potrebama istraživanja:

Većina osoba obolelih od depresije ima samo delimično korist od primene jednog antidepresiva tj. od monoterapije iako su antidepresivi uopšteno efikasni u lečenju. Lekarima i pacijentima se ostavlja da procene rizike (neželjeni efekti, finansijski teret) i koristi (tj. mogućnost smanjenja broja simptoma i uspostavljanja remisije) u svakom konkretnom slučaju i potrebu dodavanja dodatnih lekova u režimu lečenja.

Iako je cilj tretmana u lečenju depresivne epizode puna remisija, za većinu pacijenata, remisija je pre izuzetak nego pravilo. Pažljiv izbor lekova sa sinergetskim mehanizmom delovanja u inicijalnoj fazi lečenja može povećati stopu odgovora i remisije i smanjiti rizik od recidiva. U tom smislu poslednjih godina istražuje se i koristi i folna kiselina(50).

Folna kiselina

Folna kiselina (folati su anjonska forma folne kiseline) je pteroilglutaminska kiselina koja se sastoji od tri komponente:

1. 2-amino-4-hidroksipteridinske jezgre,

2. p-aminobenzojeve kiseline i
3. glutaminske kiseline.

Svrstava se u vitamine B kompleksa (B 9). Svi vitamini B kompleksna su topivi u vodi što znači da ih telo ne pohranjuje i ne skladišti.

U prirodi se javlja u obliku poliglutamata. Naziv potiče od latinske reči folium, što označi " list". Folna kiselina se prirodno nalazi u mnogim namernicama, a među biljkama posebnog izdašan izvor je tamno zeleno lisnato povrće.

Bogati izvori folne kiseline takođe su i koren povrća, iznutrice (džigerica, bubrezi), mleko, jaje, suvi pasulj, grašak, kikiriki, pšenične klice, čitavo zrno žitarica, tunjevina, ostrige, losos, bob, paradajz, spanać, pekarski kvasac, asparagus, prokelj itd.

U ljudskom organizmu se ne smoze sintetisati folat de novo, dakle, folna kiselina mora biti uneta kroz ishranu a kako bi zadovoljila svakodnevne potrebe organizam i neophodna je za:

- metabolizam nukleinskih kiselina. Ima fundamentalnu ulogu u rastu i reprodukciji ćelija. Koenzimi sa folnom kiselinom učestvuju u reakcijama koje dovode do sinteze purina (adenin, guanin), timina (metilovanjem pirimidina DNA). U slučaju manjka vitamina B9 smanjena je sinteza nukleinskih kiselina: DNA i RNA;
- neophodan je u sintezi neurotransmitera. U slučaju sniženog nivoa folne kiseline smanjena je i sinteza neurotransmitera monoamina;
- ima naglašenu ulogu u hematopoezi;
- u bliskoj je vezi sa metabolizmom fosfolipida i aminokiselina. Bitna je za iskorištavanje šećera i amino kiselina;

Apsorpcija se vrši celom dužinom tankog creva, a najviše u gornjem ileumu. Poliglutamati sa jedne strane prelaze u monoglutamate prilikom varenja, a sa druge strane u sluzokoži tankog creva stvaraju se dihidrofolati koji prelaze u tetrahidrofolate, a oni u metiltetrahidrofolate koji se transportuju vezani za proteine u portalni krvotok(50).

Folna kiselina sama po sebi nije biološki aktivan i tek metabolizmom prelazi u aktivne derivate. Aktivni oblik, folična kiselina (L metil folat), nastaje redukcijom iz folne kiseline. Vitamin C je neophodan u redukciji folata u aktivni oblik. Prevođenje se odvija u jetri uz pomoć L- askorbinske kiseline. U slučaju manjka vitamina C manje je i folične kiseline i ako folne kiseline ima dovoljno. Doze iznad 2 g vitamina C dnevno pojačavaju izlučivanje folne kiseline;

Konverzija u biološki aktivne derivate:

Sve biološke funkcije folne kiseline obavlja tetrahidrofolata i drugih derivata. Njihova biološka raspoloživost u telu zavisi od delovanja dihidrofolat reduktaze u jetri. Ova

konverzija je neuobičajeno spora u ljudskom organizmu, što je npr manje od 2% u odnosu na onu kod pacova. Osim toga, za razliku od pacova, postoje gotovo petostruke varijacije u aktivnosti ovog enzima kod pojedinih osoba.

U slučaju manjka vitamina B12 folati se ne mogu koristiti. Folična kiselina sa vitaminom B12 deluje kao koenzim F. Kod megaloblastne anemije uvek obavezno pre primene terapije treba isključiti deficit vitamina B12, jer se u suprotnom pogoršava neuropatija uzrokovana deficitom vitamina B12, a moguć je i nastanak teške paranoidne psihoze sa tendencijom ka suicidu. Moguć je i paralelni deficit: vitamina B9, vitamina B12, C vitamina i gvožđa;

- folacin daje visok hematokrit u slučaju perniciozne anemije;

U neonatalnom dobu nivo folata vrlo brzo opada;

- u slučaju manjka eritroblasti postaju megaloblastični, a eritrociti makrocitični (kao kod manjka vitamina B12), a granulociti se pretvaraju u "makropolimorfe" sa hipersegmentiranim jedrom. U daljem toku može se razviti leukopenija i trombocitopenija;

- gvožđe se manje iskorištava i progresivno se nakuplja u retikuloendotelnim ćelijama, a u serumu se nalazi povećani nivo;

- u slučaju manjka eritroblasti postaju megaloblastični, a eritrociti makrocitični (kao kod manjka vitamina B12), a granulociti se pretvaraju u "makropolimorfe" sa hipersegmentiranim jedrom. U daljem toku može se razviti leukopenija i trombocitopenija;

- gvožđe se manje iskorištava i progresivno se nakuplja u retikuloendotelnim ćelijama, a u serumu se nalazi povećani nivo;

Lekovi koji snižavaju nivo folne kiseline u krvi

Sledeći lekovi mogu ometati apsorpciju folne kiseline u organizmu i samim tim dovesti do snižavanja nivoa u krvi :

1. Antacidi
2. H2 blokatori koji se upotrebljavaju za redukovanje lučenja želudačne kiseline : kao što je cimetidin, famotidin, ranitidin.
3. Inhibitori protonske pumpe koji redukuju lučenje želudačne kiseline uključujući someprazol, lansoprazol, omeprazol, rabeprazol.
4. Sekvestranti žučne kiseline koji se koriste - za snižavanje holesterola, uključujući colestipol, holestiramin i colsevelam.
5. Antiepileptički lekovi koji se koriste u lečenju epilepsije uključujući i phenobarbiton, carbamazepin, valproati itd
6. Nesteroidni antireumatici, uključujući ibuprofen, naproxed.
7. Sulfasalazin

8. Triamteren (Diunorm) - diuretik
9. Cycloserin - antibiotik
10. Pyrimethamin - lek koji se koristi u prevenciji i tretmanu malarije i lečenju toksoplazmoze.
11. Trimetoprim
12. Methotrexat je lek koji se koristi u tretmanu nekih malignih oboljenja, reumatoidnog artritisa, psorijaze i redukuje količinu folne kiseline u krvi.

1.9.1.1 Moguće interakcije folne kiseline sa drugim lekovima:

- Antibiotici, tetraciklini - Folnu kiselinu ne treba uzimati u isto vrijeme kada i antibiotika tetraciklina jer ometaju apsorpciju i efikasnost ovog lijeka.
- Fenitoin (Dilantin) - fenitoin, antiepileptik, može smanjiti nivo folata u telu. Međutim, folna kiselina može ometati delovanja fenitoin i na taj način podizati rizik od epileptična pražnjenja.
- Phyrimetamin (Daraprim) - Folna kiselina može napraviti Phyrimetamin, lek koji se koristi u prevenciji i liječenju malarije i bečenju toksoplazmoze, manje efikasnim.
- Lekovi koji se koriste u hemoterapiji; Folna kiselina može podići nivo 5 - fluorouracila i kapecitabina (Xeloda) u telu.

U preporučenim dozama neželjeni efekti folne kiseline su izuzetno retki. Ukoliko se daju u visokom dozama mogu uzrokovati stomačne probleme, nesanicu, osip na koži i sniženje konvulzivnog praga.

Suplementacija folne kiseline ne utiče na povećanje pojave maligniteta (51,52).

Prehrana bogata folnom kiselinom je povezana sa smanjenim rizikom od raka debelog crijeva, neke studije prokazuju da je ta povezanost jača ako je izvor folne kiseline uravnotežena ishrana (53). Takođe, većina istraživanja potvrđuju povezanost visokog unosa folata u ishrani sa smanjenim rizikom od raka prostate.

U fiziološkim uslovima nivo folne kiseline u krvi je 16,31 do 34,88 nmol/L.

Da bi vrednosti nivoa folne kiseline bile u fiziološkim granicama preporučuje se unos u dnevnoj dozi 400 µg folata za zdrave odrasle osobe (54).

Tri komercijalno dostupne formulacije folata referisane u istraživanjima vezano za poboljšanje stope remisije kod depresije su:

1. folna kiselina;

2. derivat folne kiseline: L-methylfolate (L-MTHF);

3. folinska kiselina.

L-MTHF se pod zaštićenim imenom Deplin koristi kao "medical foods" sadrži 7,5 mg L-methylfolate. Prema američkoj asocijaciji Food and Drug Administration (FDA) „medical foods“ se definiše se kao hrana koja se upotrebljava kao lek po preporuci lekara (55).

Folinska kiselina (Leucovorin), derivat je folne kiseline koji se koristi adjuvantno u hemoterapiji isključivo parenteralno.

1.9.1.2 ULOGA FOLNE KISELINE U SINTEZI NEUROTRANSMITERA

Preko monokarbonskog ciklusa, folna kiselina i folinska kiselina se konvertuju u L-MTHF (55). Ovaj aktivni oblik folne kiseline može da pređe krvno-moždanu barijeru i aktivira enzime potrebne za sintezu dopamina, norepinefrina i serotonina, trimonoaminskih neurotransmiteri koji su uključeni, kao što je poznato, u nastanak depresije (14). Poznato je da L-MTHF deluje kao regulator ključnog kofaktora za sintezu trimonoaminskih neurotransmitera te se u literaturi označava kao trimonomodulator (TMM) dok je naziv kofaktora tetrahydrobiopterin (BH4).

L-MTHF modulišući sintezu neurotransmitera putem uticaja na BH4 moguće pojačava i akciju antidepresiva (56,57).

Metabolizam folne kiseline u nervnom sistemu je povezan sa metilacijom biogenih amina i fosfolipida posredstvom S-adenosylmethionine. Ukoliko postoje poremećaji metilacije javlja se nakupljanje homocisteina. Homocistein ili njegovi metaboliti mogu direktno delovati na N-methyl-D-aspartat glutamat receptore (NMDA) ili inhibirati dalje procese metilacije u centralnom nervnom sistemu (57,58).

Enzim methylenetetrahydrofolate reductasa (MTHFR) neophodan je za konvertovanje folata u L-MTHF. Genetski polimorfizam (C677T) ovog enzima je visoke učestalosti kod obolelih od depresivnog poremećaja (procenjuje se u oko 70%) (59,60).

2 CILJ ISTRAŽIVANJA

2.1 Cilj istraživanja je bio da se:

1. Kod obolelih od depresivnog poremećaja utvrde vrednosti nivoa folne kiseline u serumu i proceni težina kliničke slike instrumentima kliničke procene.

2. Utvrde i uporede kod obolelih sa depresivnim poremećajem terapijski odgovori tretmana antidepresivima kod obolelih koji imaju niske vrednosti nivoa folne kiseline u serumu i kod obolelih koji imaju vrednosti folne kiseline u serumu u fiziološkim granicama.

3. Utvrde da li kod obolelih sa depresivnim poremećajem koji imaju nivo folne kiseline u krvi u niskim i u fiziološkim granicama, a nisu odreagovali na antidepresivni tretman postoji terapijski odgovor nakon uvođenja folne kiseline.

2.2 HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA:

1. Kod osoba koje boluju od depresivnog poremećaja i imaju težu kliničku sliku i/ili veći broj depresivnih simptoma nivo folne kiseline u serumu je ispod fizioloških vrednosti.

2. Uvođenje folne kiseline u terapiju kod osoba koje boluju od depresivnog poremećaja, a imaju u serumu nivo folne kiseline ispod fizioloških vrednosti popravljaju terapijski odgovor na antidepresive tj. smanjuje skor na skalama kliničke procene za 50%.

3. Uvođenje folne kiseline u terapiju kod osoba koje boluju od depresivnog poremećaja i imaju nivo folne kiseline u serumu u fiziološkim granicama, a ne reaguju na antidepresivni tretman popravljaju terapijski odgovor na antidepresive tj. smanjuje skor na skalama kliničke procene za 50%.

3 METODOLOGIJA

3.1 Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka:

Istraživanje je obuhvatilo obolele kod kojih je dijagnoza depresivne epizode/depresivnog poremećaja (F3) utvrđena na osnovu psihijatrijskog intervjua prema kriterijumima Međunarodne klasifikacije bolesti, deseta revizija (ICD X), koji su se zbog aktuelne depresivne epizode lečili ambulantno ili u bolničkim uslovima od 1.01.2012 do 31.12.2012 godine u Kliničkom centru Vojvodine.

Broj pacijenata koji je obuhvaćen istraživanjem bio je 102.

Za svakog pacijenata je formiran protokol koji je sadržao:

1. Lične podatke, sociodemografske podatke i podatke o ranijim i postojećim telesnim obolenjima, i lekovima koje aktuelno uzimaju - Prilog 1.
2. Rezultate osnovnih biohemijskih analiza dobijenih pregledom krvi pacijenta: u nultoj nedelji istraživanja (pri prijemu), i na kraju osme nedelje (KKS, AST, ALT, gama GT, bilirubin, amilaze u serumu, urea, kreatinin, acidum urikum). U protokol su unošeni podaci o nivou vitamina B12 u krvi koji je određivan u nultoj nedelji i podaci o nivou folne kiseline u krvi koji je meren u nultoj nedelji.
3. Podatke procene težine kliničke slike utvrđene u nultoj, na kraju četvrte i na kraju osme nedelje lečenja, koji su dobijeni upotrebom instrumenta Hamiltonove skale za procenu depresivnosti (Hamilton Rating Scale for Depression - HRSD 21 - Prilog 2), Montgomeri -Asberg skale za procenu depresivnosti (MADRS - Prilog 3) i testom opšteg kliničkog utiska (CGI- Prilog 4).

Na osnovu podataka iz protokola formirane su dve grupe ispitanika.

Prva grupa ispitanika (I) je obuhvatila je pacijente sa niskim ili graničnim vrednostima nivoa folne kiseline u krvi.

Druga grupa (II) ispitanika je obuhvatila pacijente koji imaju vrednosti folne kiseline u fiziološkom opsegu (16,31 do 34,88 nmol/l).

Lečenje depresivnog poremećaja kod pacijenata iz obe grupe sprovedeno je po preporukama Nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse za lečenje depresije za inicijalno lečenje depresivne epizode.

Nakon četiri nedelje lečenja urađena je procena terapijskog odgovora primenom HRSD 21, MADRS i CGI. U odnosu na terapijski odgovor pacijenti svake grupe su podeljeni u dve podgrupe a i b.

Podgrupe Ia i IIa obuhvatile su obolele sa adekvatnim terapijskim odgovorom (sniženje HRSD 21 skora za 50%).

Podgrupe Ib i IIb obuhvatile su obolele koji nisu imali adekvatan odgovor na terapiju.

Pacijentima iz podgrupe Ib i IIb je od pete nedelje u lečenje uvedena uz antidepresive i folna kiselina u dozi od 15 mg dnevno.

Nakon osam nedelja lečenja je procenjivan terapijski odgovor u svim grupama skalama kliničke procene.

3.2 Faktor uključivanja u istraživanje bili su :

1. osobe obbolele od depresivne epizode/ depresivnog poremećaja iz dijagnostičke kategorije F3 utvrđenih na osnovu psihijatrijskog intervjua prema kriterijumima Međunarodne klasifikacije bolesti. revizija (ICD X)
2. osobe oba pola starosti 18 do 70 godina života
3. potpisan informisan pristanak učesnika za uključenje u istraživanje.

3.3 Faktor za isključivanja iz istraživanja su bili:

1. osobe obbolele od depresivnog poremećaja koje imaju vrednosti nivoa vitamina B₁₂ u krvi ispod normale (153,9-713,3pmol/l) ili graničnih vrednosti;
 2. osobe koje boluju od malignih oboljenja;
 3. trudnoća i dojenje;
 4. osobe koje boluju od psihijatrijskih poremećaja iz dijagnostičkih grupa F0,F1,F2 prema ICD X.
- Istraživanje je izvedeno na Klinici za psihijatriju, odeljenje za poremećaje raspoloženja, i Laboratoriji Kliničkog Centra Vojvodine.

3.4 ODREĐIVANJE FOLNE KISELINE U KRVI

KRATAK PRINCIP METODE

Nivo folata u krvi je određivan na AxSYM aparatu IC (jonska kaptaza) metodom, koja se bazira na „ hvatanju“ negativno naelektrisanih polianjonskih kompleksa folata na staklena vlakna matriks ćelija, koja su pozitivno naelektrisana zahvaljujući prethodnom dodavanju kvarternarne amonijumske smeše (solucija 2). Mešanjem uzorka sa kaptaznim reagensom nastaju polianijonski kompleksi folata koji se vezuju za staklena vlakna matriks ćelija a zatim se za njih vezuju konjugat i supstrat koji u reakciji formiraju jedinjenje koje je fluorescentno.

Koncentracija folata u uzorku proporcijalna je brzini stvaranja ovog fluoroscirajućeg jedinjenja.

3.4.1.1 UZORCI I STABILNOST UZORKA

Serum, plazma (EDTA, kalijum oksalat ili natrijum citrat) su uzeti našte. Uzorak je čuvan zaštićen od svetlosti. Folati u uzorku seruma su stabilni sedam dana na 2-8 stepeni C, ili jedan mesec na – 20 stepeni C.

STABILNOST I ODBACIVANJE REAGENSA

Denaturant 2: 13 ml

Reagens Pakovanje A

Reagens Pakovanje B

Prilikom otvaranja nove kutije reagensa, presipa se celokupna količina Denaturanta (13 ml) u obojeni deo Reagens Pakovanje B. Ovako pripremljeni reagensi odmah su spremni za upotrebu.

Ukoliko Denaturant nije presut u obojeni deo Reagens pakovanje B javiće se AxSYM sistemski greška „3065- Liquid not found“.

Pre stavljanja u aparat, potrebno je otvoriti kružni poklopac sa Reagens Pakovanja. Reagensi su stabilni do datuma isteka roka trajanjakada se čuvaju na 2-8 stepeni C. Mogu se koristiti odmah nakon uklanjanja sa 2-8 stepeni C.

OSTALI REAGENSI:

Solucija 1(MUP): 230 ml

Solucija 2(ion capture): 230 ml

Solucija 3(matrix cell wash): 1000ml

Solucija 4(line diluent): 10 l

Probe cleaning solucija: 220 ml

AxSYM Folate Specimen Diluent: 10 ml

Solucija 1 (MUP) je stabilna do datuma isteka roka trajanja kada se čuva na temperaturi 2-8 stepeni C (ne zamrzavati) i može se koristiti odmah nakon uklanjanja sa navedene temperature. Nakon otvaranja boce, u aparatu je stabilna četrnaest dana.

Solucija 2, Solucija3, Solucija 4 i probecleaning solucije se čuvaju na 15-30 stepeni C i stabilni su do datuma isteka roka trajanja.

AxSYM Folate Speciment Diluent je stabilan do datuma isteka roka trajanja kada se čuva na 2-8 stepeni C i može se koristiti odmah nakon uklanjanja sa iste.

KALIBRACIJA

Master kalibratori (3C81-30)-2x2ml

Standardni kalibratori(9C13-01)-6x2 ml

Kalibratori su spremni za upotrebu. Čuvaju se zamrznuti na -10 stepeni C ili hladnije. Pre upotrebe su odmrznuti na sobnoj temperaturi i nežno promešani. Odmah nakon upotrebe su zamrznuti na temperaturi čuvanja. Kalibratori su fotosenzitivni i moraju se čuvati zaštićeni od svetlosti. Stabilni su do datuma isteka roka trajanja kada se čuvaju prema uputstvu. Vrednosti kalibratora nisu lot-zavisne.

KONTROLNI SERUMI

Folate LOW i HIGH kontrolni serumi (9C13-10)(4x(2x2 ml))

-čuvaju se na 2-8 stepeni C

Folate MEDIUM kontrolni serum (3C81-11)(8x1 ml)

-čuva se zamrznut na – 10 stepeni C ili hladnije. Nakon odmrzavanja, stabilan je 7 dana na 2-8 stepeni C.

Svi kontrolni serumi su spremni za upotrebu i stabilni do datuma isteka roka trajanja kada se čuvaju prema uputstvu. Fotosenzitivni su i moraju se čuvati zaštićeni od svetlosti. Vrednosti kontrolnih seruma nisu lot-zavisne.

LINEARNOST

Linearnost metode je 45,3 nmol/l.

Ukoliko su vrednosti veće od 45,3 nmol/l razrediti uzorak manuelno u odnosu 1:2 sa AxSYM Folate specimen Diluentom. Dobijeni rezultati se množe sa 2. Vrednost diluiranog uzorka mora biti veća od 2,04 nmol/l (senzitivnost eseja). Ne preporučuje se dilucija uorka veća od 1:4.

REFERENTNE VREDNOSTI

16,31-34,88 nmol/l

3.5 Osnovne metode statističke obrade podataka

Rezultati su unošeni u posebno kreiranu bazu podataka u programu ACCESS i SPSS 22.0.

Statistička analiza, je izvedena uz pomoć adekvatnih statističkih kompjuterskih programa; prikaz podataka uz pomoć deskriptivnih statističkih metoda –parametrijske i neparametrijske metoda – tabelarni i grafički prikazi; značajnost razlika između grupa je ispitana χ^2 i Studentovim t testom i analizom varijanse (ANOVA) za ispitivanja međusobnog odnosa među varijablama korišćene je i binarna logistička regresija.

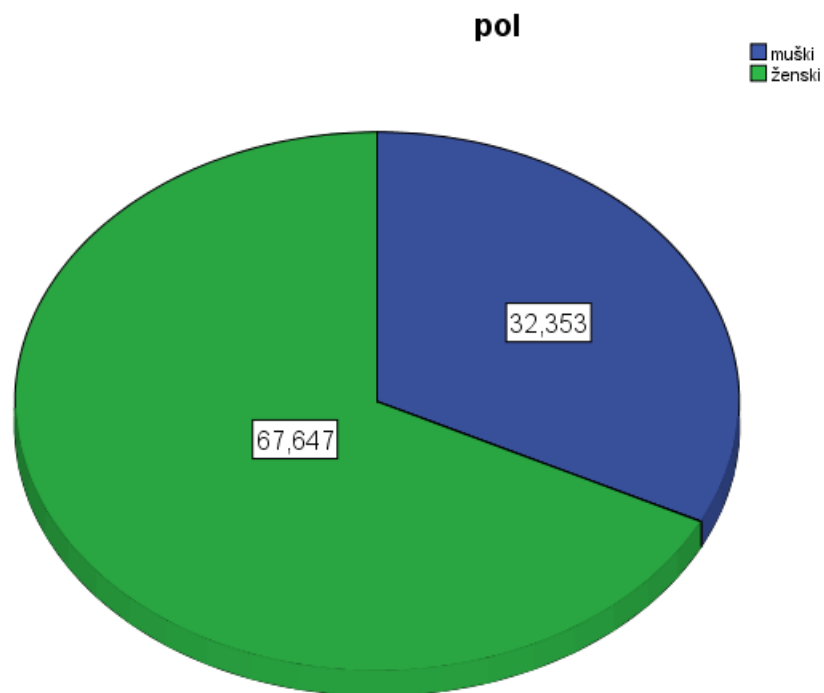
4 Rezultati

4.1 DESKRIPTIVNA STATISTIKA ZA CEO UZORAK

Frekvencije

Tabela 1

		pol			
		frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni	muški	33	32,4	32,4	32,4
	ženski	69	67,6	67,6	100,0
ukupno		102	100,0	100,0	



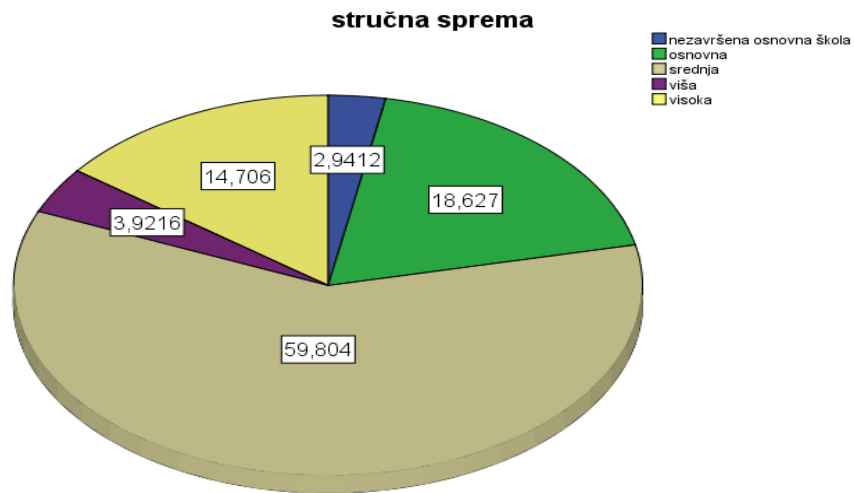
Grafikon 1

stručna sprema

Tabela 2

stručna sprema

	frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni nezavršena osnovna škola	3	2,9	2,9	2,9
osnovna	19	18,6	18,6	21,6
srednja	61	59,8	59,8	81,4
viša	4	3,9	3,9	85,3
visoka	15	14,7	14,7	100,0
ukupno	102	100,0	100,0	



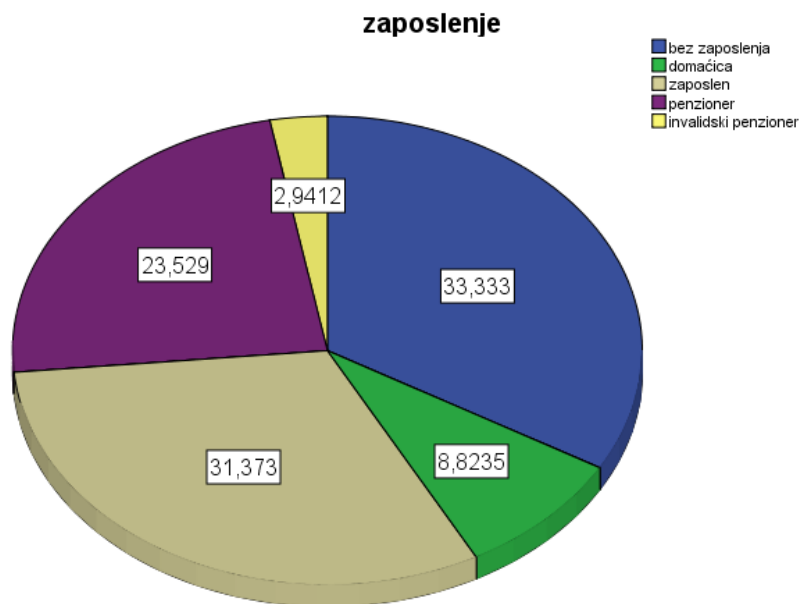
Grafikon 2

Zaposlenje

Tabela 3

zaposlenje

	frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni bez zaposlenja	34	33,3	33,3	33,3
domaćica	9	8,8	8,8	42,2
zaposlen	32	31,4	31,4	73,5
penzioner	24	23,5	23,5	97,1
invalidski pensioner	3	2,9	2,9	100,0
ukupno	102	100,0	100,0	



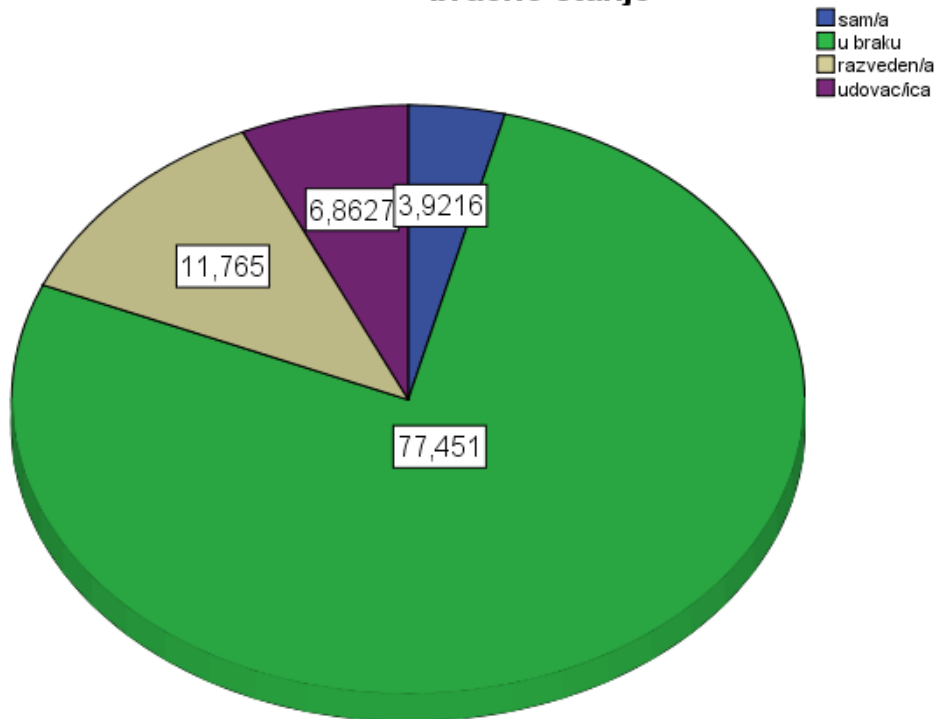
Grafikon 3

bračno stanje
Tabela 4

bračno stanje

	frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni sam/a	4	3,9	3,9	3,9
u braku	79	77,5	77,5	81,4
razveden/a	12	11,8	11,8	93,1
udovac/ica	7	6,9	6,9	100,0
ukupno	102	100,0	100,0	

bračno stanje



Grafikon 4

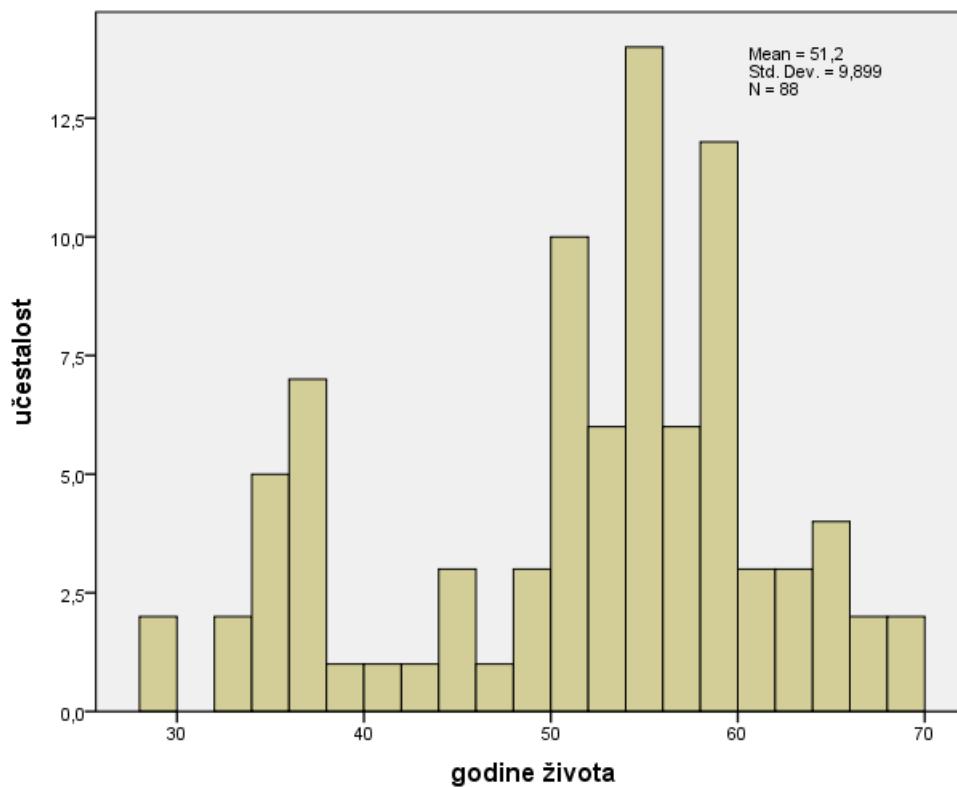
Tabela 5

Deskriptivna statistika za merne varijable

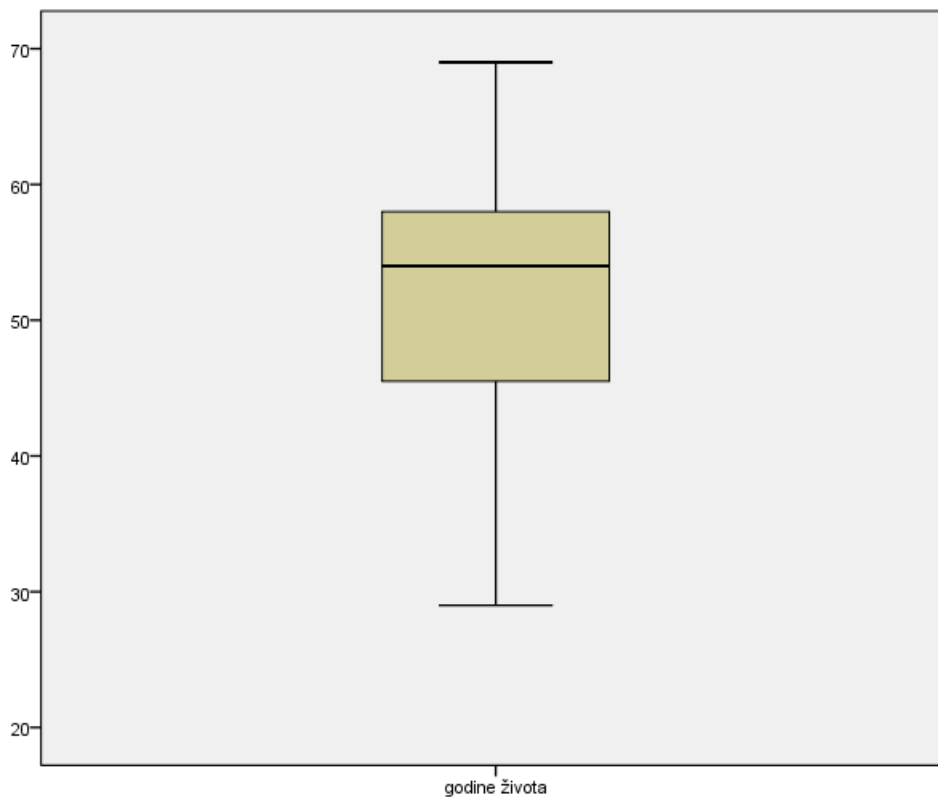
			statistik	st. greška	
godine života	AS		51,20	1,055	
	95% interval poverenja AS	donja granica	49,11		
		gornja granica	53,30		
	korigovana AS (5%)		51,41		
	medijana		54,00		
	varijansa		97,981		
	SD		9,899		
	minimum		29		
	maksimum		69		
	opseg		40		
	interkvartilni opseg		13		
	zakrivljenost (Skewness)		-,569	,257	
	spljoštenost (Kurtosis)		-,499	,508	
	broj dece	AS		2,02	,082
		95% interval poverenja AS	donja granica	1,86	
		gornja granica	2,19		
korigovana AS (5%)			1,97		
medijana			2,00		
varijansa			,597		
SD			,773		
minimum			1		
maksimum			5		
opseg			4		
interkvartilni opseg			0		
zakrivljenost (Skewness)			1,184	,257	
spljoštenost (Kurtosis)			3,511	,508	
broj članova domaćinstva		AS		3,84	,202
		95% interval poverenja AS	donja granica	3,44	
		gornja granica	4,24		
	korigovana AS (5%)		3,72		
	medijana		4,00		
	varijansa		3,584		
	SD		1,893		
	minimum		1		
	maksimum		10		
	opseg		9		
	interkvartilni opseg		2		
	zakrivljenost (Skewness)		,952	,257	

količina novca po članu porodice	spljoštenost (Kurtosis)		1,455	,508
	AS		16193,18	1111,221
	95% interval poverenja AS	donja granica	13984,51	
		gornja granica	18401,85	
	korigovana AS (5%)		15325,76	
	medijana		15000,00	
	varijansa		108663401,254	
	SD		10424,174	
	minimum		3000	
	maksimum		50000	
	opseg		47000	
	interkvartilni opseg		10750	
	zakrivljenost (Skewness)		1,218	,257
	spljoštenost (Kurtosis)		1,333	,508

Godine života



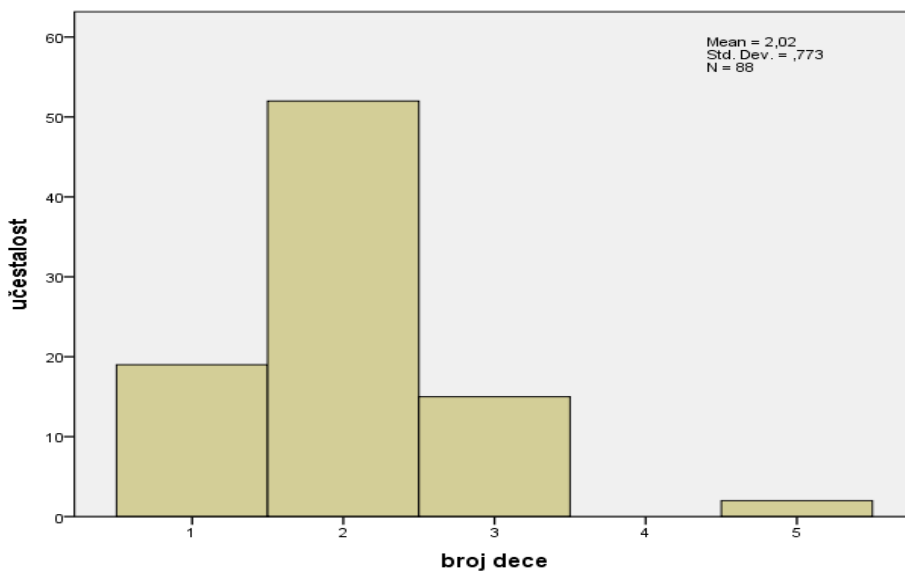
Grafikon 5



Grafikon 6

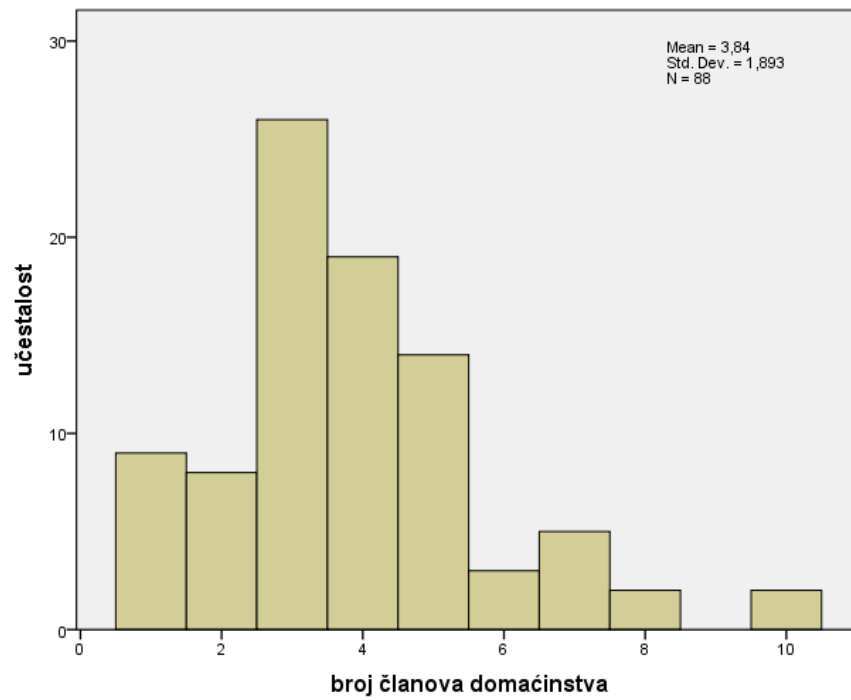
Distribucija je negativno asimetrična što praktično znači da u uzorku preovlađuju stariji ispitanici.

broj dece

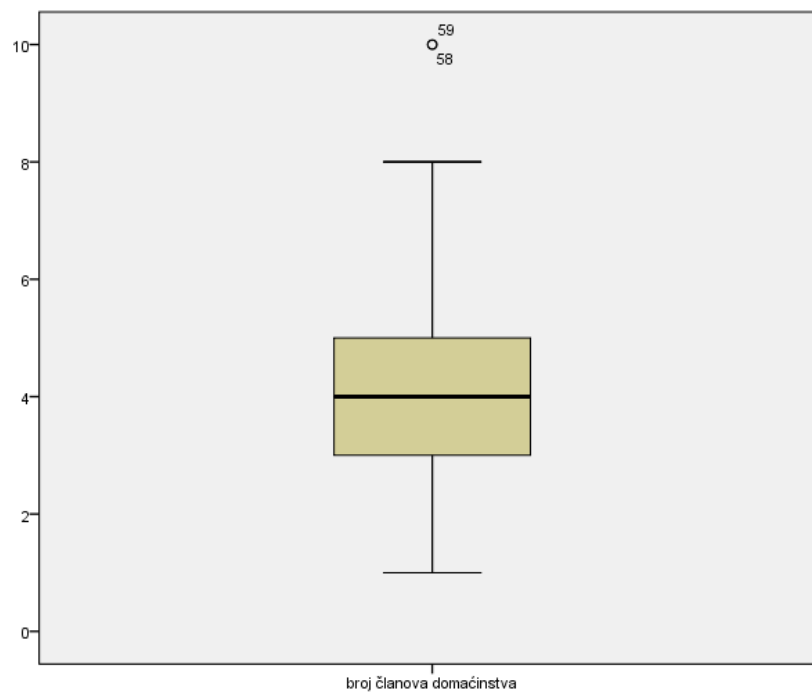


Grafikon 7

broj članova domaćinstva

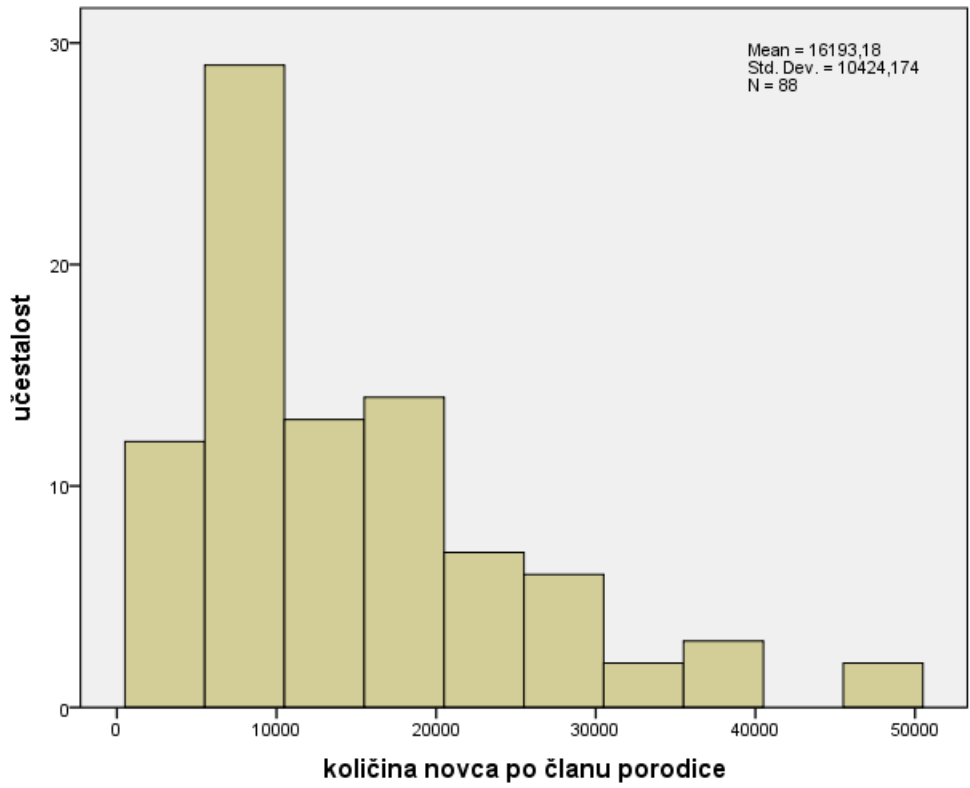


Grafikon 8



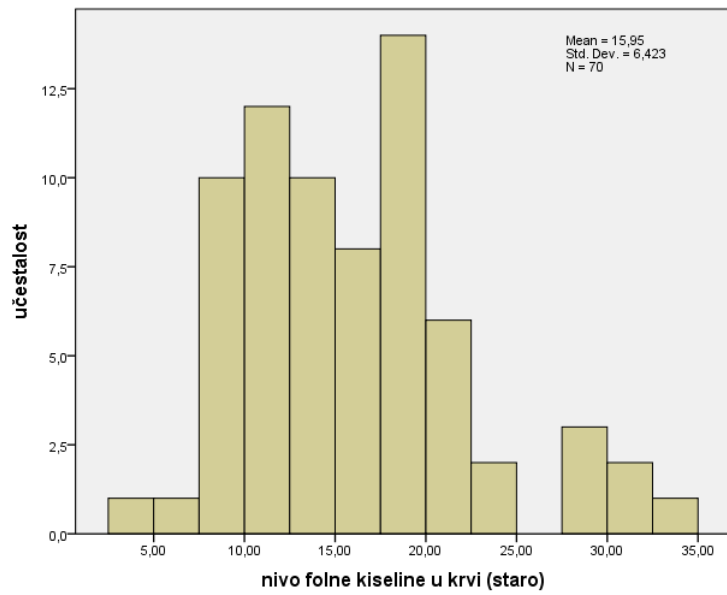
Grafikon 9

količina novca po članu porodice

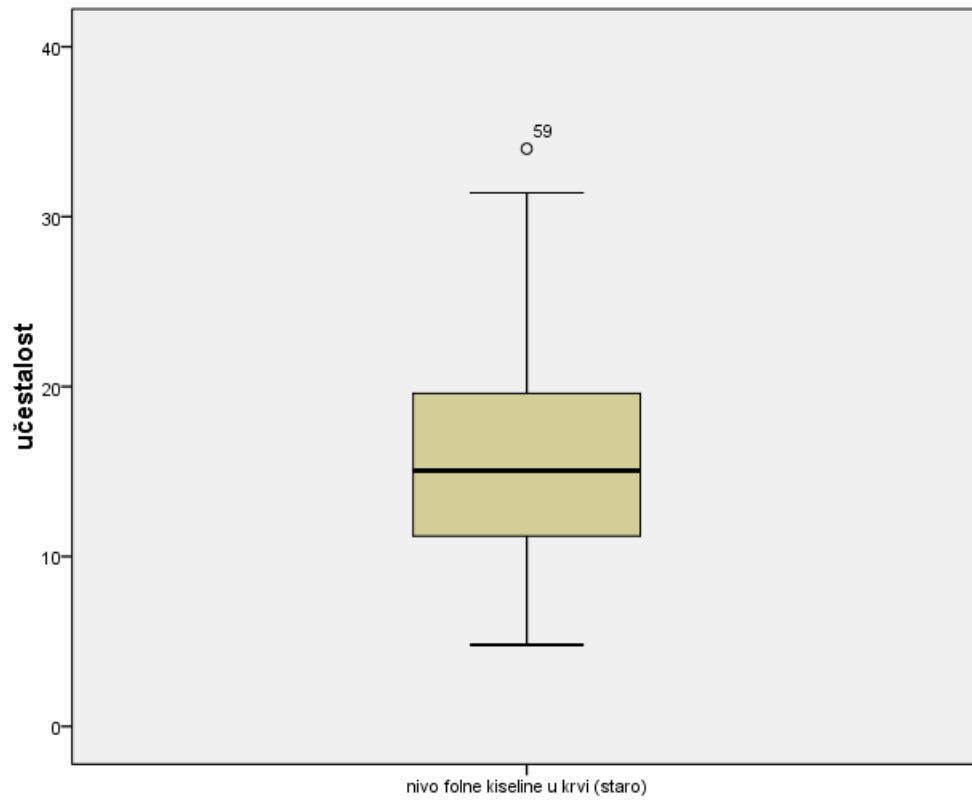


Grafikon 10

nivo folne kiseline u krvi



Grafikon 11



Grafikon 12

4.2 DESKRIPTIVNA STATISTIKA PO GRUPAMA - NIVO FOLNE KISELINE

U narednim analizama ukrštene su varijable *nivo folne kiseline u krvi* i *adekvatan terapijski odgovor*. Koristena je procena adekvatnosti terapijskog odgovora na HAMD sa 17 i sa 21 ajtemom. Takođe, procenjivan je terapijski odgovor u IV i u VIII nedelji.

Tabela 6

Rezime obrade slučajeva

	slučajevi					
	validni		nedostajući		ukupno	
	N	%	N	%	N	%
nivo folne kiseline u krvi * terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD17)	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%
nivo folne kiseline u krvi * terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD17)	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%
nivo folne kiseline u krvi * terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%
nivo folne kiseline u krvi * terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD21)	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%
nivo folne kiseline u krvi * pol	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%
nivo folne kiseline u krvi * stručna sprema	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%
nivo folne kiseline u krvi * zaposlenje	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%
nivo folne kiseline u krvi * Broj depresivnih epizoda uključujući i aktuelnu	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%
nivo folne kiseline u krvi * nadoknada folne kiseline	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%

4.3 nivo folne kiseline u krvi * terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD17)

Tabela 7

Tabela kontingencije

		terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD17)			
		adekvatan	neadekvatan	ukupno	
nivo folne kiseline u krvi	snižen	N	1 _a	41 _b	42
		%	2,4%	97,6%	100,0%
		korigovani rezidual	-3,5	3,5	
normalan		N	18 _a	42 _b	60
		%	30,0%	70,0%	100,0%
		korigovani rezidual	3,5	-3,5	
ukupno		N	19	83	102
		%	18,6%	81,4%	100,0%

Kod ispitanika sa sniženim nivoom folne kiseline samo 2,4% ima adekvatan terapijski odgovor u IV nedelji meren preko HAMD17. 97,6% ima neadekvatan odgovor.

Ovaj hi-kvadrat je značajan, što znači da se ispitanici sa različitim nivo folne kiseline razlikuju po terapijskom odgovoru

Tabela 8

Hi-kvadrat testovi

	vrednost	df	asimp. p (2-strana)	Egzaktna p (2-strana)
Pearsonov hi-kvadrat	12,433	1	,000	
korekcija za kontinuitet	10,678	1	,001	
Fisherov egzaktni test				,000
N validnih slučajeva	102			

Tabela 9

Simetrične mere

	vrednost	aprosk. p
Phi	-,349	,000
Cramerovo V	,349	,000
koeficijent kontingencije C	,330	,000
N validnih slučajeva	102	

Podela korelacija po visini: do 0.30 neznatna, 0.30-0.50 niska, 050-0.80 visoka, preko 0.80 vrlo visoka.

Korelacija u ovoj analizi spada u *niske*.

4.4 nivo folne kiseline u krvi * terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD17)

Tabela 10

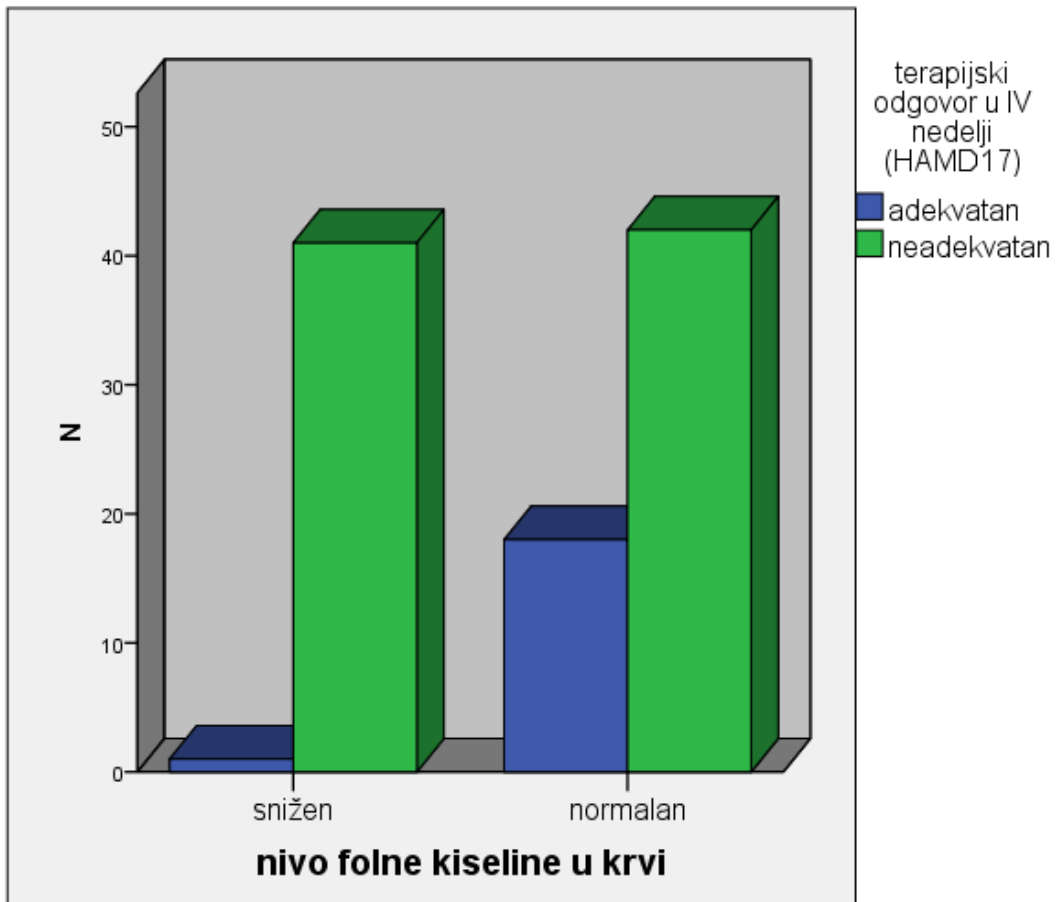


Tabela kontingencije

terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD17) ukupno

		adekvatan	neadekvatan	
nivo folne kiseline u krvi	snižen	N	33 _a	9 _a 42
		%	78,6%	21,4% 100,0%
		korigovani rezidual	,0	,0
	normalan	N	47 _a	13 _a 60
		%	78,3%	21,7% 100,0%
		korigovani rezidual	,0	,0
ukupno	N	80	22 102	
	%	78,4%	21,6% 100,0%	

Tabela 11

Hi-kvadrat testovi

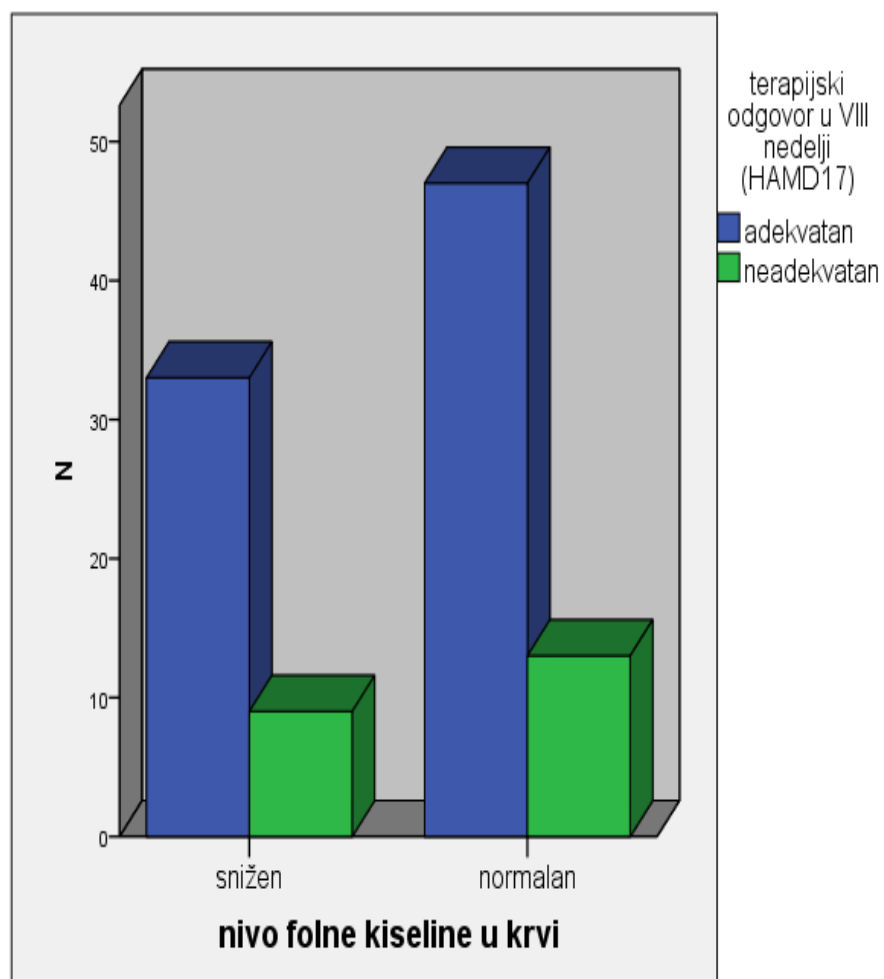
	vrednost	df	asimp. p (2-strana)	Egzaktna p (2-strana)
Pearsonov hi-kvadrat	,001	1	,977	
korekcija za kontinuitet	,000	1	1,000	
Fisherov egzaktni test				1,000
N validnih slučajeva	102			

Ovde nema značajne razlike. To znači da se ispitanici sa različitim nivoom FK ne razlikuju po adekvatnosti terapijskog odgovora u VIII nedelji.

Tabela 12

Simetrične mere

	vrednost aproks. p	
Phi	,003	,977
Cramerovo V	,003	,977
koeficijent kontingencije C	,003	,977
N validnih slučajeva	102	



Grafikon 13

Tabela 13 nivo folne kiseline u krvi * terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)

Tabela kontingencije

			terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)		
			adekvatan	neadekvatan	ukupno
nivo folne kiseline u	snižen	N	1 _a	41 _b	42
		%	2,4%	97,6%	100,0%
	Korigovani rezidual		-2,9	2,9	
	normalan	N	14 _a	46 _b	60
		%	23,3%	76,7%	100,0%
	Korigovani rezidual		2,9	-2,9	
ukupno	N	15	87	102	
	%	14,7%	85,3%	100,0%	

Tabela 14

Hi-kvadrat testovi

	vrednost	df	asimp. p (2-strana)	Egzaktna p (2-strana)
Pearsonov hi-kvadrat	8,647	1	,003	
korekcija za kontinuitet	7,057	1	,008	
Fisherov egzaktni test				,003
N validnih slučajeva	102			

Hi-kvadrat je statistički značajan. Kod ispitanika sa sniženim nivoom FK u krvi adekvatan terapijski odgovor u IV nedelji je značajno ređi nego kod ispitanika sa normalnim nivoom FK u krvi.

Tabela 15

Simetrične mere

	vrednost	aproks. p
Phi	-,291	,003
Cramerovo V	,291	,003
koeficijent kontingencije C	,280	,003
N validnih slučajeva	102	

Korelacija nivoa FK u krvi i adekvatnosti terapijskog odgovora je statistički značajna i neznatna.

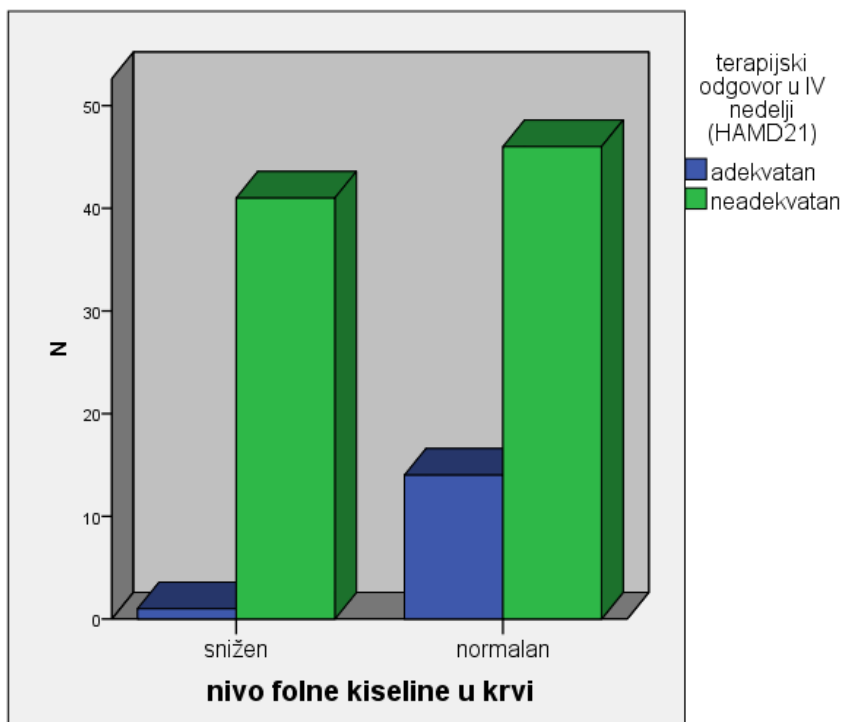


Tabela 16 nivo folne kiseline u krvi * terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD21)

Grafikon 14

Tabela kontingencije

			terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD21)		
			adekvatan	neadekvatan	ukupno
nivo folne kiseline u krvi	snižen	N	34 _a	8 _a	42
		%	81,0%	19,0%	100,0%
		korigovani rezidual	,3	-,3	
	normalan	N	47 _a	13 _a	60
		%	78,3%	21,7%	100,0%
		korigovani rezidual	-,3	,3	
ukupno	N	81	21	102	
	%	79,4%	20,6%	100,0%	

Tabela 17

Hi-kvadrat testovi

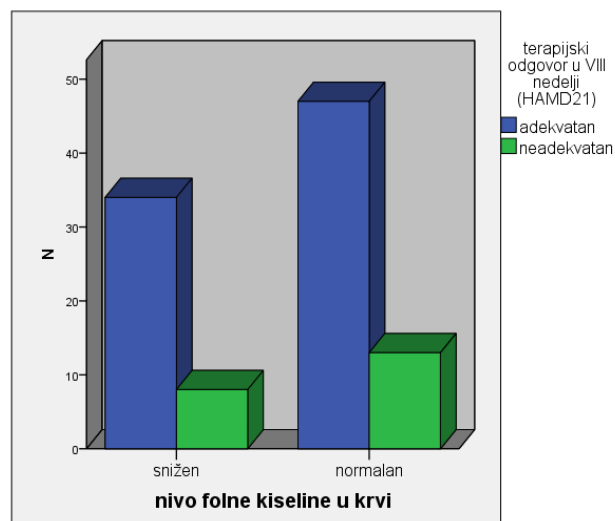
	vrednost	df	asimp. p (2-strana)	Egzaktna p (2-strana)
Pearsonov hi-kvadrat	,104	1		,747
korekcija za kontinuitet	,005	1		,942
Fisherov egzaktni test				,808
N validnih slučajeva	102			

Hi-kvadrat nije statistički značajan. Nema razlike u TO u VIII nedelji u zavisnosti od nivoa FK u krvi.

Tabela 18

Simetrične mere

	vrednost	aproks. p
Phi	,032	,747
Cramerovo V	,032	,747
koeficijent kontingencije C	,032	,747
N validnih slučajeva	102	



Grafikon 15

pol * nivo folne kiseline u krvi

Tabela 19

Tabela kontingencije

			nivo folne kiseline u krvi		
			snižen	normalan	ukupno
pol	muški	N	19 _a	14 _b	33
		%	57,6%	42,4%	100,0%
		Korigovani rezidual	2,3	-2,3	
	ženski	N	23 _a	46 _b	69
		%	33,3%	66,7%	100,0%
		Korigovani rezidual	-2,3	2,3	
ukupno		N	42	60	102
		%	41,2%	58,8%	100,0%

Tabela 20

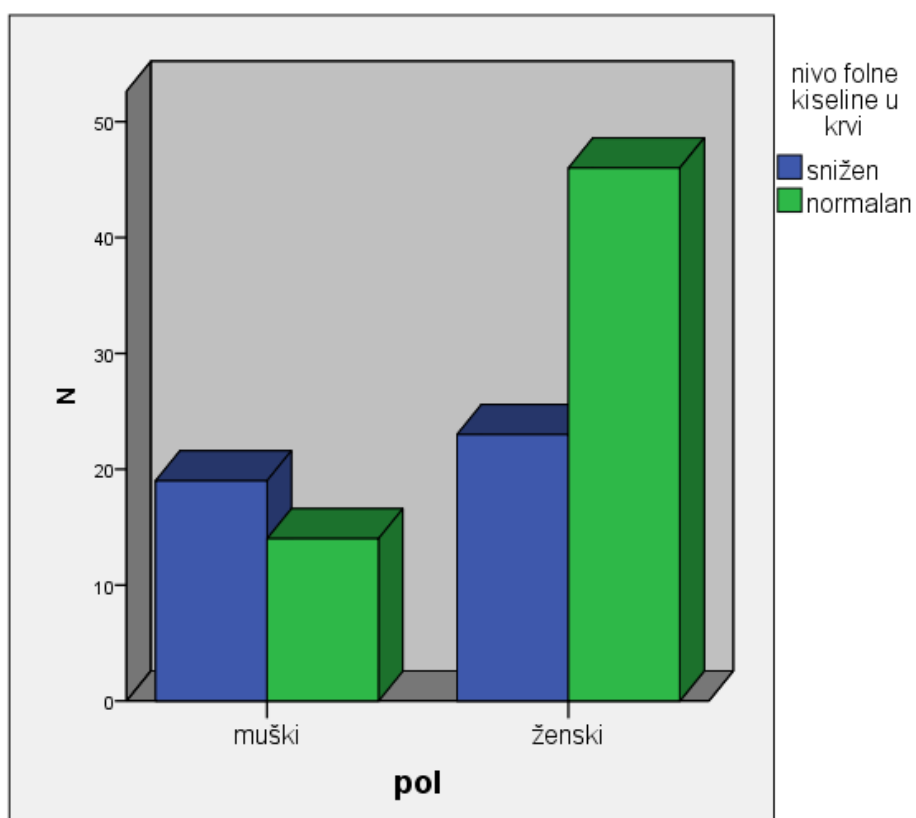
Hi-kvadrat testovi

	vrednost	df	asimp. p (2-strana)	Egzaktna p (2-strana)
Pearsonov hi-kvadrat	5,416	1	,020	
korekcija za kontinuitet	4,462	1	,035	
Fisherov egzaktni test				,031
N validnih slučajeva	102			

Postoje značajne razlike po nivou FK u krvi u zavisnosti od pola. Snižen nivo FK je zastupljeniji kod muškaraca nego kod žena.

Tabela 21

Simetrične mere		
	vrednost	aprosk. p
Phi	,230	,020
Cramerovo V	,230	,020
koeficijent kontingencije C	,225	,020
N validnih slučajeva	102	



Korelacija između pola i nivoa FK u krvi je statistički značajna i neznatna.

stručna sprema * nivo folne kiseline u krvi

Tabela 22

Tabela kontingencije

		nivo folne kiseline u krvi		
		snižen	normalan	ukupno
stručna sprema nezavršena osnovna škola	N	0 _a	3 _a	3
	%	0,0%	100,0%	100,0%
	Korigovani rezidual	-1,5	1,5	
osnovna	N	9 _a	10 _a	19
	%	47,4%	52,6%	100,0%
	Korigovani rezidual	,6	-,6	
srednja	N	29 _a	32 _a	61
	%	47,5%	52,5%	100,0%
	Korigovani rezidual	1,6	-1,6	
viša	N	0 _a	4 _a	4
	%	0,0%	100,0%	100,0%
	Korigovani rezidual	-1,7	1,7	
visoka	N	4 _a	11 _a	15
	%	26,7%	73,3%	100,0%
	Korigovani rezidual	-1,2	1,2	
ukupno	N	42	60	102
	%	41,2%	58,8%	100,0%

Tabela 23

Hi-kvadrat testovi

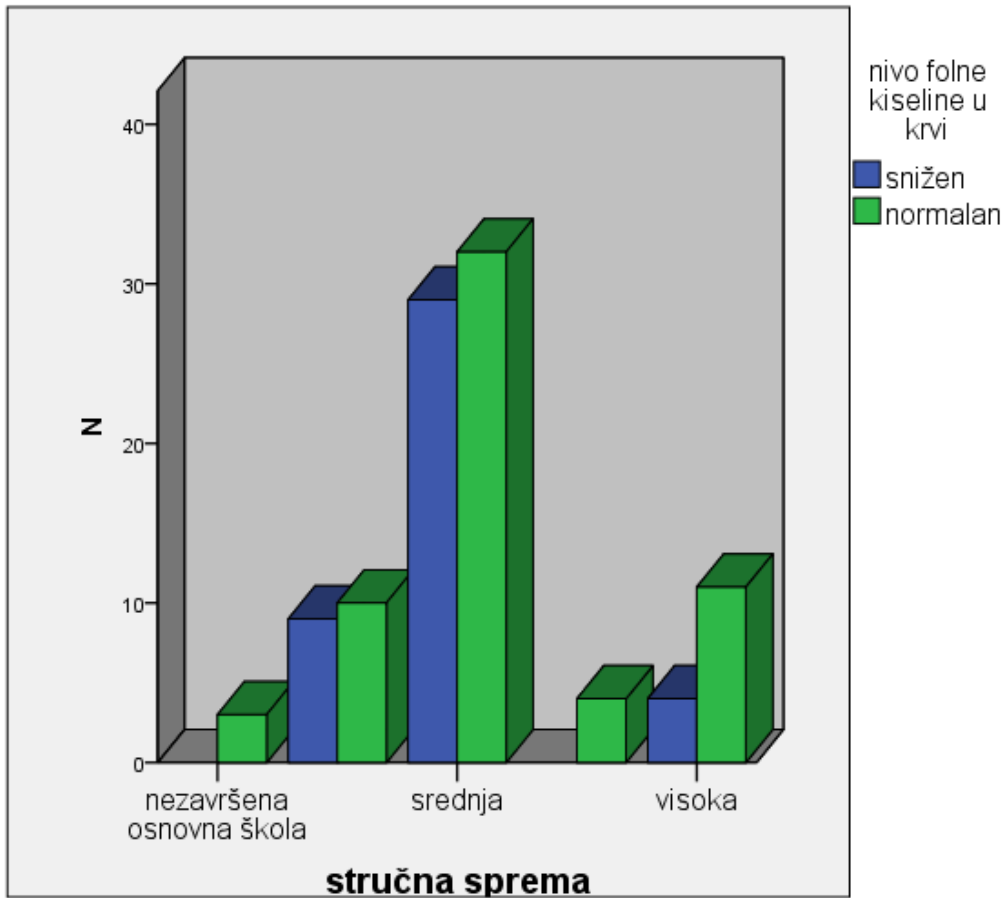
	vrednost	df	asimp. p (2-strana)
Pearsonov hi-kvadrat	7,525	4	,111
N validnih slučajeva	102		

Nema razlike između ispitanika različitog stepena obrazovanja po nivou FK u krvi. Tabelu kontingencije i dalje možete koristiti za opis *uzorka*.

Tabela 24

Simetrične mere

	vrednost	aprosk. p
Phi	,272	,111
Cramerovo V	,272	,111
koeficijent kontingencije C	,262	,111
N validnih slučajeva	102	



Grafikon 16

zaposlenje * nivo folne kiseline u krvi

Tabela 25

Tabela kontingencije

			nivo folne kiseline u krvi		
			snižen	normalan	ukupno
zaposlenje bez zaposlenja	N	15 _a	19 _a	34	
	%	44,1%	55,9%	100,0%	
	Korigovani rezidual	,4	-,4		
domaćica	N	4 _a	5 _a	9	
	%	44,4%	55,6%	100,0%	
	Korigovani rezidual	,2	-,2		
zaposlen	N	12 _a	20 _a	32	
	%	37,5%	62,5%	100,0%	
	Korigovani rezidual	-,5	,5		
penzioner	N	9 _a	15 _a	24	
	%	37,5%	62,5%	100,0%	
	Korigovani rezidual	-,4	,4		
invalidski penzioner	N	2 _a	1 _a	3	
	%	66,7%	33,3%	100,0%	
	Korigovani rezidual	,9	-,9		
ukupno	N	42	60	102	
	%	41,2%	58,8%	100,0%	

Tabela 26

Hi-kvadrat testovi

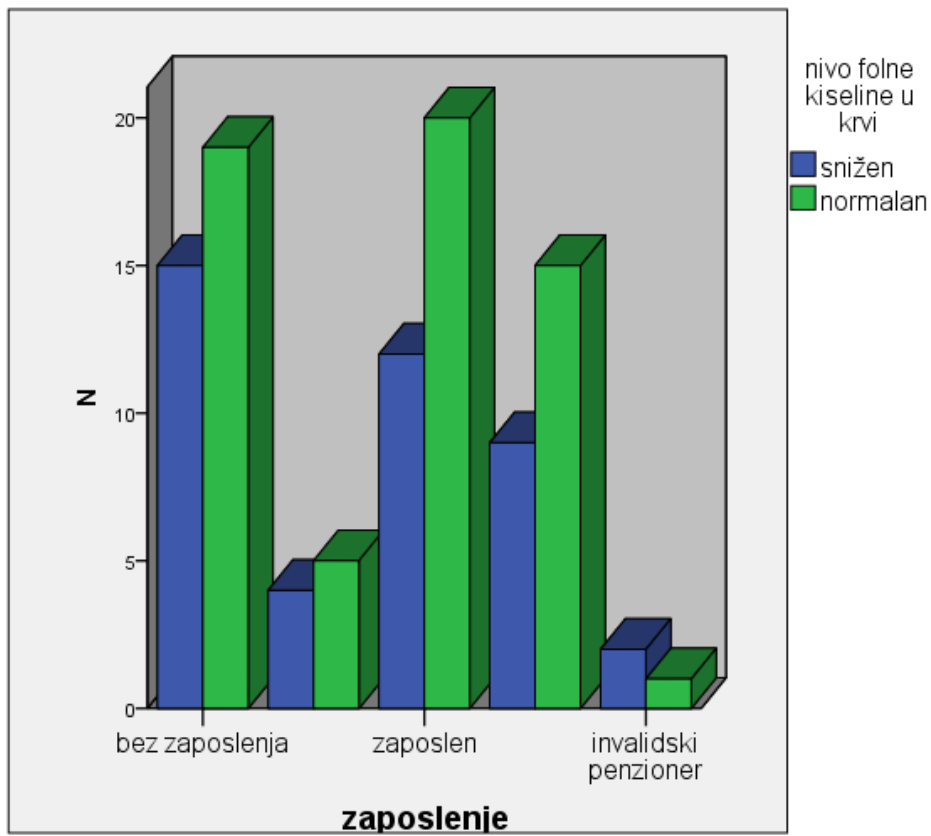
	vrednost	df	asimp. p (2-strana)
Pearsonov hi-kvadrat	1,278	4	,865
N validnih slučajeva	102		

Nema razlike u nivou FK u krvi u zavisnosti od zaposlenja ispitanika.

Tabela 27

Simetrične mere

	vrednost aproks. p	
Phi	,112	,865
Cramerovo V	,112	,865
koeficijent kontingencije C	,111	,865
N validnih slučajeva	102	



Grafikon 17

4.5 Broj depresivnih epizoda uključujući i aktuelnu * nivo folne kiseline u krvi

Tabela 28

Tabela kontingencije

		nivo folne kiseline u krvi			
		snižen	normalan	ukupno	
Broj depresivnih epizoda uključujući i aktuelnu	1	N	5 _a	7 _a	12
		%	41,7%	58,3%	100,0%
		Korigovani rezidual	,0	,0	
	2	N	16 _a	20 _a	36
		%	44,4%	55,6%	100,0%
		Korigovani rezidual	,5	-,5	
	3	N	6 _a	9 _a	15
		%	40,0%	60,0%	100,0%
		Korigovani rezidual	-,1	,1	
	4	N	5 _a	8 _a	13
		%	38,5%	61,5%	100,0%
		Korigovani rezidual	-,2	,2	
	>=5	N	10 _a	16 _a	26
		%	38,5%	61,5%	100,0%
		Korigovani rezidual	-,3	,3	
ukupno	N	42	60	102	
	%	41,2%	58,8%	100,0%	

Tabela 29

Hi-kvadrat testovi

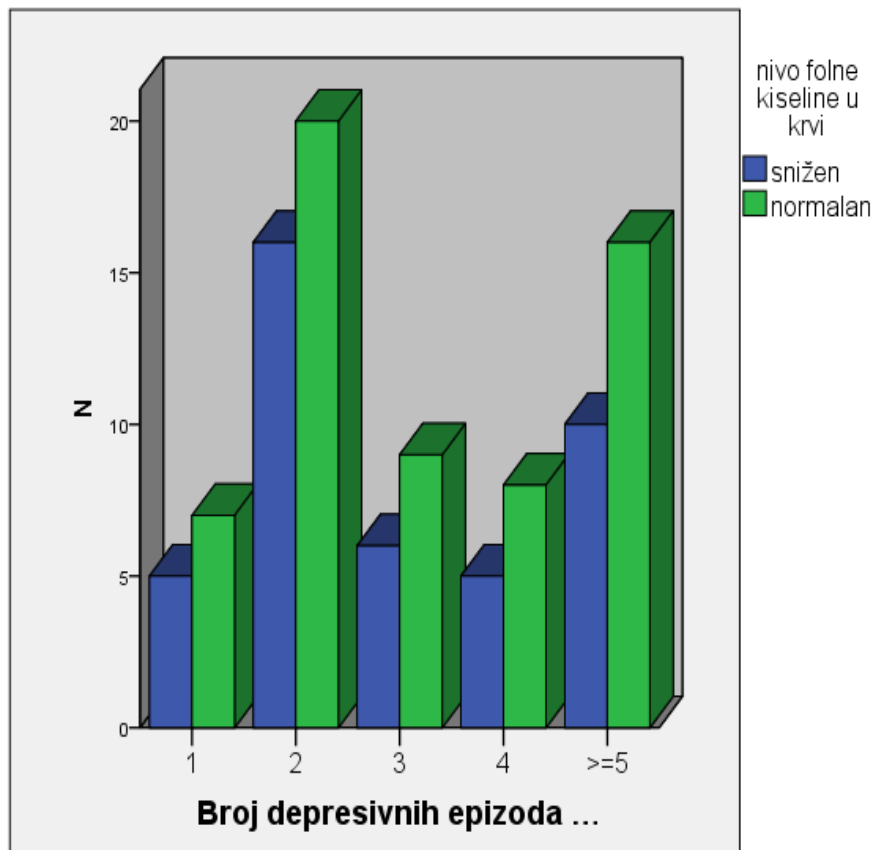
	vrednost	df	asimp. p (2-strana)
Pearsonov hi-kvadrat	,287	4	,991
N validnih slučajeva	102		

Nema razlike u nivou FK u krvi u zavisnosti od broja depresivnih epizoda (i obrnuto)

Tabela 30

Simetrične mere

	vrednost aproks. p	
Phi	,053	,991
Cramerovo V	,053	,991
koeficijent kontingencije C	,053	,991
N validnih slučajeva	102	



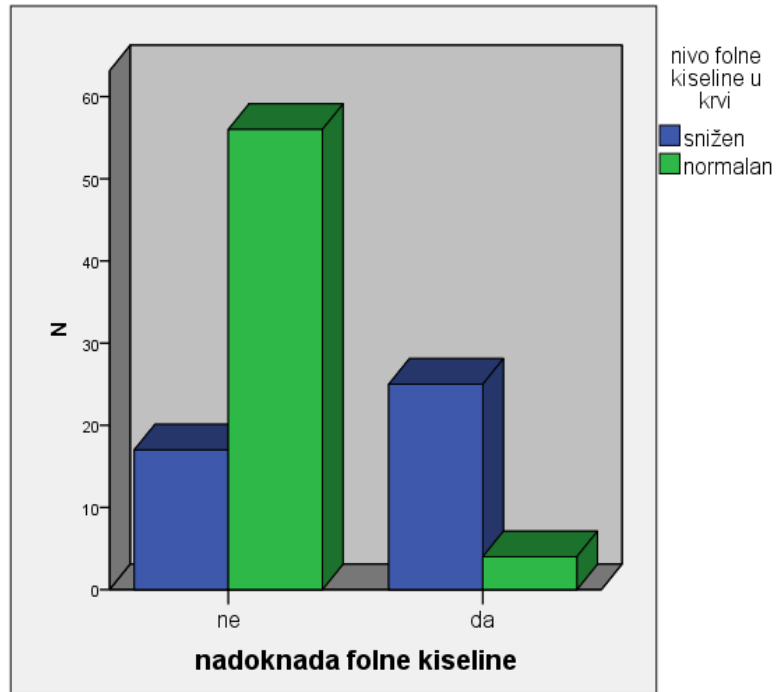
Grafikon 18

4.6 nadoknada folne kiseline * nivo folne kiseline u krvi

Tabela 31

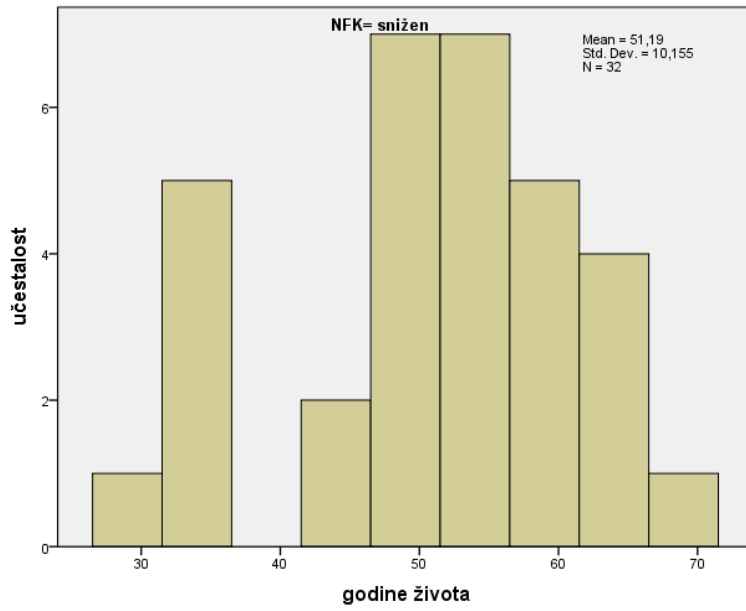
Tabela kontingencije

			nivo folne kiseline u krvi		
			snižen	normalan	ukupno
nadoknada folne kiseline	ne	N	17 _a	56 _b	73
		%	23,3%	76,7%	100,0%
		Korigovani rezidual	-5,8	5,8	
	da	N	25 _a	4 _b	29
		%	86,2%	13,8%	100,0%
		Korigovani rezidual	5,8	-5,8	
ukupno	N	42	60	102	
	%	41,2%	58,8%	100,0%	

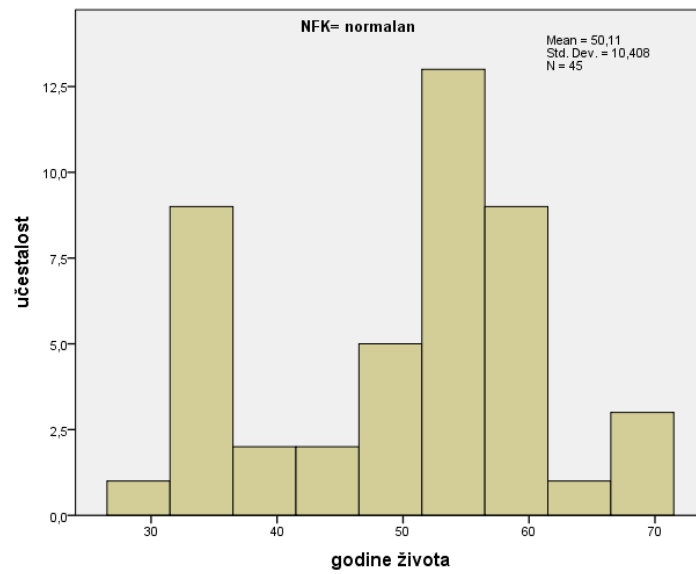


Grafikon 19

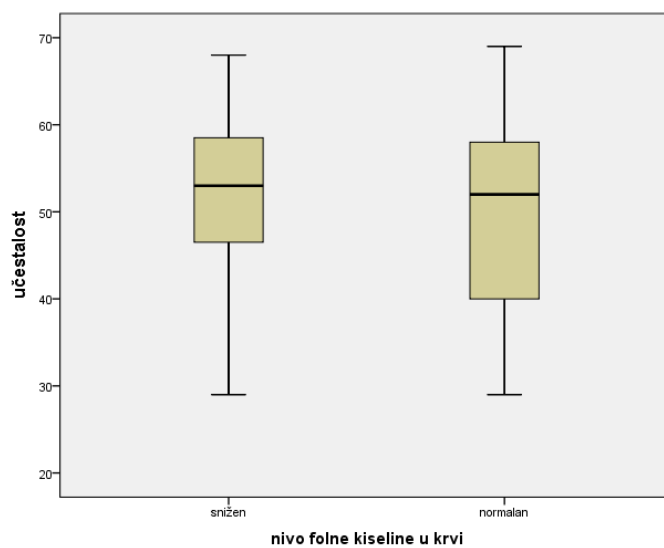
godine života



Grafikon 21



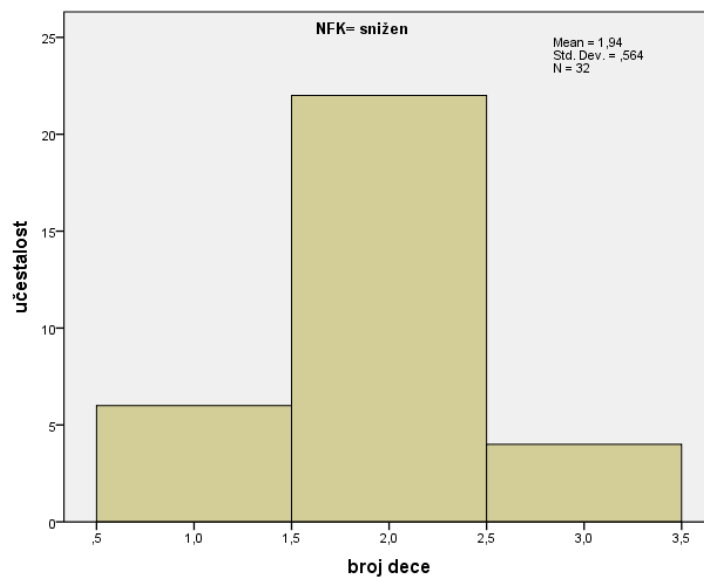
Grafikon 20



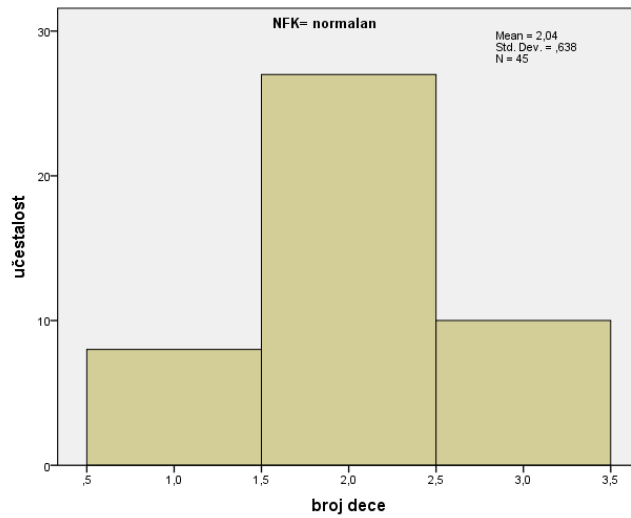
Grafikon 22

Varijabilnost godina starosti je veća u grupi sa normalnim nivoom FK, ali je distribucija negativno asimetrična.

broj dece

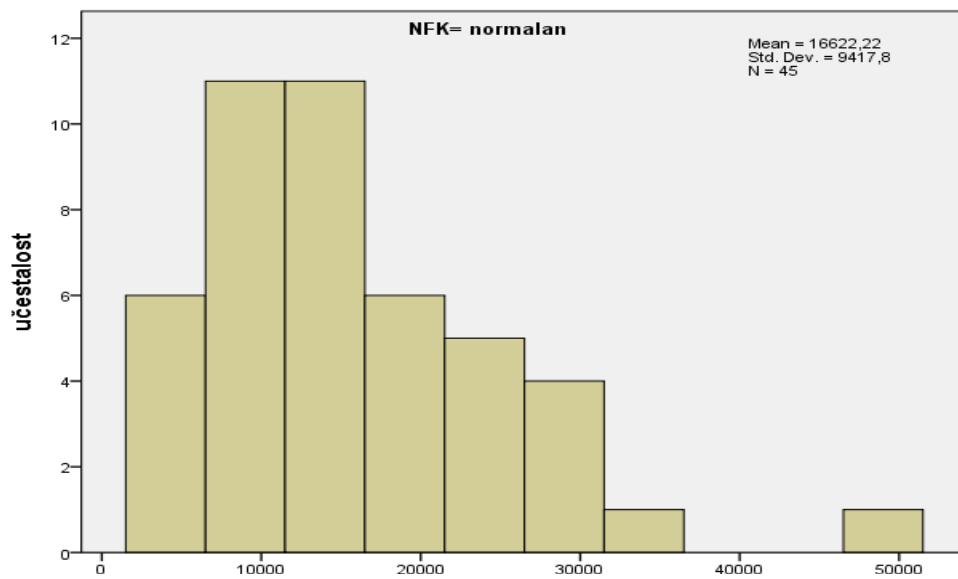


Grafikon 23



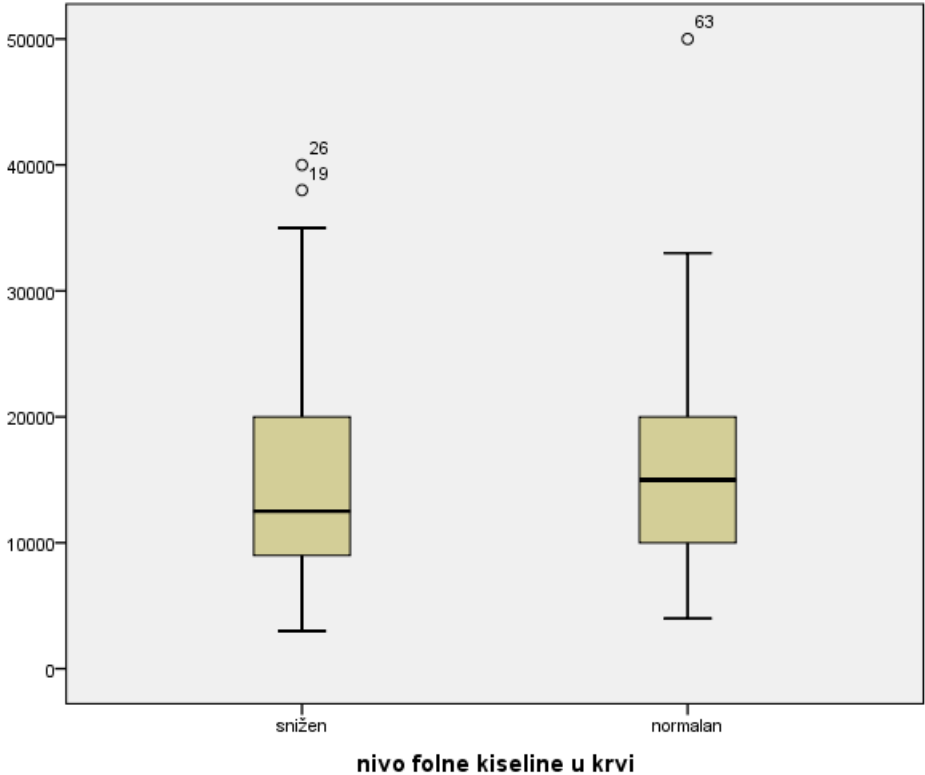
Grafikon 24

količina novca po članu porodice

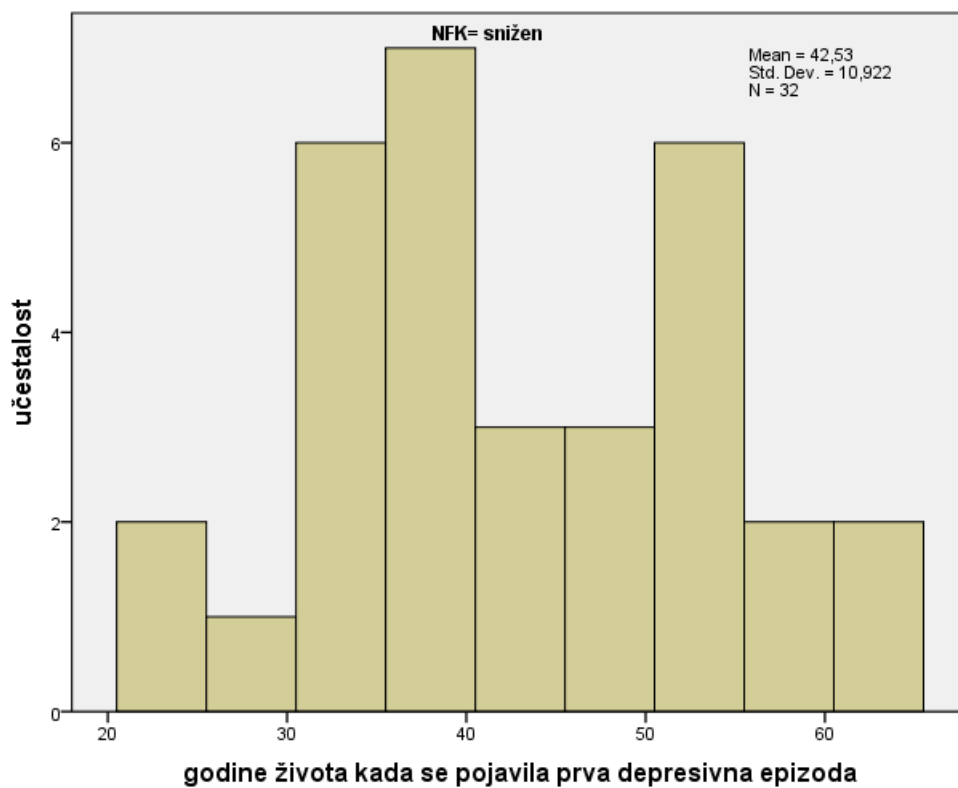


Grafikon 26

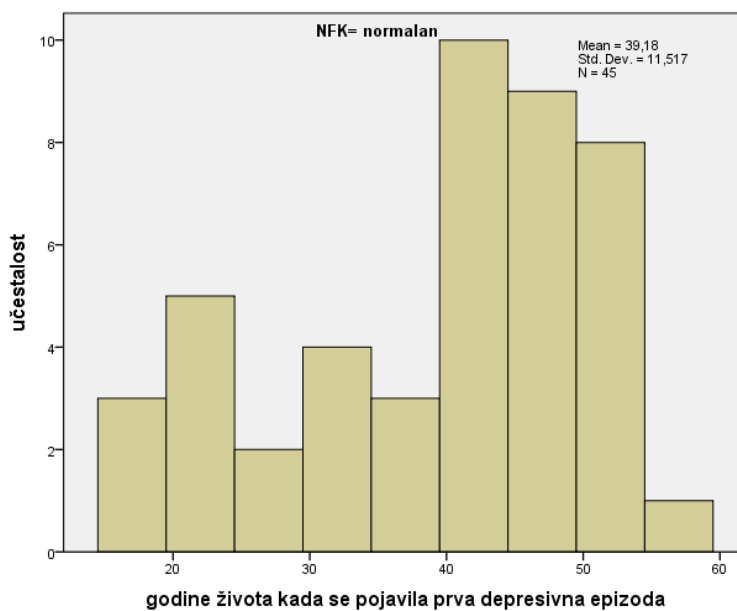
godine života kada se pojavila prva depresivna epizoda



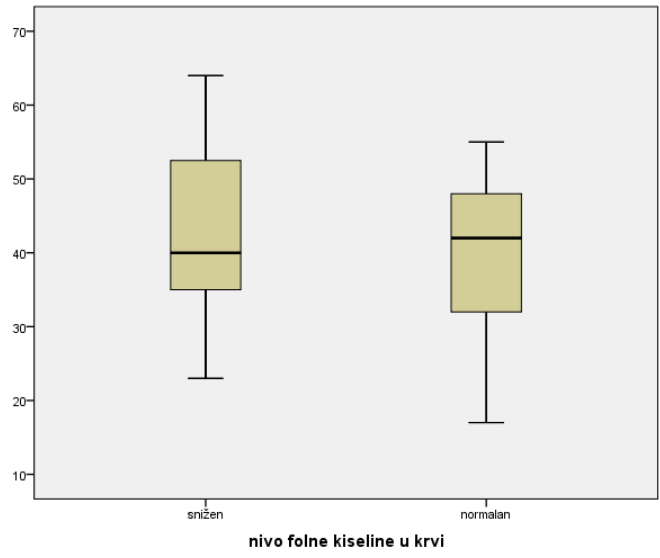
Grafikon 27



Grafikon 29

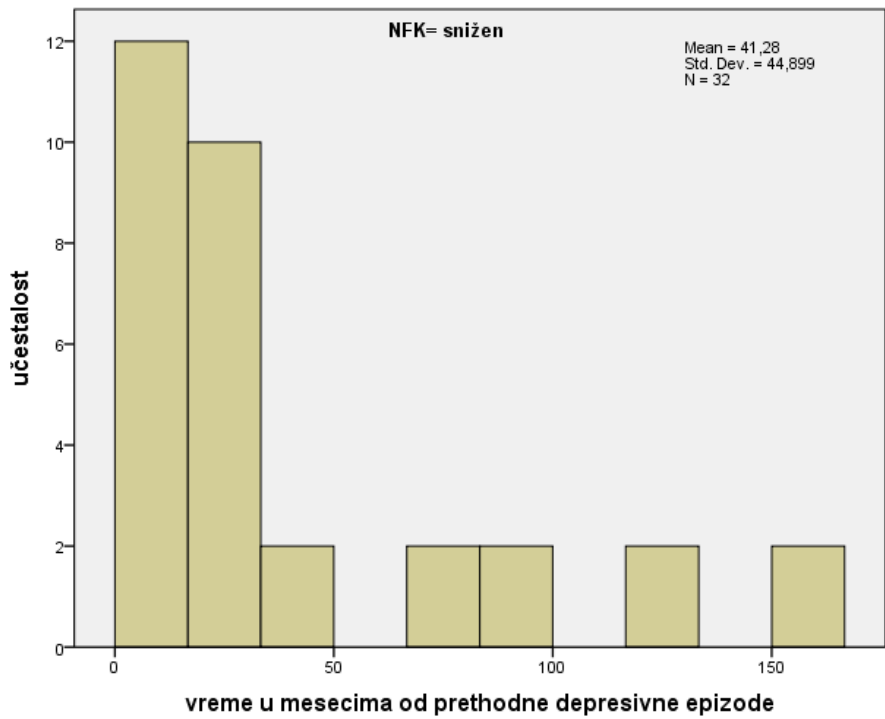


Grafikon 28

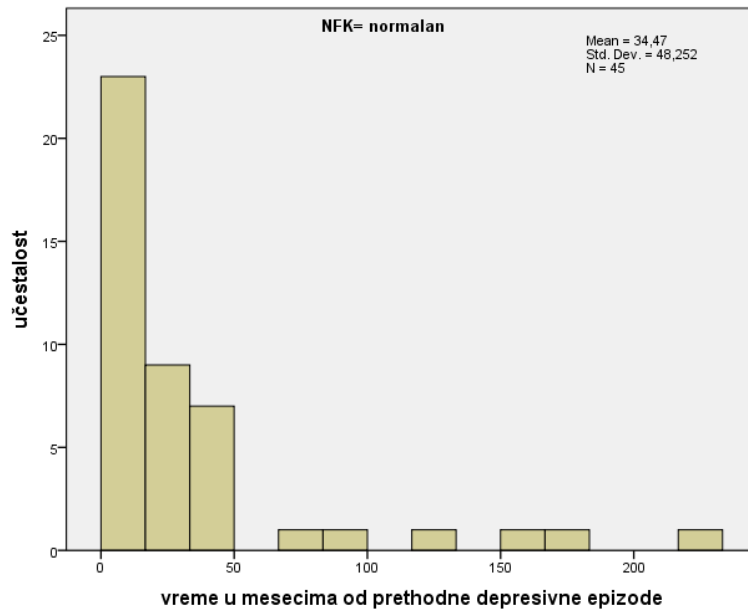


Grafikon 30

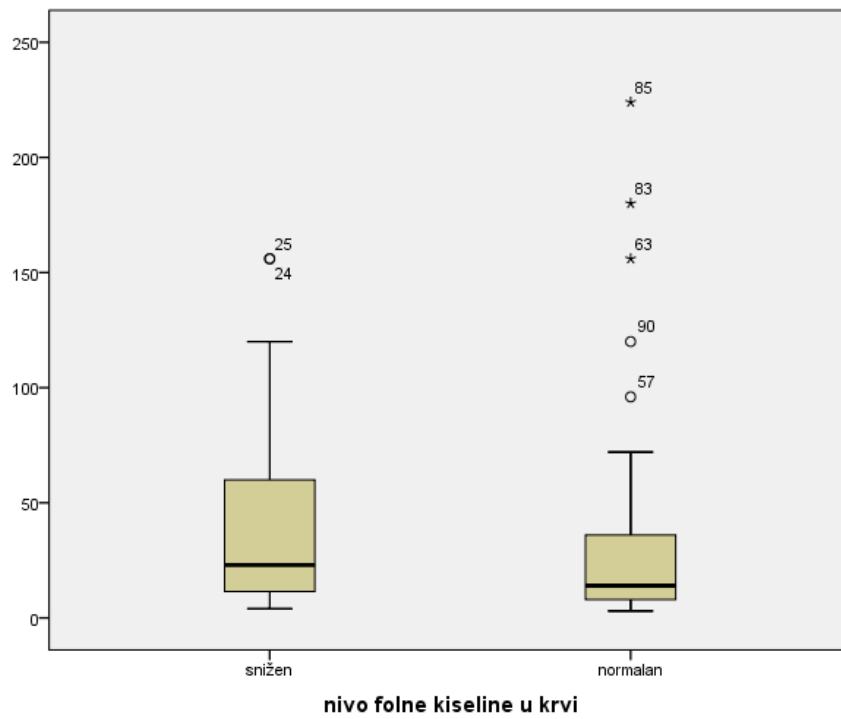
vreme u mesecima od prethodne depresivne epizode



Grafikon 31

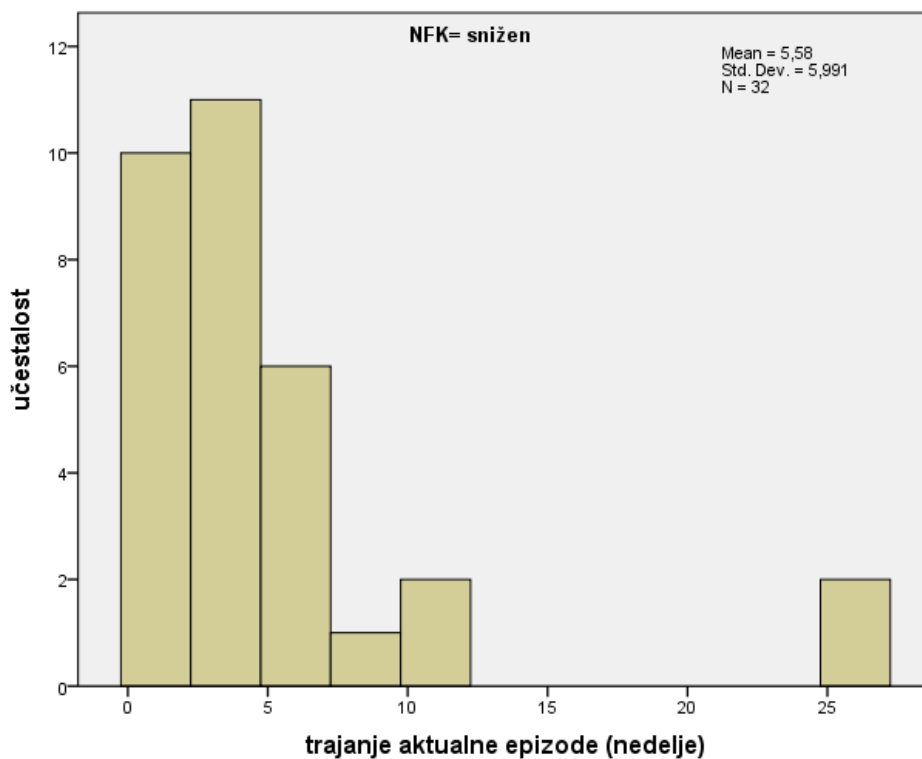


Grafikon 32

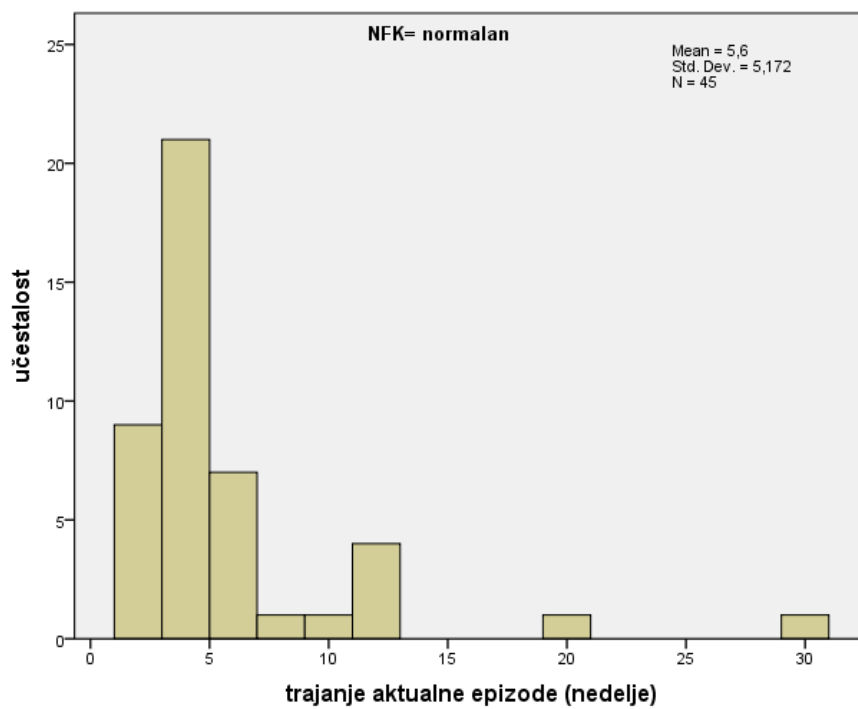


Grafikon 33

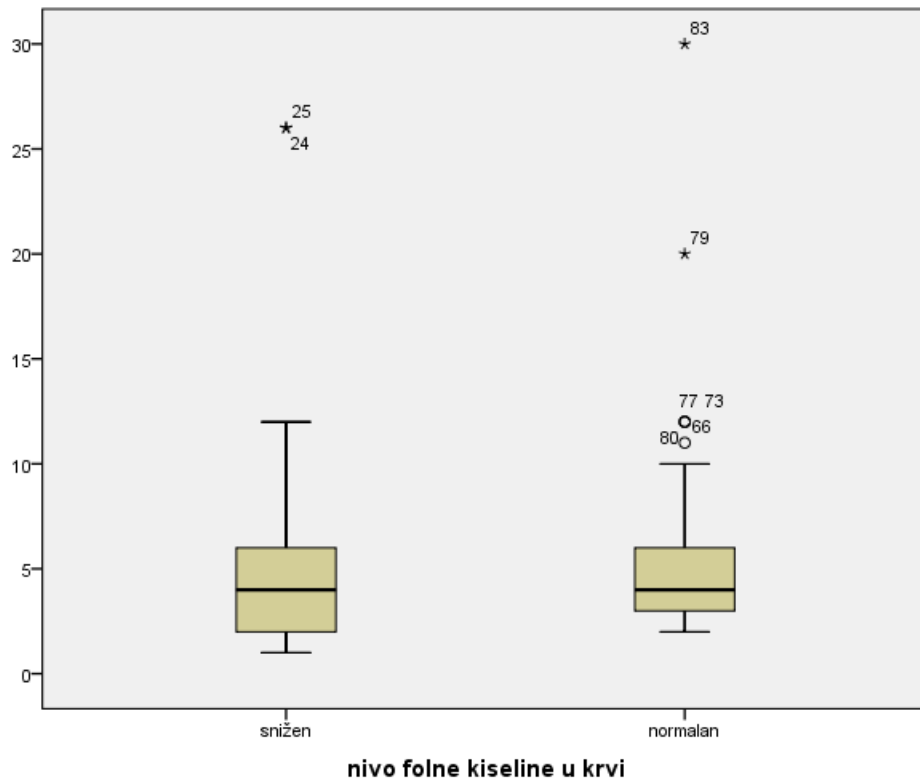
trajanje aktualne epizode (nedelje)



Grafikon 34



Grafikon 35



Grafikon 36

4.7 DESKRIPTIVNA STATISTIKA PO GRUPAMA - TERAPIJSKI ODGOVOR

Tabele kontingencije

Tabela 32

Rezime obrade slučajeva

	slučajevi					
	validni		nedostajući		ukupno	
	N	%	N	%	N	%
pol * terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD17)	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%
pol * terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD17)	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%
pol * terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%
pol * terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD21)	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%
stručna sprema * terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD17)	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%
stručna sprema * terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD17)	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%
stručna sprema * terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%
stručna sprema * terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD21)	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%
zaposlenje * terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD17)	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%
zaposlenje * terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD17)	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%
zaposlenje * terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%
zaposlenje * terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD21)	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%
Broj depresivnih epizoda uključujući i aktuelnu * terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD17)	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%
Broj depresivnih epizoda uključujući i aktuelnu * terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD17)	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%
Broj depresivnih epizoda uključujući i aktuelnu * terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%
Broj depresivnih epizoda uključujući i aktuelnu * terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD21)	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%
nadoknada folne kiseline * terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD17)	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%
nadoknada folne kiseline * terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD17)	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%

nadoknada folne kiseline * terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%
nadoknada folne kiseline * terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD21)	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%

4.8 pol * terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD17)

Tabela 33

Tabela kontingencije

		terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD17)		
		adekvatan	neadekvatan	ukupno
pol muški	N	5 _a	28 _a	33
	%	15,2%	84,8%	100,0%
	Korigovani rezidual	-,6	,6	
ženski	N	14 _a	55 _a	69
	%	20,3%	79,7%	100,0%
	Korigovani rezidual	,6	-,6	
ukupno	N	19	83	102
	%	18,6%	81,4%	100,0%

Tabela 34

Hi-kvadrat testovi

	vrednost	df	asimp. p (2-strana)	Egzaktna p (2-strana)
Pearsonov hi-kvadrat	,389	1	,533	
korekcija za kontinuitet	,124	1	,725	
Fisherov egzaktni test				,598
N validnih slučajeva	102			

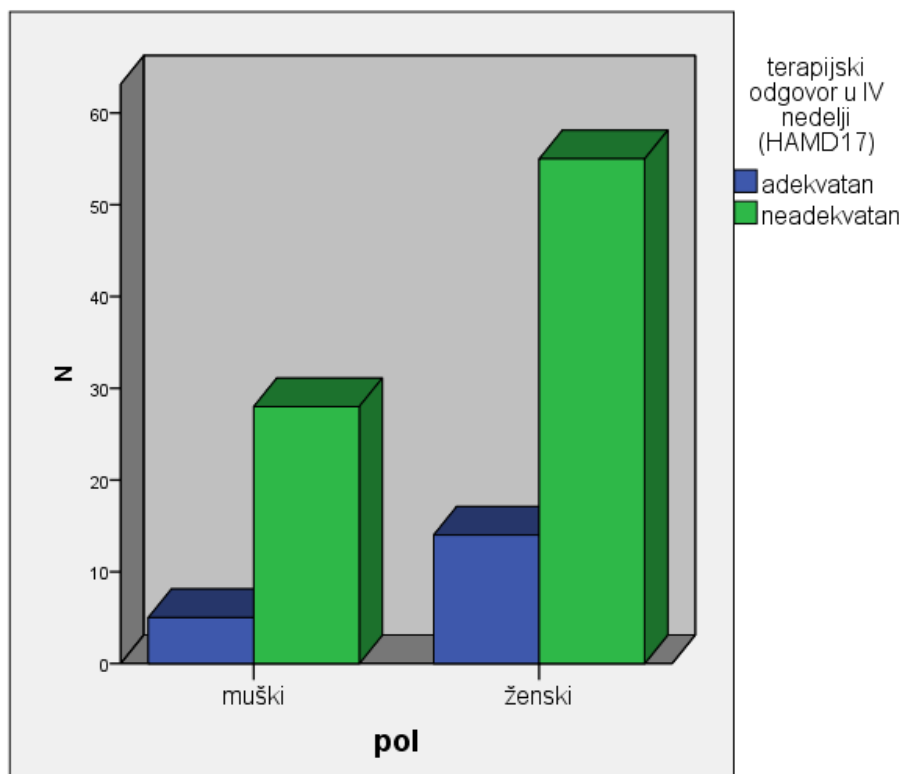
Nema značajne razlike u terapijskom odgovoru u IV nedelji između muškaraca i žena.

Tabela 35

Simetrične mere

	vrednost aproks. p

Phi	-,062	,533
Cramerovo V	,062	,533
koeficijent kontingencije C	,062	,533
N validnih slučajeva	102	



Grafikon 37

pol * terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD17)

Tabela 36

Tabela kontingencije

		terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD17)		
		adekvatan	neadekvatan	ukupno
pol muški	N	25 _a	8 _a	33
	%	75,8%	24,2%	100,0%
	Korigovani rezidual	-,5	,5	
ženski	N	55 _a	14 _a	69
	%	79,7%	20,3%	100,0%
	Korigovani rezidual	,5	-,5	
ukupno	N	80	22	102
	%	78,4%	21,6%	100,0%

Tabela 37

Hi-kvadrat testovi

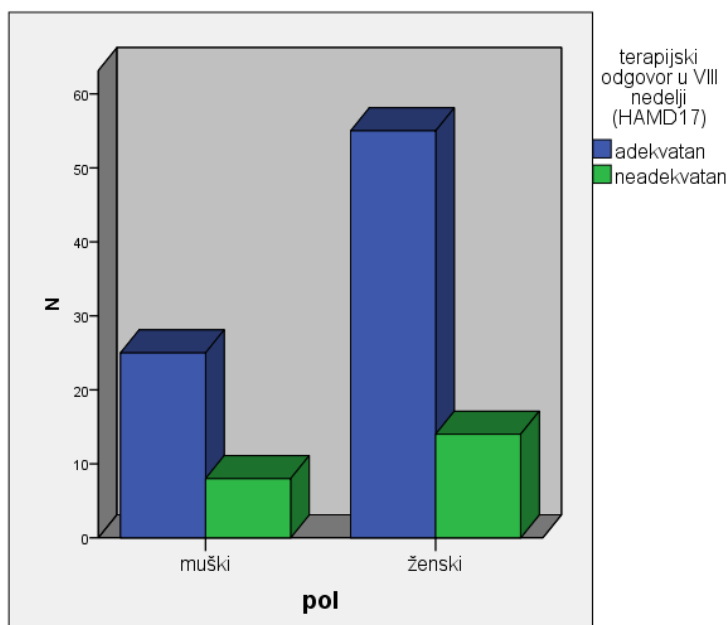
	vrednost	df	asimp. p (2-strana)	Egzaktna p (2-strana)
Pearsonov hi-kvadrat	,206	1	,650	
korekcija za kontinuitet	,039	1	,844	
Fisherov egzaktni test				,797
N validnih slučajeva	102			

Nema značajne razlike ni u VIII nedelji.

Tabela 38

Simetrične mere

	vrednost	aproks. p
Phi	-,045	,650
Cramerovo V	,045	,650
koeficijent kontingencije C	,045	,650
N validnih slučajeva	102	



Grafikon 38

pol * terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)

Tabela 39

Tabela kontingencije

		terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)		
		adekvatan	neadekvatan	ukupno
pol muški	N	5 _a	28 _a	33
	%	15,2%	84,8%	100,0%
	Korigovani rezidual	,1	-,1	
ženski	N	10 _a	59 _a	69
	%	14,5%	85,5%	100,0%
	Korigovani rezidual	-,1	,1	
ukupno	N	15	87	102
	%	14,7%	85,3%	100,0%

Tabela 40

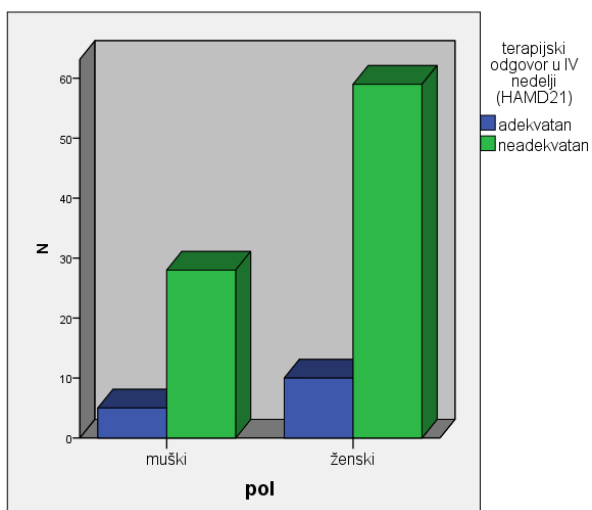
Hi-kvadrat testovi

	vrednost	df	asimp. p (2-strana)	Egzaktna p (2-strana)
Pearsonov hi-kvadrat	,008	1	,930	
korekcija za kontinuitet	,000	1	1,000	
Fisherov egzaktni test				1,000
N validnih slučajeva	102			

Nema značajne razlike.

Tabela 41

Simetrične mere		
	vrednost	aprosk. p
Phi	,009	,930
Cramerovo V	,009	,930
koeficijent kontingencije C	,009	,930
N validnih slučajeva	102	



Grafikon 39

pol * terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD21)

Tabela 42

		Tabela kontingencije		
		terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD21)		
		adekvatan	neadekvatan	ukupno
pol muški	N	25 _a	8 _a	33
	%	75,8%	24,2%	100,0%
	Korigovani rezidual	-,6	,6	
ženski	N	56 _a	13 _a	69
	%	81,2%	18,8%	100,0%
	Korigovani rezidual	,6	-,6	
ukupno	N	81	21	102
	%	79,4%	20,6%	100,0%

Tabela 43

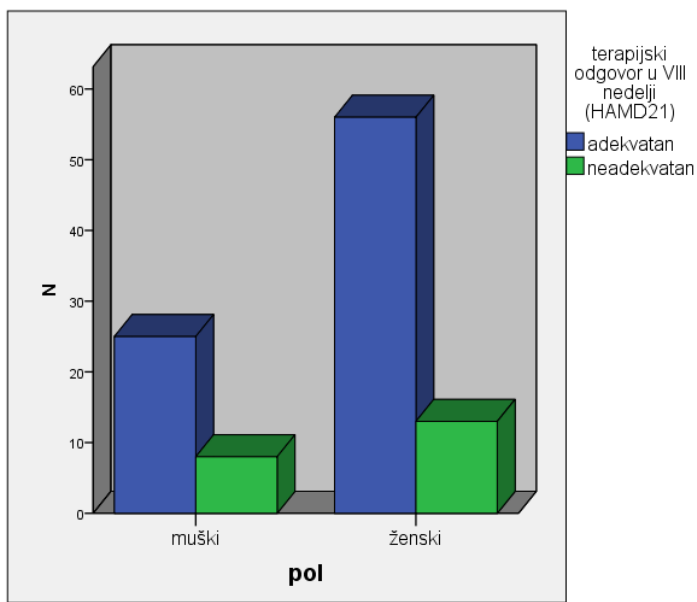
Hi-kvadrat testovi

	vrednost	df	asimp. p (2-strana)	Egzaktna p (2-strana)
Pearsonov hi-kvadrat	,398	1	,528	
korekcija za kontinuitet	,137	1	,712	
Fisherov egzaktni test				,603
N validnih slučajeva	102			

Tabela 44

Simetrične mere

	vrednost	aprosk. p
Phi	-,062	,528
Cramerovo V	,062	,528
koeficijent kontingencije C	,062	,528
N validnih slučajeva	102	



Grafikon 40

4.9 stručna sprema * terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD17)

Tabela 45

Tabela kontingencije

			terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD17)		
			adekvatan	neadekvatan	ukupno
stručna sprema	nezavršena	N	2 _a	1 _b	3
		%	66,7%	33,3%	100,0%
		Korigovani rezidual	2,2	-2,2	
	osnovna	N	5 _a	14 _a	19
		%	26,3%	73,7%	100,0%
		Korigovani rezidual	1,0	-1,0	
	srednja	N	5 _a	56 _b	61
		%	8,2%	91,8%	100,0%
		Korigovani rezidual	-3,3	3,3	
	viša	N	2 _a	2 _a	4
		%	50,0%	50,0%	100,0%
		Korigovani rezidual	1,6	-1,6	
visoka	N	5 _a	10 _a	15	
	%	33,3%	66,7%	100,0%	
	Korigovani rezidual	1,6	-1,6		
ukupno	N	19	83	102	
	%	18,6%	81,4%	100,0%	

Tabela 46

Hi-kvadrat testovi

	vrednost	df	asimp. p (2-strana)
Pearsonov hi-kvadrat	14,424	4	,006
N validnih slučajeva	102		

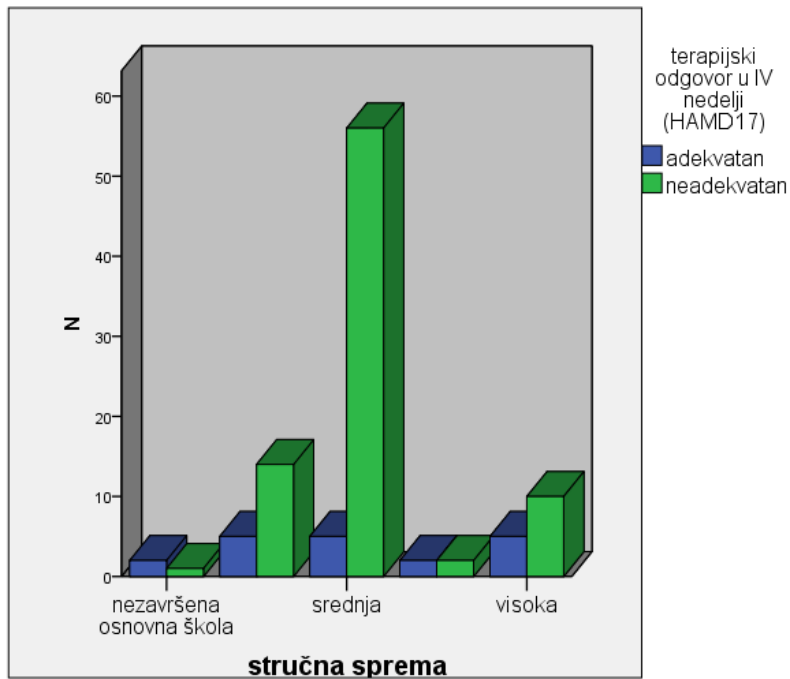
Postoji statistički značajna razlika. Ovde možemo iskoristiti reziduale. Vidimo da su oni najveći kod srednje stručne spreme. Kod njih ima značajno manje (%) adekvatnih terapijskih odgovora nego u drugim grupama. Sledi nedovršena osnovna škola. Kod njih ima značajno više adekvatnih terapijskih odgovora nego u drugim grupama. To se vidi i na grafikonu.

Tabela 47

Simetrične mere

	vrednost aproks. p	
Phi	,376	,006
Cramerovo V	,376	,006
koeficijent kontingencije C	,352	,006
N validnih slučajeva	102	

Korelacija je statistički značajna i niska.



Grafikon 41

4.10 stručna sprema * terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD17)

Tabela 48

Tabela kontingencije

			terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD17)		
			adekvatan	neadekvatan	ukupno
stručna sprema	nezavršena osnovna škola	N	3 _a	0 _a	3
		%	100,0%	0,0%	100,0%
		Korigovani rezidual	,9	-,9	
	osnovna	N	15 _a	4 _a	19
		%	78,9%	21,1%	100,0%
		Korigovani rezidual	,1	-,1	
	srednja	N	45 _a	16 _a	61
		%	73,8%	26,2%	100,0%
		Korigovani rezidual	-1,4	1,4	
	viša	N	4 _a	0 _a	4
		%	100,0%	0,0%	100,0%
		Korigovani rezidual	1,1	-1,1	
visoka	N	13 _a	2 _a	15	
	%	86,7%	13,3%	100,0%	
	Korigovani rezidual	,8	-,8		
ukupno	N	80	22	102	
	%	78,4%	21,6%	100,0%	

Tabela 49

Hi-kvadrat testovi

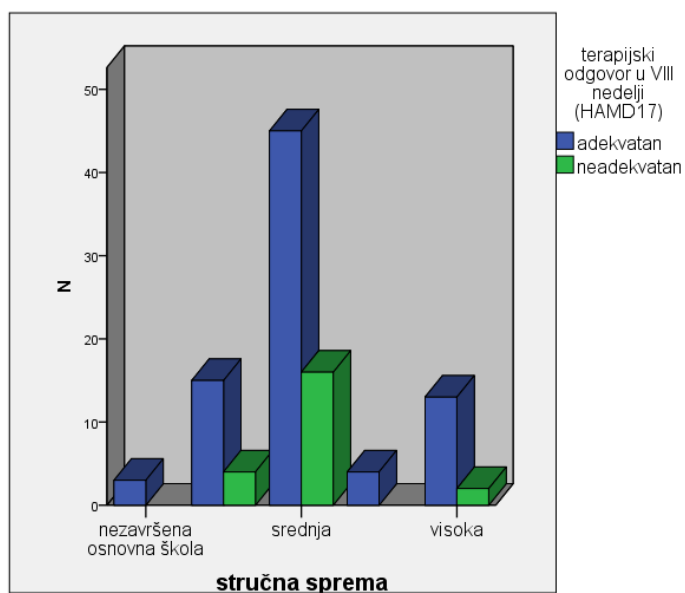
	vrednost	df	asimp. p (2-strana)
Pearsonov hi-kvadrat	3,313	4	,507
N validnih slučajeva	102		

Međutim, u VIII nedelji nema statistički značajne razlike.

Tabela 50

Simetrične mere

	vrednost aproks. p	
Phi	,180	,507
Cramerovo V	,180	,507
koeficijent kontingencije C	,177	,507
N validnih slučajeva	102	



Grafikon 42

Neparametrijski testovi

Mann-Whitney testom su testirane razlike između ispitanika sa sniženim i onih sa normalnim nivoom FK po varijablama koje su date u prvoj koloni.

Tabela 51

	Rangovi			
	nivo folne kiseline u krvi	N	prosečni rang	suma rangova
godine života	snižen	42	53,71	2256,00
	normalan	60	49,95	2997,00
	ukupno	102		
broj dece	snižen	37	45,03	1666,00
	normalan	53	45,83	2429,00
	ukupno	90		
količina novca po članu porodice	snižen	42	46,73	1962,50
	normalan	59	54,04	3188,50
	ukupno	101		
godine života kada se pojavila prva depresivna epizoda	snižen	42	55,92	2348,50
	normalan	60	48,41	2904,50
	ukupno	102		
vreme u mesecima od prethodne depresivne epizode	snižen	37	47,49	1757,00
	normalan	53	44,11	2338,00
	ukupno	90		
trajanje aktualne epizode (nedelje)	snižen	42	48,29	2028,00
	normalan	60	53,75	3225,00
	ukupno	102		
Broj depresivnih epizoda uključujući i aktuelnu	snižen	42	50,04	2101,50
	normalan	60	52,53	3151,50
	ukupno	102		
Indeks telesne mase (BMI)	snižen	42	51,00	2142,00
	normalan	60	51,85	3111,00
	ukupno	102		

Tabela 52

Statistički testovi

	godine života	broj dece	količina novca po članu porodice	godine života kada se pojavila prva depresivna epizoda	vreme u mesecima od prethodne depresivne epizode	trajanje aktualne epizode (nedelje)	Broj depresivnih epizoda uključujući aktuelnu	Indeks telesne mase (BMI)
Mann-Whitney U	1167,000	963,000	1059,500	1074,500	907,000	1125,000	1198,500	1239,000
Wilcoxon W	0	0	0	0	0	0	0	0
Z	-,633	-,162	-1,245	-1,263	-,605	-,932	-,433	-,143
p	,526	,871	,213	,207	,545	,351	,665	,886

Nijedna razlika nije statistički značajna.

Tabele kontingencije

HI-kvadrat testom su testirane razlike između grupa po NFK na varijablama datim u prvoj koloni naredne tabele.

Tabela 53

Rezime obrade slučajeva

	slučajevi					
	validni		nedostajući		ukupno	
	N	%	N	%	N	%
nivo folne kiseline u krvi * celovitost porodice	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%
nivo folne kiseline u krvi * stresni životni događaj prethodi depresivnoj epizodi	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%
nivo folne kiseline u krvi * konflikti u porodici	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%
nivo folne kiseline u krvi * migracije	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%

nivo folne kiseline u krvi * celovitost porodice

Tabela 54

Tabela kontingencije

			celovitost porodice		
			ne	da	ukupno
nivo folne kiseline u krvi	snižen	N	9	33	42
		%	21,4%	78,6%	100,0%
	normalan	N	14	46	60
		%	23,3%	76,7%	100,0%
ukupno		N	23	79	102
		%	22,5%	77,5%	100,0%

Tabela 55

	vrednost	df	asimp. p (2-strana)	Egzaktna p (2-strana)

Pearsonov hi-kvadrat	,051	1	,821
korekcija za kontinuitet	,000	1	1,000
Fisherov egzaktni test			1,000
N validnih slučajeva	102		

Razlika nije statistički značajna, pa nije ni korelacija.

Tabela 56

Simetrične mere

	vrednost aproks. p	
Phi	-,022	,821
Cramerovo V	,022	,821
N validnih slučajeva	102	

nivo folne kiseline u krvi * stresni životni događaj prethodi depresivnoj epizodi

Tabela 57

Tabela kontingencije

			stresni životni događaj prethodi depresivnoj epizodi		
			ne	da	ukupno
nivo folne kiseline u krvi	snižen	N	19	23	42
		%	45,2%	54,8%	100,0%
	normalan	N	29	31	60
		%	48,3%	51,7%	100,0%
ukupno		N	48	54	102
		%	47,1%	52,9%	100,0%

Tabela 58

	vrednost	df	asimp. p (2-strana)	Egzaktna p (2-strana)
--	----------	----	---------------------	-----------------------

Pearsonov hi-kvadrat	,095	1	,758
korekcija za kontinuitet	,011	1	,915
Fisherov egzaktni test			,841
N validnih slučajeva	102		

Razlika nije statistički značajna.

Tabela 59

Simetrične mere

	vrednost	aproks. p
Phi	-,031	,758
Cramerovo V	,031	,758
N validnih slučajeva	102	

Grafikon je izostavljen jer razlika nije statistički značajna .

nivo folne kiseline u krvi * konflikti u porodici

Tabela 60

Tabela kontingencije

			konflikti u porodici		
			ne	da	ukupno
nivo folne kiseline u krvi	snižen	N	25	17	42
		%	59,5%	40,5%	100,0%
	normalan	N	41	19	60
		%	68,3%	31,7%	100,0%
ukupno		N	66	36	102
		%	64,7%	35,3%	100,0%

Tabela 61

	vrednost	df	asimp. p (2-strana)	Egzaktna p (2-strana)
Pearsonov hi-kvadrat	,840	1		,360
korekcija za kontinuitet	,498	1		,480
Fisherov egzaktni test				,404
N validnih slučajeva	102			

Razlika nije statistički značajna.

Tabela 62

Simetrične mere

	vrednost	apros. p
Phi	-,091	,360
Cramerovo V	,091	,360
N validnih slučajeva	102	

nivo folne kiseline u krvi * migracije

Tabela 63

Tabela kontingencije

			migracije		
			ne	da	ukupno
nivo folne kiseline u krvi	snižen	N	34	8	42
		%	81,0%	19,0%	100,0%
	normalan	N	45	15	60
		%	75,0%	25,0%	100,0%
ukupno		N	79	23	102
		%	77,5%	22,5%	100,0%

Tabela 64

	vrednost	df	asimp. p (2-strana)	Egzaktna p (2-strana)
--	----------	----	---------------------	-----------------------

Pearsonov hi-kvadrat	,501	1	,479
korekcija za kontinuitet	,218	1	,640
Fisherov egzaktni test			,631
N validnih slučajeva	102		

Razlika nije statistički značajna.

Tabela 65

Simetrične mere

	vrednost	apros. p
Phi	,070	,479
Cramerovo V	,070	,479
N validnih slučajeva	102	

Komorbidne bolesti
Neparametrijski testovi
Mann-Whitney test

Tabela 66

Rangovi

	nivo folne kiseline u krvi	N	prosečni rang	suma rangova
broj komorbidnih bolesti	snižen	42	51,29	2154,00
	normalan	60	51,65	3099,00
	ukupno	102		

Tabela 67

Statistici testa

	broj komorbidnih bolesti
Mann-Whitney U	1251,000
Wilcoxon W	2154,000
Z	-,063

Poređenja po parovima p 2-strana | ,950

Grupe po NFK se ne razlikuju po broju komorbidnih bolesti.

Multiple Response (višestruki odgovori)

U Multiple response analizama, jedan ispitanik može imati više odgovora (u ovom slučaju komorbidnih bolesti). Iz tog razloga nema testova značajnosti, a takođe procenti u redovima se mogu sabirati preko 100%.

Tabela 68

		Rezime slučajeva					
		slučajevi					
		validni		nedostajući		ukupno	
		N	%	N	%	N	%
NFK*komorbidne bolesti (I)		40	39,2%	62	60,8%	102	100,0%

Tabela 69

			NFK* komorbidne bolesti (I) Tabela kontingencije							
			Komorbidne bolesti (I)							
			I05	I10	I20	I25	I25.2	I49	I67.9	ukupno
nivo folne	snižen	N	0	13	1	2	1	0	0	13
kiseline u		%	0,0%	100,0%	7,7%	15,4%	7,7%	0,0%	0,0%	
krvi		varijable NFK								
	normalan	N	1	27	2	0	0	1	1	27
		%	3,7%	100,0%	7,4%	0,0%	0,0%	3,7%	3,7%	
		varijable NFK								
ukupno		N	1	40	3	2	1	1	1	40

Ovde nema testa značajnosti. Pošto ovde jedan ispitanik može imati više od jedne bolesti, procenti po redovima se mogu sabirati preko 100%

Multiple Response**Tabela 70**

		Rezime slučajeva					
		slučajevi					
		validni		nedostajući		ukupno	
		N	%	N	%	N	%
komorbidne bolesti (sve)*NFK		76	74,5%	26	25,5%	102	100,0%

Tabela 71

komorbidne bolesti (sve)*NFK Tabela kontingencije

			nivo folne kiseline u krvi		
			snižen	normalan	ukupno
Komorbidne bolesti (sve)	D26	N	0	1	1
		% varijable NFK	0,0%	2,3%	
	D27	N	0	1	1
		% varijable NFK	0,0%	2,3%	
	D50	N	2	3	5
		% varijable NFK	6,1%	7,0%	
	E03	N	4	3	7
		% varijable NFK	12,1%	7,0%	
	E10	N	1	4	5
		% varijable NFK	3,0%	9,3%	
	E11	N	0	3	3
		% varijable NFK	0,0%	7,0%	
	E78	N	11	13	24
		% varijable NFK	33,3%	30,2%	
	F07.8	N	3	0	3
		% varijable NFK	9,1%	0,0%	
	F10.2	N	0	1	1
		% varijable NFK	0,0%	2,3%	
	F10.21	N	0	1	1
		% varijable NFK	0,0%	2,3%	
	F34.0	N	1	0	1
		% varijable NFK	3,0%	0,0%	
	F40.01	N	1	0	1
		% varijable NFK	3,0%	0,0%	
	F41.1	N	0	3	3
		% varijable NFK	0,0%	7,0%	
	F42.2	N	1	0	1
		% varijable NFK	3,0%	0,0%	
	F60.2	N	0	2	2
		% varijable NFK	0,0%	4,7%	
	F60.30	N	1	1	2
		% varijable NFK	3,0%	2,3%	
	F60.31	N	1	0	1
		% varijable NFK	3,0%	0,0%	
	F60.4	N	1	1	2

komorbidne bolesti (sve)*NFK Tabela kontingencije

		nivo folne kiseline u krvi		
		snižen	normalan	ukupno
	% varijable NFK	3,0%	2,3%	
F60.7	N	1	0	1
	% varijable NFK	3,0%	0,0%	
F60.8	N	1	0	1
	% varijable NFK	3,0%	0,0%	
F61.0	N	2	0	2
	% varijable NFK	6,1%	0,0%	
G40	N	1	0	1
	% varijable NFK	3,0%	0,0%	
G93.0	N	0	1	1
	% varijable NFK	0,0%	2,3%	
H40.9	N	0	1	1
	% varijable NFK	0,0%	2,3%	
I05	N	0	1	1
	% varijable NFK	0,0%	2,3%	
I10	N	13	27	40
	% varijable NFK	39,4%	62,8%	
I20	N	1	2	3
	% varijable NFK	3,0%	4,7%	
I25	N	2	1	3
	% varijable NFK	6,1%	2,3%	
I25.2	N	1	0	1
	% varijable NFK	3,0%	0,0%	
I49	N	0	1	1
	% varijable NFK	0,0%	2,3%	
I67.9	N	0	1	1
	% varijable NFK	0,0%	2,3%	
J15.8	N	0	1	1
	% varijable NFK	0,0%	2,3%	
J44	N	1	5	6
	% varijable NFK	3,0%	11,6%	
K25	N	2	2	4
	% varijable NFK	6,1%	4,7%	
K26	N	0	2	2
	% varijable NFK	0,0%	4,7%	
K29	N	3	1	4

komorbidne bolesti (sve)*NFK Tabela kontingencije

		nivo folne kiseline u krvi		
		snižen	normalan	ukupno
	% varijable NFK	9,1%	2,3%	
K76.0	N	1	0	1
	% varijable NFK	3,0%	0,0%	
L40.0	N	0	1	1
	% varijable NFK	0,0%	2,3%	
L81	N	0	1	1
	% varijable NFK	0,0%	2,3%	
M10	N	0	3	3
	% varijable NFK	0,0%	7,0%	
M50	N	0	1	1
	% varijable NFK	0,0%	2,3%	
M51	N	2	0	2
	% varijable NFK	6,1%	0,0%	
M80	N	1	1	2
	% varijable NFK	3,0%	2,3%	
M81	N	1	0	1
	% varijable NFK	3,0%	0,0%	
N39	N	1	0	1
	% varijable NFK	3,0%	0,0%	
N40	N	0	1	1
	% varijable NFK	0,0%	2,3%	
R52.1	N	1	0	1
	% varijable NFK	3,0%	0,0%	
Z60.8	N	1	0	1
	% varijable NFK	3,0%	0,0%	
ukupno	N	33	43	76

Tabele kontingencije

Tabela 72

Rezime obrade slučajeva

	slučajevi					
	validni		nedostajući		ukupno	
	N	%	N	%	N	%
nivo folne kiseline u krvi * komorbidne bolesti (F)	22	21,6%	80	78,4%	102	100,0%
nivo folne kiseline u krvi * komorbidne bolesti (E)	32	31,4%	70	68,6%	102	100,0%

nivo folne kiseline u krvi * komorbidne bolesti (F)

Tabela 73

Tabela kontingencije

	komorbidne bolesti (F)															
	F0	F1	F10	F3	F40	F4	F4	F6	F60	F60	F6	F6	F6	F6	uku	
	7.8	0.2	.21	4.0	.01	1.1	2.2	0.2	.30	.31	0.4	0.7	0.8	1.0	pno	
nivo sniže	N	3	0	0	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	2	13
foln	%	23,	0,0	0,0	7,7	7,7	0,0	7,7	0,0	7,7	7,7	7,7	7,7	7,7	15,	100,
e		1%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	4%	0%
kisel	N	0	1	1	0	0	3	0	2	1	0	1	0	0	0	9
ine	%	0,0	11,	11,	0,0	0,0	33,	0,0	22,	11,	0,0	11,	0,0	0,0	0,0	100,
u		%	1%	1%	%	%	3%	%	2%	1%	%	1%	%	%	%	0%
krvi																
ukupno	N	3	1	1	1	1	3	1	2	2	1	2	1	1	2	22
	%	13,	4,5	4,5	4,5	4,5	13,	4,5	9,1	9,1	4,5	9,1	4,5	4,5	9,1	100,
		6%	%	%	%	%	6%	%	%	%	%	%	%	%	%	0%

Tabela 74

Hi-kvadrat testovi

	vrednost	df	asimp. p (2-strana)
Pearsonov hi-kvadrat	17,863	13	,163
N validnih slučajeva	22		

Nema statistički značajne razlike.

Tabela 75

Simetrične mere

	vrednost	aproks. p
Phi	,901	,163
Cramerovo V	,901	,163
N validnih slučajeva	22	

nivo folne kiseline u krvi * komorbidne bolesti (E)

Tabela 76

Tabela kontingencije

			komorbidne bolesti (E)			
			E03	E10	E78	ukupno
nivo folne kiseline u krvi	snižen	N	2	0	11	13
		%	15,4%	0,0%	84,6%	100,0%
	normalan	N	3	3	13	19
		%	15,8%	15,8%	68,4%	100,0%
ukupno		N	5	3	24	32
		%	15,6%	9,4%	75,0%	100,0%

Tabela 77

Hi-kvadrat testovi

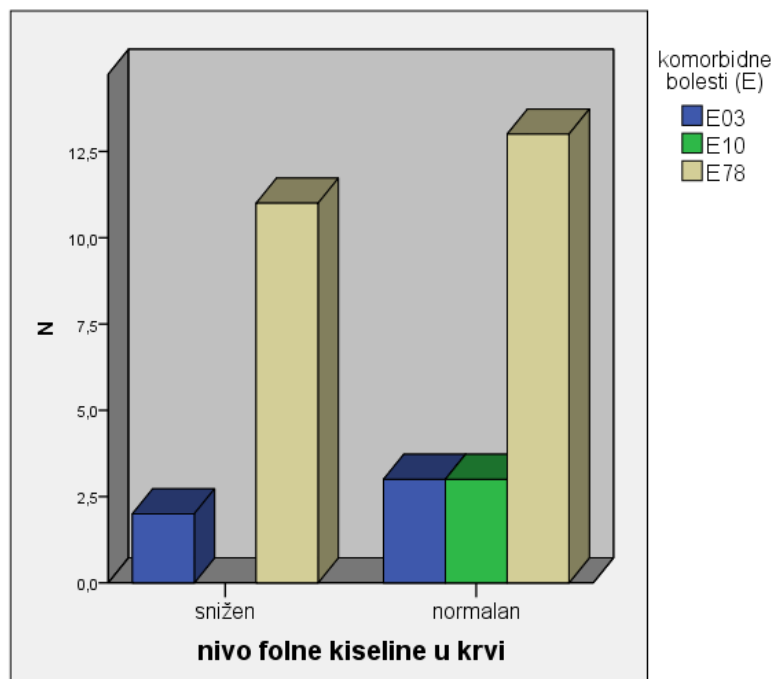
	vrednost	df	asimp. p (2-strana)
Pearsonov hi-kvadrat	2,323	2	,313
N validnih slučajeva	32		

Nema statistički značajne razlike.

Tabela 78

Simetrične mere

	vrednost aproks. p	
Phi	,269	,313
Cramerovo V	,269	,313
N validnih slučajeva	32	



Grafikon 43

Tabela 79

Komorbidne bolesti (ostalo)*NFK tabela kontingencije

			nivo folne kiseline u krvi		
			snižen	normalan	ukupno
Komorbidne bolesti (ostalo)	D26	N	0	1	1
		% varijable NFK	0,0%	4,2%	
	D27	N	0	1	1
		% varijable NFK	0,0%	4,2%	
	D50	N	2	3	5
		% varijable NFK	11,8%	12,5%	
	E03	N	2	0	2
		% varijable NFK	11,8%	0,0%	
	E10	N	1	1	2
		% varijable NFK	5,9%	4,2%	
	E11	N	0	3	3
		% varijable NFK	0,0%	12,5%	
	G40	N	1	0	1
		% varijable NFK	5,9%	0,0%	
	G93.0	N	0	1	1
		% varijable NFK	0,0%	4,2%	
	H40.9	N	0	1	1
		% varijable NFK	0,0%	4,2%	
	I25	N	0	1	1
		% varijable NFK	0,0%	4,2%	
	J15.8	N	0	1	1
		% varijable NFK	0,0%	4,2%	
	J44	N	1	5	6
		% varijable NFK	5,9%	20,8%	
	K25	N	2	2	4
		% varijable NFK	11,8%	8,3%	
	K26	N	0	2	2
		% varijable NFK	0,0%	8,3%	
	K29	N	3	1	4
		% varijable NFK	17,6%	4,2%	
	K76.0	N	1	0	1
		% varijable NFK	5,9%	0,0%	
	L40.0	N	0	1	1
		% varijable NFK	0,0%	4,2%	
	L81	N	0	1	1

Komorbidne bolesti (ostalo)*NFK tabela kontingencije

		nivo folne kiseline u krvi		
		snižen	normalan	ukupno
	% varijable NFK	0,0%	4,2%	
M10	N	0	3	3
	% varijable NFK	0,0%	12,5%	
M50	N	0	1	1
	% varijable NFK	0,0%	4,2%	
M51	N	2	0	2
	% varijable NFK	11,8%	0,0%	
M80	N	1	1	2
	% varijable NFK	5,9%	4,2%	
M81	N	1	0	1
	% varijable NFK	5,9%	0,0%	
N39	N	1	0	1
	% varijable NFK	5,9%	0,0%	
N40	N	0	1	1
	% varijable NFK	0,0%	4,2%	
R52.1	N	1	0	1
	% varijable NFK	5,9%	0,0%	
Z60.8	N	1	0	1
	% varijable NFK	5,9%	0,0%	
ukupno	N	17	24	41

Tabele kontingencije

Tabela 80

Rezime obrade slučajeva

	slučajevi					
	validni		nedostajući		ukupno	
	N	%	N	%	N	%
nivo folne kiseline u krvi * Hereditet I stepen	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%
nivo folne kiseline u krvi * Hereditet II stepen	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%

nivo folne kiseline u krvi * Hereditet I stepen

Tabela 81

Tabela kontingencije

			Hereditet I stepen				ukupno
			nema	depresija/suicid	psihotični poremećaji	zloupotreba psihoaktivnih supstanci	
nivo folne kiseline u krvi	snižen	N	19	8	2	13	42
		%	45,2%	19,0%	4,8%	31,0%	100,0%
	normalan	N	24	17	3	16	60
		%	40,0%	28,3%	5,0%	26,7%	100,0%
ukupno		N	43	25	5	29	102
		%	42,2%	24,5%	4,9%	28,4%	100,0%

Tabela 82

Hi-kvadrat testovi

	vrednost	df	asimp. p (2-strana)
Pearsonov hi-kvadrat	1,192	3	,755
N validnih slučajeva	102		

Razlike i korelacija nisu statistički značajni.

Tabela 83

Simetrične mere

		vrednost aproks. p	
nominalna-nominalna	Phi	,108	,755
	Cramerovo V	,108	,755
N validnih slučajeva		102	

nivo folne kiseline u krvi * Hereditet II stepen

Tabela 84

Tabela kontingencije

			Hereditet II stepen				
			nema	depresija/suicid	psihotični poremećaji	zloupotreba psihoaktivnih supstanci	ukupno
nivo folne kiseline u krvi	snižen	N	29	10	2	1	42
		%	69,0%	23,8%	4,8%	2,4%	100,0%
krvi	normalan	N	40	13	3	4	60
		%	66,7%	21,7%	5,0%	6,7%	100,0%
ukupno		N	69	23	5	5	102
		%	67,6%	22,5%	4,9%	4,9%	100,0%

Tabela 85

Hi-kvadrat testovi

	vrednost	df	asimp. p (2-strana)
Pearsonov hi-kvadrat	1,000	3	,801
N validnih slučajeva	102		

Nije statistički značajno.

Tabela 86

Simetrične mere

	vrednost	aprosk. p
nominalna-nominalna Phi	,099	,801
Cramerovo V	,099	,801
N validnih slučajeva	102	

T-Test

T-test za nezavisne uzorke korišćen je za ispitivanje značajnosti razlika između grupe sa sniženom i grupe sa normalnim nivoom FK, po skorovima na HRSD (17 i 21 ajtem), CGI (ukupna skala i prva subskala), MADRS i faktorima HAMD.

U narednoj tabeli data je deskriptivna statistika.

Tabela 87

statistika za grupe

	nivo folne kiseline u krvi	st. greška			
		N	AS	SD	AS
HRSD17 prvo merenje	snižen	42	34,88	4,407	,680
	normalan	60	33,08	4,220	,545
HRSD1 prvo merenje	snižen	42	37,02	4,641	,716
	normalan	60	35,07	4,610	,595
težina bolesti - CGI prvo merenje	snižen	42	5,60	,798	,123
	normalan	60	5,52	,770	,099
CGI subskala 1. Težina bolesti	snižen	42	5,5952	,79815	,12316
	normalan	60	5,5167	,77002	,09941
MADRS prvo merenje	snižen	42	42,02	7,504	1,158
	normalan	60	40,65	4,565	,589
Anksioznost HAMD (nulta nedelja)	snižen	42	1,9683	,34968	,05396
	normalan	60	1,8139	,35534	,04587
Gubitak težine HAMD (nulta nedelja)	snižen	42	1,7857	,41530	,06408
	normalan	60	1,7167	,55515	,07167
Dnevne varijacije (HAMD) (nulta nedelja)	snižen	42	1,6905	,56258	,08681
	normalan	60	1,5000	,67648	,08733
Kognitivni poremećaj (HAMD) (nulta nedelja)	snižen	42	1,1508	,38221	,05898
	normalan	60	1,1528	,36988	,04775

Retardacija (HAMD) (nulta nedelja)	snižen	42	2,0952	,37020	,05712
	normalan	60	2,2000	,43860	,05662
Poremećaj spavanja (HAMD) (nulta nedelja)	snižen	42	1,9286	,20210	,03118
	normalan	60	1,8889	,25055	,03235

U narednoj tabeli su rezultati t-testova. **Boldovano** su rezultati koje navodite.

Tabela 88

		Test za nezavisne uzorke							
		Leveneov test jednakosti varijansi				t-test jednakosti AS			
		F	p	t	df	p 2-stran	prosečna razlika	st. greška	95% interval poverenja razlike
								donji	gornji
HRSD prvo merenje	pretpostavljene jednake varijanse nisu	,005	,942	2,079	100	,040	1,798	,865	,082 3,513
	pretpostavljene jednake varijanse nisu			2,063	85,917	,042	1,798	,871	,065 3,530
HRSD prvo merenje	pretpostavljene jednake varijanse nisu	,080	,778	2,105	100	,038	1,957	,930	,112 3,802
	pretpostavljene jednake varijanse nisu			2,102	88,017	,038	1,957	,931	,107 3,807
težina bolesti - CGI prvo merenje	pretpostavljene jednake varijanse nisu	,006	,938	,500	100	,618	,079	,157	-,233 ,391
	pretpostavljene jednake varijanse nisu			,496	86,356	,621	,079	,158	-,236 ,393
1. Težina bolesti	pretpostavljene jednake varijanse	,006	,938	,500	100	,618	,07857	,15726	- ,39058

Test za nezavisne uzorke

		Leveneov test jednakosti varijansi		t-test jednakosti AS					
		F	p	t	df	p 2-stran	prosečna razlika	st. greška	95% interval poverenja razlike
								donji	gornji
MADRS prvo merenje	nisu pretpostavljene jednake varijanse			,496	86,356	,621	,07857	,15827	- ,39319
	pretpostavljene jednake varijanse	1,043	,310	1,148	100	,254	1,374	1,197	- 3,7481,001
	nisu pretpostavljene jednake varijanse			1,057	62,098	,294	1,374	1,299	- 3,9711,223
Faktor anksioznost HAMD (nulta nedelja)	pretpostavljene jednake varijanse	,113	,738	2,173	100	,032	,15437	,07102	,01345 ,29528
	nisu pretpostavljene jednake varijanse			2,180	89,279	,032	,15437	,07082	,01365 ,29508
Gubitak težine HAMD (nulta nedelja)	pretpostavljene jednake varijanse	2,573	,112	,683	100	,496	,06905	,10110	- ,26964 ,13154
	nisu pretpostavljene jednake varijanse			,718	99,517	,474	,06905	,09614	- ,25980 ,12170
Dnevne varijacije (HAMD) (nulta nedelja)	pretpostavljene jednake varijanse	5,265	,024	1,497	100	,137	,19048	,12720	- ,44285 ,06189
	nisu pretpostavljene jednake varijanse			1,547	96,967	,125	,19048	,12314	- ,43487 ,05392

Test za nezavisne uzorke

		Leveneov test jednakosti varijansi		t-test jednakosti AS						
		F	p	t	df	p 2-stran	prosečna razlika	st. greška	95% interval poverenja razlike	
								donji	gornji	
Kognitivni poremećaj (HAMD) (nulta nedelja)	pretpostavljene jednake varijanse	,131	,719	-,026	100	,979	-,00198	,07544	- ,14769	,15166
	nisu pretpostavljene jednake varijanse			-,026	86,533	,979	-,00198	,07588	- ,14885	,15282
Retardacija (HAMD) (nulta nedelja)	pretpostavljene jednake varijanse	,839	,362	- 1,264	100	,209	-,10476	,08288	- ,05966	,26919
	nisu pretpostavljene jednake varijanse			- 1,302	96,447	,196	-,10476	,08043	- ,05488	,26441
Poremećaj spavanja (HAMD) (nulta nedelja)	pretpostavljene jednake varijanse	3,275	,073	,851	100	,397	,03968	,04666	- ,13225	,05288
	nisu pretpostavljene jednake varijanse			,883	97,917	,379	,03968	,04493	- ,12888	,04948

Nivo statističke značajnosti dostižu:

- skala HRSD (u obe varijante) gde više skorove postižu ispitanici sa sniženim nivoom FK
- faktor anksioznosti HRSD gde takođe, više skorove postižu ispitanici sa sniženim nivoom FK.

Levenov test jednakosti varijansi je bitan samo za izbor t-testa koji ćete navoditi. Ne govori ništa o razlikama između grupa.

4.11 RAZLIKE MEĐU GRUPAMA NFK I NADOKNADA - TERAPIJSKI ODGOVOR

Tabele kontingencije

Tabela 89

	Rezime obrade slučajeva					
	slučajevi					
	validni		nedostajući		ukupno	
	N	%	N	%	N	%
nivo folne kiseline u krvi * terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD17)	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%
nivo folne kiseline u krvi * terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%

4.12 nivo folne kiseline u krvi * terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD17)

Tabela 90

		Tabela kontingencije			
		terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD17)			
		adekvatan	neadekvatan	ukupno	
nivo folne kiseline u	snižen	N	1 _a	41 _b	42
		%	2,4%	97,6%	100,0%
	korigovani rezidual		-3,5	3,5	
	normalan	N	18 _a	42 _b	60
	%	30,0%	70,0%	100,0%	
	korigovani rezidual		3,5	-3,5	
ukupno	N	19	83	102	
	%	18,6%	81,4%	100,0%	

Tabela 91

	Hi-kvadrat testovi			
	vrednost	df	asimp. p (2-strana)	Egzaktna p (2-strana)
Pearsonov hi-kvadrat	12,433	1	,000	
korekcija za kontinuitet	10,678	1	,001	
Fisherov egzaktni test				,000
N validnih slučajeva	102			

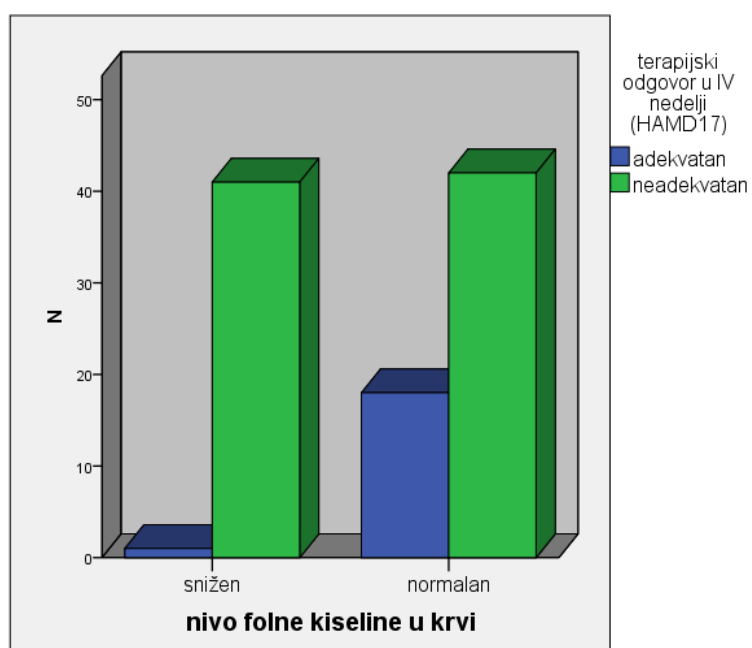
Postoji značajna razlika u adekvatnosti terapijskog odgovora u IV nedelji u zavisnosti od nivoa FK u krvi.

Kod onih sa normalnim nivoom FK terapijski odgovor je u većem procentu adekvatan.

Tabela 92

Simetrične mere		
	vrednost	aprosk. p
Phi	-,349	,000
Cramerovo V	,349	,000
koeficijent kontingencije C	,330	,000
N validnih slučajeva	102	

Korelacija je statistički značajna i niska.



Grafikon 44

nivo folne kiseline u krvi * terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)

Tabela 93

Tabela kontingencije

			terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)		
			adekvatan	neadekvatan	ukupno
nivo folne kiseline u krvi	snižen	N	1 _a	41 _b	42
		%	2,4%	97,6%	100,0%
	korigovani rezidual		-2,9	2,9	
	normalan	N	14 _a	46 _b	60
		%	23,3%	76,7%	100,0%
korigovani rezidual		2,9	-2,9		
ukupno	N	15	87	102	
	%	14,7%	85,3%	100,0%	

Tabela 94

Hi-kvadrat testovi

	vrednost	df	asimp. p (2-strana)	Egzaktna p (2-strana)
Pearsonov hi-kvadrat	8,647	1	,003	
korekcija za kontinuitet	7,057	1	,008	
Fisherov egzaktni test				,003
N validnih slučajeva	102			

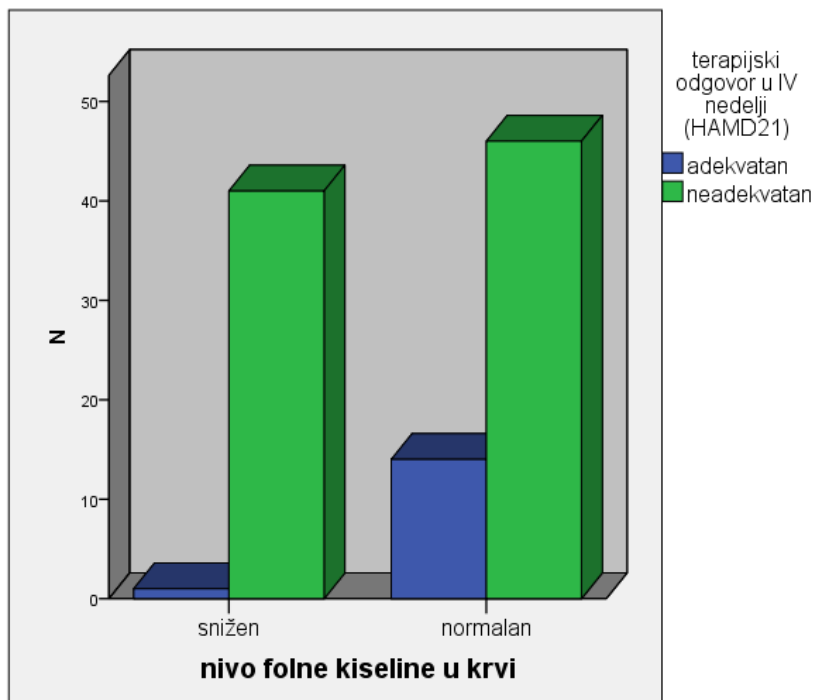
Postoji značajna razlika u adekvatnosti terapijskog odgovora u IV nedelji u zavisnosti od nivoa FK u krvi.

Kod onih sa normalnim nivoom FK terapijski odgovor je u većem procentu adekvatan.

Tabela 95

Simetrične mere

	vrednost aproks. p	
Phi	-,291	,003
Cramerovo V	,291	,003
koeficijent kontingencije C	,280	,003
N validnih slučajeva	102	



Grafikon 45

Korelacija je statistički značajna i neznatna.

Tabele kontingencije

Tabela 96

Rezime obrade slučajeva

	slučajevi					
	validni		nedostajući		ukupno	
	N	%	N	%	N	%
nivo folne kiseline i nadoknada * terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD17)	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%
nivo folne kiseline i nadoknada * terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD21)	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%

nivo folne kiseline i nadoknada * terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD17)

Tabela 97

Tabela kontingencije

			terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD17)		
			adekvatan	neadekvatan	ukupno
nivo folne kiseline i nadoknada	snižen nivo FK bez nadoknade	N	8 _a	9 _b	17
		%	47,1%	52,9%	100,0%
		korigovani rezidual	-3,4	3,4	
	snižen nivo FK – nadoknađivan	N	25 _a	0 _b	25
		%	100,0%	0,0%	100,0%
		korigovani rezidual	3,0	-3,0	
	normalan nivo FK bez nadoknade	N	43 _a	13 _a	56
		%	76,8%	23,2%	100,0%
		korigovani rezidual	-,4	,4	
	normalan nivo FK – nadoknađivan	N	4 _a	0 _a	4
		%	100,0%	0,0%	100,0%
		korigovani rezidual	1,1	-1,1	
ukupno	N	80	22	102	
	%	78,4%	21,6%	100,0%	

Tabela 98

Hi-kvadrat testovi

	vrednost	df	asimp. p (2-strana)
Pearsonov hi-kvadrat	17,956	3	,000
N validnih slučajeva	102		

Postoje statistički značajne razlike. Procenat adekvatnog terapijskog odgovora je značajno niži kod grupe sa sniženim nivoom FK bez nadoknade, a značajno viši u grupama gde je FK nadoknađivana.

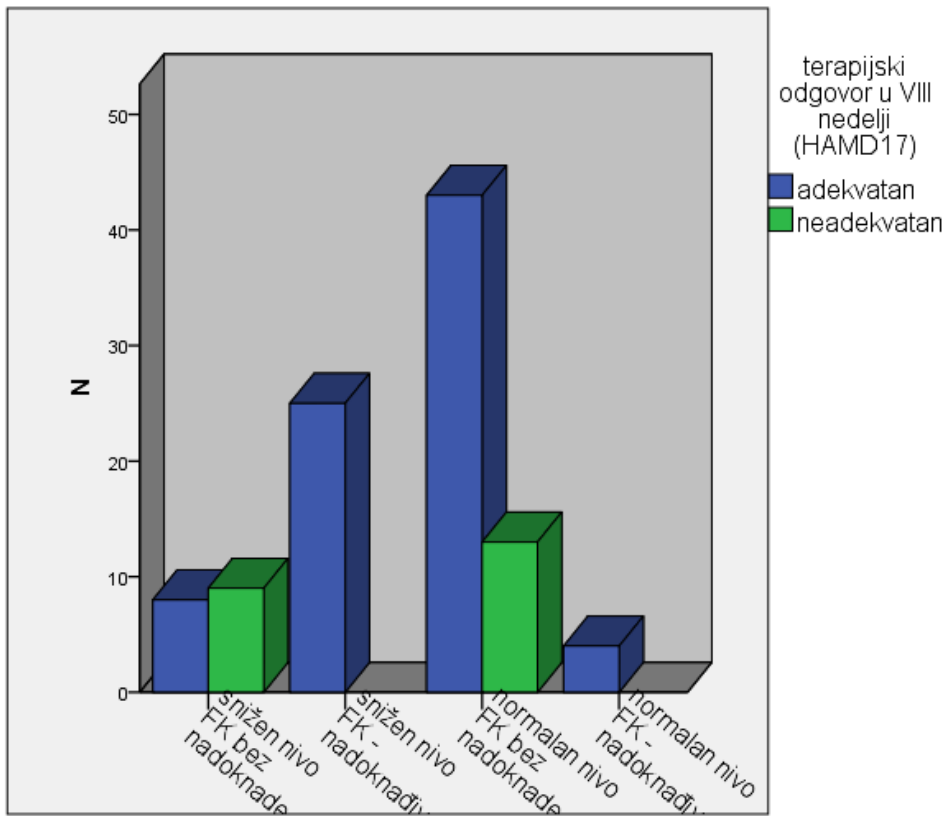
Tabela 99

Simetrične mere

	vrednost aproks. p

Phi	,420	,000
Cramerovo V	,420	,000
koeficijent kontingencije C	,387	,000
N validnih slučajeva	102	

Korelacija je statistički značajna i niska (najviša od svih dosadašnjih).



Grafikon 46

nivo folne kiseline i nadoknada * terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD21)

Tabela 100

Tabela kontingencije

			terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD21)		
			adekvatan	neadekvatan	ukupno
nivo folne kiseline i nadoknada	snižen nivo FK bez nadoknade	N	9 _a	8 _b	17
		%	52,9%	47,1%	100,0%
		korigovani rezidual	-3,0	3,0	
	snižen nivo FK - nadoknađivan	N	25 _a	0 _b	25
		%	100,0%	0,0%	100,0%
		korigovani rezidual	2,9	-2,9	
	normalan nivo FK bez nadoknade	N	43 _a	13 _a	56
		%	76,8%	23,2%	100,0%
		korigovani rezidual	-,7	,7	
	normalan nivo FK – nadoknađivan	N	4 _a	0 _a	4
		%	100,0%	0,0%	100,0%
		korigovani rezidual	1,0	-1,0	
ukupno	N	81	21	102	
	%	79,4%	20,6%	100,0%	

Tabela 101

Hi-kvadrat testovi

	vrednost	df	asimp. p (2-strana)
Pearsonov hi-kvadrat	15,040	3	,002
N validnih slučajeva	102		

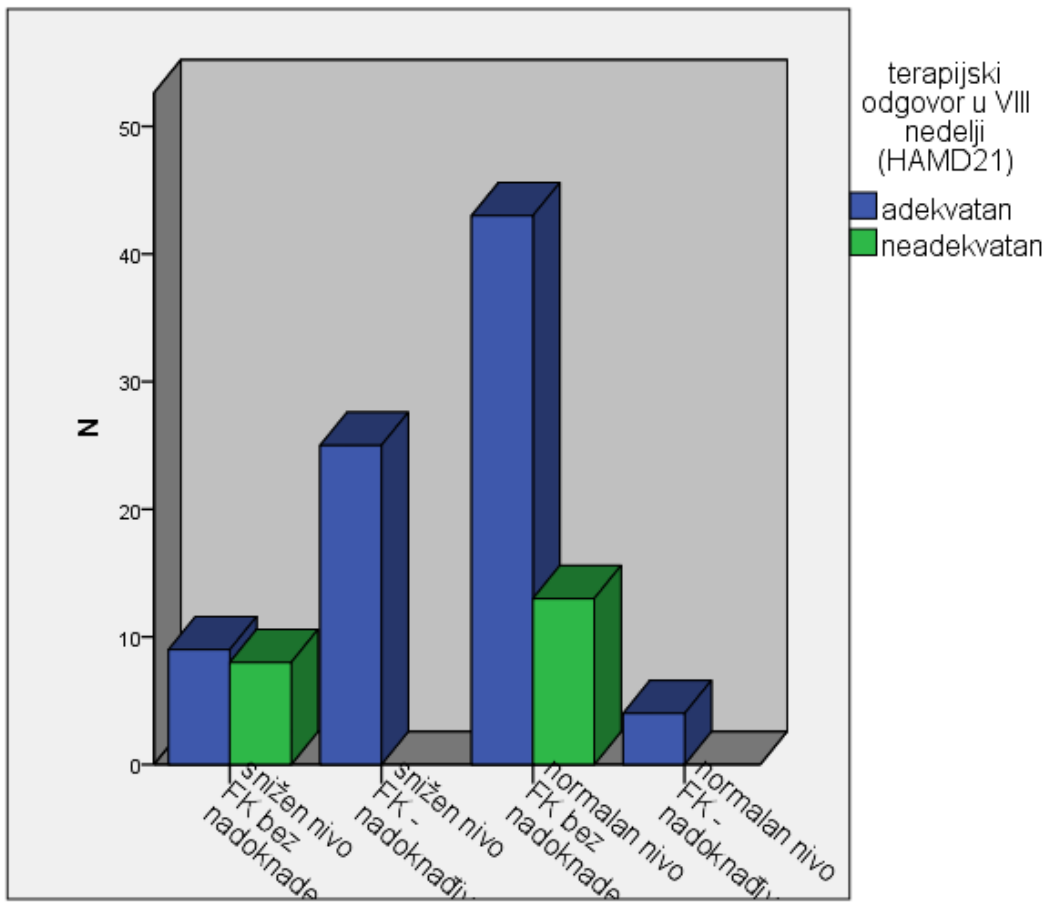
Postoje statistički značajne razlike. Procenat adekvatnog terapijskog odgovora je značajno viši u grupama gde je FK nadoknađivana.

Tabela 102

Simetrične mere

	vrednost aproks. p	
Phi	,384	,002
Cramerovo V	,384	,002
koeficijent kontingencije C	,358	,002
N validnih slučajeva	102	

Korelacija je statistički značajna i niska.



Grafikon 47

Višesmerna mešovita ANOVA – promene skora na HAMD u zavisnosti od NFK i nadoknade

Da bismo analizirali da li je došlo do promene u skorovima na HAMD (17) u tri merenja u zavisnosti od nivoa folne kiseline i nadoknade korišćena je višesmerna mešovita analiza varijanse.

Kao neponovljeni faktor (između subjekata) uvršteni su nivo folne kiseline u krvi (snižen/normalan) i postojanje nadoknade FK (da/ne). Ponovljeni efekat su tri merenja (bazno, posle IV nedelje, i posle VIII nedelje)

Analiza je obavljena u SPSS modulu za generalne linearne modele.

Tabela 103

Efekti unutar subjekata

Mera: HAMD

merenje	zavisna varijabla
1	HAMD17_I
2	HAMD17_II
3	HAMD17_III

Tabela 104

faktori između subjekata

	oznaka vrednosti	N
nivo folne kiseline u krvi	1,00	snižen 42
	2,00	normalan 60
nadoknada folne kiseline	0	ne 73
	1	da 29

U prethodnim tabelama su date samo zavisne varijable i faktori sa njihovim numeričkim oznakama i brojem ispitanika u svakom od nivoa faktora.

Tabela 105

Deskriptivna statistika

			AS	SD	N
	nivo folne kiseline u krvi	nadoknada folne kiseline			
HRSD prvo merenje	snižen	ne	35,53	4,784	17
		da	34,44	4,174	25
		ukupno	34,88	4,407	42
	normalan	ne	33,00	4,348	56
		da	34,25	1,258	4
		ukupno	33,08	4,220	60
	ukupno	ne	33,59	4,549	73
		da	34,41	3,887	29
		ukupno	33,82	4,368	102
HRSD drugo merenje	snižen	ne	24,41	3,809	17
		da	22,88	4,604	25
		ukupno	23,50	4,318	42
	normalan	ne	20,79	5,752	56
		da	22,25	6,801	4
		ukupno	20,88	5,773	60
	ukupno	ne	21,63	5,557	73
		da	22,79	4,814	29
		ukupno	21,96	5,358	102
HRSD treće merenje	snižen	ne	17,47	4,557	17
		da	13,04	2,731	25
		ukupno	14,83	4,161	42
	normalan	ne	13,41	5,366	56
		da	11,50	3,109	4
		ukupno	13,28	5,250	60
	ukupno	ne	14,36	5,440	73
		da	12,83	2,778	29
		ukupno	13,92	4,870	102

U prethodnoj tabeli je samo deskriptivna statistika po grupama ispitanika i merenjima.

Tabela 106

Multivarijantni testovi

efekat		vrednost	F	df hipoteze	df greške	p	Partial Eta Squared
merenje	Pillai's Trace	,938	739,168	2,000	97,000	,000	,938
	Wilks' Lambda	,062	739,168	2,000	97,000	,000	,938
	Hotelling's Trace	15,241	739,168	2,000	97,000	,000	,938
	Roy's Largest Root	15,241	739,168	2,000	97,000	,000	,938
merenje * NFK	Pillai's Trace	,019	,936	2,000	97,000	,396	,019
	Wilks' Lambda	,981	,936	2,000	97,000	,396	,019
	Hotelling's Trace	,019	,936	2,000	97,000	,396	,019
	Roy's Largest Root	,019	,936	2,000	97,000	,396	,019
merenje * nadoknada	Pillai's Trace	,144	8,189	2,000	97,000	,001	,144
	Wilks' Lambda	,856	8,189	2,000	97,000	,001	,144
	Hotelling's Trace	,169	8,189	2,000	97,000	,001	,144
	Roy's Largest Root	,169	8,189	2,000	97,000	,001	,144
merenje * NFK * nadoknada	Pillai's Trace	,001	,057	2,000	97,000	,944	,001
	Wilks' Lambda	,999	,057	2,000	97,000	,944	,001
	Hotelling's Trace	,001	,057	2,000	97,000	,944	,001
	Roy's Largest Root	,001	,057	2,000	97,000	,944	,001

Utvrđeno je da postoji značajan glavni efekat merenja (skorovi se značajno razlikuju od merenja do merenja), i značajan efekat interakcije merenja i nadoknade. U ovakvim slučajevima se prvo interpretira interakcija, a to je najlakše preko grafikona. Po veličini efekta (partial eta squared) oba ova efekta spadaju jake.

Tabela 107

Mera: HAMD

Transformed Variable: Average

izvor	tip III suma kvadrata	df	srednji kvadrat	F	p	Partial Eta Squared
odsečak	72789,036	1	72789,036	1287,393	,000	,929
NFK	143,757	1	143,757	2,543	,114	,025
nadoknada	35,489	1	35,489	,628	,430	,006
NFK *	56,094	1	56,094	,992	,322	,010
nadoknada						
greška	5540,906	98	56,540			

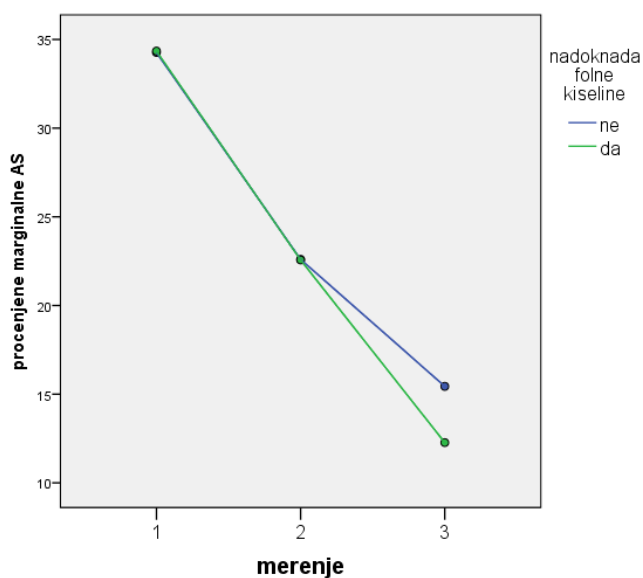
Što se tiče efekata između subjekata, nijedan nije statistički značajan. Efekat odsečka se ne interpretira. On manje više znači da se rezultati ispitanika razlikuju od 0 što nama nije bitno.

Dijagrami profila

Vidimo da u obe grupe, bez obzira na nadoknadu FK skor na HAMD pada iz merenja u merenje. Grupe sa i bez nadoknade u nultom merenju i merenju IV nedelje imaju slične skorove na HAMD. Do promene dolazi između IV i VIII nedelje (kada je i rađena nadoknada). Tada pad skorova na HAMD u grupi sa nadoknadom nastavlja istim tempom, a kod grupe bez nadoknade usporava. Grupa u VIII nedelji bez nadoknade ima nešto više skorove od grupe sa nadoknadom.

merenje * nadoknada folne kiseline

4.13 Višesmerna mešovita ANOVA – promene skora na MADRS u zavisnosti od NFK i nadoknade



Grafikon 48

Analiza je ista kao dve prethodne samo je promenjena zavisna varijabla, a ovde je to skor na MADRS.

Tabela 108

Efekti unutar subjekata

Mera: MADRS

merenje	zavisna varijabla
1	MADRS1
2	MADRS2
3	MADRS3

Tabela 109

faktori između subjekata

		oznaka vrednosti	N
nivo folne kiseline u krvi	1,00	snižen	42
	2,00	normalan	60
nadoknada folne kiseline	0	ne	73
	1	da	29

Tabela 110

Deskriptivna statistika

	nivo folne kiseline u krvi	nadoknada folne kiseline	AS	SD	N
MADRS prvo merenje	snižen	ne	40,88	10,499	17
		da	42,80	4,601	25
		ukupno	42,02	7,504	42
	normalan	ne	40,66	4,680	56
		da	40,50	2,887	4
		ukupno	40,65	4,565	60
	ukupno	ne	40,71	6,421	73
		da	42,48	4,437	29
		ukupno	41,22	5,958	102
MADRS drugo merenje	snižen	ne	29,35	8,108	17
		da	29,40	5,083	25
		ukupno	29,38	6,386	42
	normalan	ne	26,02	6,431	56
		da	27,25	8,770	4
		ukupno	26,10	6,524	60
	ukupno	ne	26,79	6,944	73
		da	29,10	5,564	29
		ukupno	27,45	6,637	102
MADRS treće merenje	snižen	ne	20,35	7,516	17
		da	16,76	3,677	25
		ukupno	18,21	5,757	42
	normalan	ne	17,25	5,722	56
		da	15,75	5,679	4
		ukupno	17,15	5,683	60
	ukupno	ne	17,97	6,269	73
		da	16,62	3,895	29
		ukupno	17,59	5,710	102

Tabela 111

Multivarijatni testovi

efekat		vrednost	F	df hipoteze	df greške	p	Partial Eta Squared
merenje	Pillai's Trace	,934	691,427	2,000	97,000	,000	,934
	Wilks'	,066	691,427	2,000	97,000	,000	,934
	Lambda						
	Hotelling's Trace	14,256	691,427	2,000	97,000	,000	,934
	Roy's Largest Root	14,256	691,427	2,000	97,000	,000	,934
merenje * NFK	Pillai's Trace	,016	,812	2,000	97,000	,447	,016
	Wilks'	,984	,812	2,000	97,000	,447	,016
	Lambda						
	Hotelling's Trace	,017	,812	2,000	97,000	,447	,016
	Roy's Largest Root	,017	,812	2,000	97,000	,447	,016
merenje * nadoknada	Pillai's Trace	,118	6,471	2,000	97,000	,002	,118
	Wilks'	,882	6,471	2,000	97,000	,002	,118
	Lambda						
	Hotelling's Trace	,133	6,471	2,000	97,000	,002	,118
	Roy's Largest Root	,133	6,471	2,000	97,000	,002	,118
merenje * NFK * nadoknada	Pillai's Trace	,027	1,337	2,000	97,000	,267	,027
	Wilks'	,973	1,337	2,000	97,000	,267	,027
	Lambda						
	Hotelling's Trace	,028	1,337	2,000	97,000	,267	,027
	Roy's Largest Root	,028	1,337	2,000	97,000	,267	,027

Značajan je glavni efekat merenja i efekat interakcije merenja i nadoknade. Po veličini efekta (partial eta squared), efekat merenja spada u jake, a efekat interakcije merenja i nadoknade u osrednje.

Tabela 112

Testovi efekata između subjekata

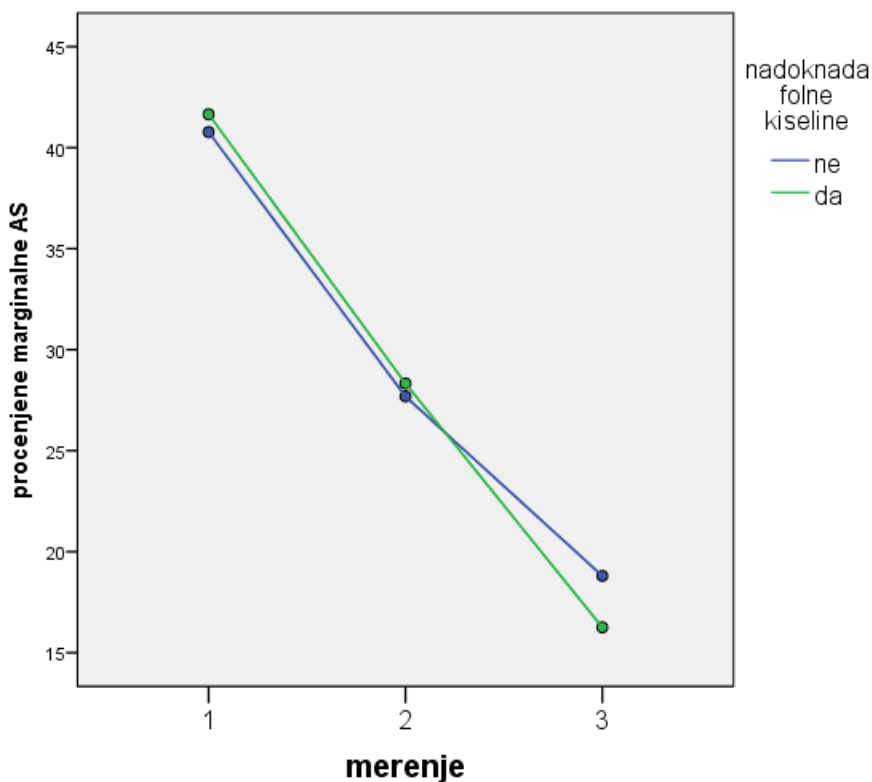
Mera: MADRS

Transformed Variable: Average

izvor	tip III suma kvadrata	df	srednji kvadrat	F	p	Partial Eta Squared
odsečak	109443,914	1	109443,914	1143,778	,000	,921
NFK	133,528	1	133,528	1,395	,240	,014
nadoknada	3,846	1	3,846	,040	,842	,000
NFK *	1,308	1	1,308	,014	,907	,000
nadoknada						
greška	9377,264	98	95,686			

Od faktora između subjekata značajan je samo efekat odsečka.

dijagrami profila



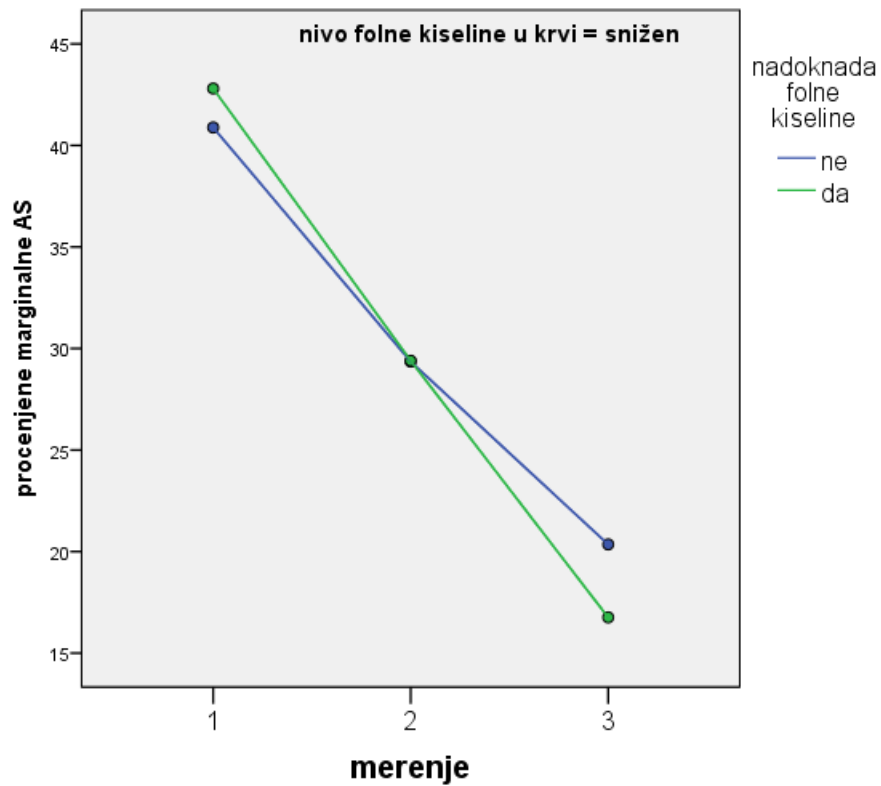
Grafikon 49

U nultoj nedelji grupe sa nadoknadom i one bez imaju približno iste skorove na MADRS. Skorovi na MADRS opadaju u IV i to se nastavlja do VIII nedelje. U grupi sa nadoknadom opadanje se nastavlja do VIII nedelje istim tempom, dok u grupi bez nadoknade opadanje

usporava pa na kraju ova grupa ima nešto više skorove od druge grupe iako je u prethodna dva merenja situacija bila obrnuta.

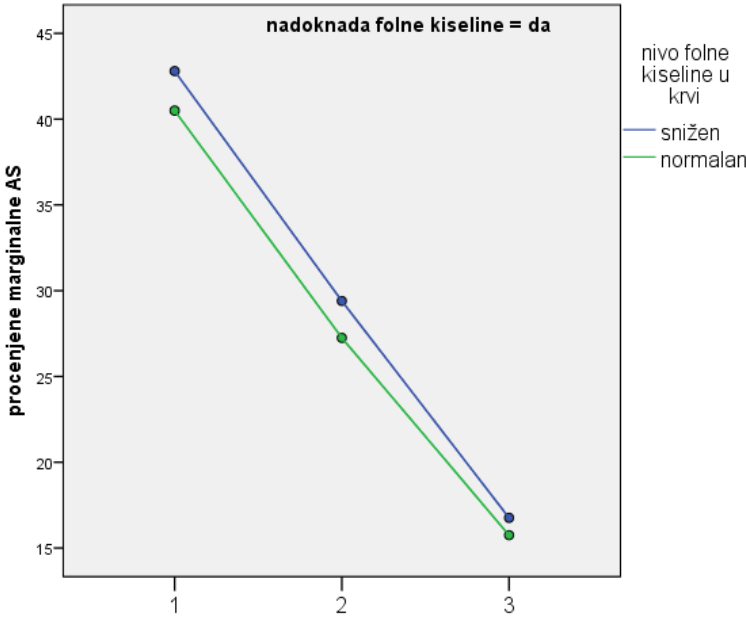
4.13.1.1

merenje * nadoknada folne kiseline * nivo folne kiseline u krvi



Grafikon 50

merenje * nivo folne kiseline u krvi * nadoknada folne kiseline



Grafikon 51

Grafikon 52

BINARNE LOGISTIČKE REGRESIJE

U svim narednim regresionim analizama, zavisna varijabla je terapijski odgovor: adekvatan/neadekvatan (u IV i u VIII nedelji). Binarna logistička regresija služi da utvrdimo koje nezavisne varijable, bile one kategorijalne ili kontinuirane, su najbolji prediktori jedne dihotomne varijable (terapijskog ishoda).

Prediktori: faktori HAMD – Terapijski odgovor u IV nedelji

Tabela 113

Rezime obrade slučajeva

neponderisani slučajevi	N	%
odabrani slučajevi uključeni u analizu	102	100,0
nedostajući slučajevi	0	,0
ukupno	102	100,0
slučajevi koji nisu odabrani	0	,0
ukupno	102	100,0

Ovakve tabele vam samo govore koliko ispitanika je uvršteno u analizu

Tabela 114

kodiranje zavisne varijable

originalna vrednost	interna vrednost
adekvatan	0
neadekvatan	1

U ovoj analizi se vrednosti zavisne (ali i kategorijalnih nezavisnih) interno kodiraju. Dodeljuju im se novi kodovi koji mogu biti različiti od onih u podacima). Kodovi su vam bitni prilikom interpretacije koeficijenata. S obzirom da neadekvatan terapijski odgovor ima kod 1, ovaj model predviđa takav terapijski ishod.

U Bloku 0 se posmatra model bez prediktora.

Ako bismo rekli (naslepo) da će svi ispitanici imati neadekvatan odgovor, bili bismo u pravu u 85% slučajeva.

Blok 0: početni blok

Tabela 115

Tabela klasifikacija

opaženi		predviđeni			
		terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)		%	
		adekvatan	neadekvatan	ispravnih	
korak 0	terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)	adekvatan	0	15	,0
		neadekvatan	0	87	100,0
ukupni %					85,3

Tabela 116

varijable u modelu

	B	S.E.	Wald	dfp	Exp(B)
korak 0	konstanta	1,758	28039,5351	,0005	800

Tabela 117

varijable koje nisu u modelu

	skor	df
korak 0 varijable	,605	1 ,437
anksioznost		
gubitak težine	1,0451	,307
dnevne varijacije	,089	1 ,765
kognitivni poremećaj	,113	1 ,737
retardacija	,168	1 ,682
poremećaj spavanja	,011	1 ,915
ukupni statistik	3,3326	,766

U bloku 1 se uvode prediktori. Metod koji je korišćen je metod *korak po korak unazad*. U ovom metodu u prvom koraku se uvode svi prediktori, a zatim se u svakom narednom izbacuje onaj koji ne doprinosi predviđanju zavisne i popravljanju osnovnog modela (bez prediktora).

Blok 1: metod = korak po korak unazad (Wald)

Tabela 118

Omnibus testovi modelskih koeficijenata

		hi-kvadrat	df	p
korak 1	korak	3,837	6	,699
	Blok	3,837	6	,699
	model	3,837	6	,699
korak 2	korak	-,080	1	,778
	Blok	3,757	5	,585
	model	3,757	5	,585
korak 3	korak	-,074	1	,786
	Blok	3,684	4	,450
	model	3,684	4	,450
korak 4	korak	-,237	1	,626
	Blok	3,446	3	,328
	model	3,446	3	,328
korak 5	korak	-,424	1	,515
	Blok	3,023	2	,221
	model	3,023	2	,221
korak 6	korak	-1,801	1	,180
	Blok	1,222	1	,269
	model	1,222	1	,269
korak 7	korak	-1,222	1	,269

Omnibus testovi po koracima testiraju da li je objašnjena varijansa novog modela značajno veća od neobjašnjene. Pošto u prethodnoj tabeli ni u jednom koraku nemate takvu situaciju

(p je uvek veće od 0,05) to znači da uvođenje prediktora u model nije doprinelo boljem predviđanju zavisne varijable nego što bi to bilo naslepo.

Tabela 119

rezime modela

korak	-2 Log likelihood	Cox & Snell R ²	Nagelkerke R ²
1	81,348	,037	,065
2	81,427	,036	,064
3	81,501	,035	,063
4	81,738	,033	,059
5	82,162	,029	,052
6	83,963	,012	,021
7	85,185	,000	,000

U prethodnoj tabeli su dati pokazatelji modela, odnosno proporcije varijanse (variranja) zavisne varijable je objašnjene modelom odnosno prediktorima u njemu. Kao što vidite to se kreće od 6,5% do 0% (ako propociju pomnožimo sa 100 dobijamo procenete).

Tabela 120

Tabela klasifikacija

opazeni			predviđeni terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)		
			adekvatan	neadekvatan	% ispravnih
korak 1	terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)	adekvatan	0	15	,0
		neadekvatan	0	87	100,0
	ukupni %				85,3
korak 2	terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)	adekvatan	0	15	,0
		neadekvatan	0	87	100,0
	ukupni %				85,3
korak 3	terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)	adekvatan	0	15	,0
		neadekvatan	0	87	100,0
	ukupni %				85,3
korak 4	terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)	adekvatan	0	15	,0
		neadekvatan	0	87	100,0
	ukupni %				85,3
korak 5	terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)	adekvatan	0	15	,0
		neadekvatan	0	87	100,0
	ukupni %				85,3
korak 6	terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)	adekvatan	0	15	,0
		neadekvatan	0	87	100,0
	ukupni %				85,3
korak 7	terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)	adekvatan	0	15	,0
		neadekvatan	0	87	100,0
	ukupni %				85,3

Iz prethodne tabele vidite da se po koracima predviđanje ne popravlja. Prediktori koji su statistički značajni imaju $p < 0,05$. Kao što se vidi, nijedan prediktor do kraja nije statistički značajan. Značajna je samo konstanta, ali kao i u ANOVI odsečak, ne interpretira se.

Tabela 121

varijable u modelu

		B	S.E.	Wald	df	p	Exp(B)
korak 1	anksioznost	1,193	1,031	1,338	1	,247	3,296
	gubitak težine	-1,328	,879	2,284	1	,131	,265
	dnevne varijacije	,326	,507	,414	1	,520	1,386
	kognitivni poremećaj	,264	,812	,106	1	,745	1,302
	retardacija	,374	,753	,246	1	,620	1,453
	poremećaj spavanja	-,384	1,381	,077	1	,781	,681
	konstanta	1,073	3,179	,114	1	,736	2,924
korak 2	anksioznost	1,201	1,027	1,369	1	,242	3,324
	gubitak težine	-1,346	,886	2,307	1	,129	,260
	dnevne varijacije	,277	,473	,342	1	,559	1,319
	kognitivni poremećaj	,215	,794	,073	1	,787	1,240
	retardacija	,376	,760	,245	1	,621	1,456
	konstanta	,489	2,353	,043	1	,835	1,631
korak 3	anksioznost	1,259	1,000	1,584	1	,208	3,521
	gubitak težine	-1,324	,881	2,258	1	,133	,266
	dnevne varijacije	,275	,473	,339	1	,560	1,317
	retardacija	,367	,762	,232	1	,630	1,444
	konstanta	,607	2,320	,068	1	,794	1,834
korak 4	anksioznost	1,265	,993	1,622	1	,203	3,542
	gubitak težine	-1,262	,860	2,153	1	,142	,283
	dnevne varijacije	,307	,465	,438	1	,508	1,360
	konstanta	1,218	1,913	,406	1	,524	3,381
korak 5	anksioznost	1,251	,982	1,623	1	,203	3,495
	gubitak težine	-1,121	,819	1,875	1	,171	,326
	konstanta	1,468	1,870	,616	1	,432	4,339
korak 6	gubitak težine	-,739	,741	,994	1	,319	,478
	konstanta	3,090	1,403	4,850	1	,028	21,983
korak 7	konstanta	1,758	,280	39,535	1	,000	5,800

Zaključak koji se može izvesti iz ove analize je da faktori HAMD nisu dobri prediktori terapijskog odgovora u IV nedelji. Malo je paradoksalno jer smo terapijski odgovor definisali preko skora na HAMD.

Tabela 122

varijable koje nisu u modelu

		skor	df	p
korak 2	varijable poremećaj spavanja	,078	1	,781
	ukupni statistik	,078	1	,781

korak 3	varijable	kognitivni poremećaj	,073	1	,786
		poremećaj spavanja	,046	1	,830
	ukupni statistik		,153	2	,927
korak 4	varijable	kognitivni poremećaj	,061	1	,805
		retardacija	,233	1	,629
		poremećaj spavanja	,046	1	,829
	ukupni statistik		,395	3	,941
korak 5	varijable	dnevne varijacije	,442	1	,506
		kognitivni poremećaj	,054	1	,816
		retardacija	,325	1	,569
		poremećaj spavanja	,000	1	,987
	ukupni statistik		,836	4	,934
korak 6	varijable	anksioznost	1,668	1	,197
		dnevne varijacije	,441	1	,507
		kognitivni poremećaj	,313	1	,576
		retardacija	,398	1	,528
		poremećaj spavanja	,000	1	,983
	ukupni statistik		2,390	5	,793
korak 7	varijable	anksioznost	,605	1	,437
		gubitak težine	1,045	1	,307
		dnevne varijacije	,089	1	,765
		kognitivni poremećaj	,113	1	,737
		retardacija	,168	1	,682
		poremećaj spavanja	,011	1	,915
	ukupni statistik		3,332	6	,766

4.14 Prediktori: faktori HAMD – Terapijski odgovor u VIII nedelji

Analiza je u potpunosti ista kao prethodna samo što je zavisna varijabla terapijski odgovor u VIII nedelji.

Tabela 123

Rezime obrade slučajeva

neponderisani slučajevi	N	%
odabrani slučajevi uključeni u analizu	102	100,0
nedostajući slučajevi	0	,0
ukupno	102	100,0
slučajevi koji nisu odabrani	0	,0
ukupno	102	100,0

Tabela 124

kodiranje zavisne varijable

originalna vrednost	interna vrednost
adekvatan	0
neadekvatan	1

Blok 0: početni blok

Tabela 125

Tabela klasifikacija

opaženi		predviđeni			
		terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD21)		%	
		adekvatan	neadekvatan	ispravnih	
korak 0	terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD21)	adekvatan	81	0	100,0
		neadekvatan	21	0	,0
ukupni %				79,4	

Kada bismo rekli da su svi imali adekvatan odgovor (naslepo) bili bismo u pravu u 79,4% slučajeva.

Tabela 126

varijable u modelu

		B	S.E.	Wald	df	p	Exp(B)
korak 0	konstanta	-1,350	,245	30,390	1	,000	,259

Tabela 127

varijable koje nisu u modelu

		skor	df	p
korak 0	varijable anksioznost	,402	1	,526
	gubitak težine	,654	1	,419
	dnevne varijacije	1,482	1	,223
	kognitivni poremećaj	1,698	1	,193
	retardacija	,015	1	,902
	poremećaj spavanja	,000	1	,992
	ukupni statistik	4,929	6	,553

Blok 1: metod = korak po korak unazad (Wald)

Tabela 128

Omnibus testovi modelskih koeficijenata

		hi-kvadrat	df	p
korak 1	korak	4,875	6	,560
	Blok	4,875	6	,560
	model	4,875	6	,560
korak 2	korak	-,002	1	,967
	Blok	4,873	5	,432
	model	4,873	5	,432
korak 3	korak	-,268	1	,605
	Blok	4,605	4	,330
	model	4,605	4	,330
korak 4	korak	-,351	1	,553
	Blok	4,254	3	,235
	model	4,254	3	,235
korak 5	korak	-,981	1	,322
	Blok	3,273	2	,195
	model	3,273	2	,195
korak 6	korak	-1,565	1	,211
	Blok	1,709	1	,191
	model	1,709	1	,191
korak 7	korak	-1,709	1	,191

Kao i u prethodnoj analizi vidimo da izbacivanje prediktora u koracima ništa ne popravlja predviđanje zavisne.

Tabela 129

rezime modela

korak	-2 Log likelihood	Cox & Snell R ²	Nagelkerke R ²
1	98,849	,047	,073
2	98,850	,047	,073
3	99,118	,044	,069
4	99,470	,041	,064
5	100,450	,032	,049
6	102,015	,017	,026
7	103,724	,000	,000

Varijansa zavisne koju objašnjavaju testirani modeli kreće se od 7,3% do 0%.

Tabela 130

Tabela klasifikacija

opaženi		predviđeni			
		terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD21)		%	
		adekvatan	neadekvatan	ispravnih	
korak 1	terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD21)	adekvatan	81	0	100,0
		neadekvatan	21	0	,0
	ukupni %				79,4
korak 2	terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD21)	adekvatan	81	0	100,0
		neadekvatan	21	0	,0
	ukupni %				79,4
korak 3	terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD21)	adekvatan	81	0	100,0
		neadekvatan	21	0	,0
	ukupni %				79,4
korak 4	terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD21)	adekvatan	81	0	100,0
		neadekvatan	21	0	,0
	ukupni %				79,4
korak 5	terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD21)	adekvatan	81	0	100,0
		neadekvatan	21	0	,0
	ukupni %				79,4
korak 6	terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD21)	adekvatan	81	0	100,0
		neadekvatan	21	0	,0
	ukupni %				79,4
korak 7	terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD21)	adekvatan	81	0	100,0
		neadekvatan	21	0	,0
	ukupni %				79,4

Uspešnost predviđanja se ne popravlja.

Tabela 131

varijable u modelu

		B	S.E.	Wald	df	p	Exp(B)
korak 1	anksioznost	-,654	,790	,685	1	,408	,520
	gubitak težine	-,277	,532	,271	1	,603	,758
	dnevne varijacije	-,431	,414	1,084	1	,298	,650
	kognitivni poremećaj	1,222	,757	2,606	1	,106	3,395
	retardacija	,416	,657	,402	1	,526	1,517
	poremećaj spavanja	,051	1,222	,002	1	,967	1,052
	konstanta	-1,445	2,558	,319	1	,572	,236
korak 2	anksioznost	-,651	,787	,685	1	,408	,521
	gubitak težine	-,278	,530	,275	1	,600	,757
	dnevne varijacije	-,426	,391	1,187	1	,276	,653
	kognitivni poremećaj	1,229	,739	2,767	1	,096	3,419
	retardacija	,419	,654	,411	1	,522	1,520
	konstanta	-1,373	1,879	,534	1	,465	,253
korak 3	anksioznost	-,780	,754	1,071	1	,301	,458
	dnevne varijacije	-,477	,378	1,587	1	,208	,621
	kognitivni poremećaj	1,183	,730	2,629	1	,105	3,264
	retardacija	,387	,650	,354	1	,552	1,472
	konstanta	-1,408	1,893	,553	1	,457	,245
korak 4	anksioznost	-,734	,751	,954	1	,329	,480
	dnevne varijacije	-,426	,368	1,338	1	,247	,653
	kognitivni poremećaj	1,144	,721	2,521	1	,112	3,139
	konstanta	-,690	1,460	,224	1	,636	,501
korak 5	dnevne varijacije	-,464	,365	1,617	1	,203	,629
	kognitivni poremećaj	,929	,688	1,822	1	,177	2,531
	konstanta	-1,744	,992	3,094	1	,079	,175
korak 6	kognitivni poremećaj	,872	,675	1,666	1	,197	2,391
	konstanta	-2,385	,861	7,678	1	,006	,092
korak 7	konstanta	-1,350	,245	30,390	1	,000	,259

Kao što se vidi iz prethodne tabele (kolona p), nijedan prediktor nije statistički značajan.

Zaključak je isti kao u prethodnoj analizi. Faktori HAMD nisu dobri prediktori terapijskog ishoda u VIII nedelji.

Tabela 132

varijable koje nisu u modelu

			skor	df	p
korak 2	varijable	poremećaj spavanja	,002	1	,967
	ukupni statistik		,002	1	,967
korak 3	varijable	gubitak težine	,277	1	,599
		poremećaj spavanja	,006	1	,938
	ukupni statistik		,279	2	,870
korak 4	varijable	gubitak težine	,218	1	,641
		retardacija	,355	1	,551
		poremećaj spavanja	,014	1	,906
	ukupni statistik		,638	3	,888
korak 5	varijable	anksioznost	,963	1	,326
		gubitak težine	,599	1	,439
		retardacija	,233	1	,629
		poremećaj spavanja	,004	1	,947
	ukupni statistik		1,623	4	,805
korak 6	varijable	anksioznost	1,220	1	,269
		gubitak težine	1,276	1	,259
		dnevne varijacije	1,659	1	,198
		retardacija	,026	1	,871
		poremećaj spavanja	,116	1	,734
	ukupni statistik		3,335	5	,649
korak 7	varijable	anksioznost	,402	1	,526
		gubitak težine	,654	1	,419
		dnevne varijacije	1,482	1	,223
		kognitivni poremećaj	1,698	1	,193
		retardacija	,015	1	,902
		poremećaj spavanja	,000	1	,992
	ukupni statistik		4,929	6	,553

Prediktori: MADRS ajtemi– Terapijski odgovor u IV nedelji

Tabela 133

Rezime obrade slučajeva

neponderisani slučajevi		N	%
odabrani slučajevi	uključeni u analizu	102	100,0
	nedostajući slučajevi	0	,0
	ukupno	102	100,0
slučajevi koji nisu odabrani		0	,0
ukupno		102	100,0

Tabela 134

kodiranje zavisne varijable

originalna vrednost	interna vrednost
adekvatan	0
neadekvatan	1

Blok 0: početni blok

Tabela 135

Tabela klasifikacija

			predviđeni		
			terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)		%
opaženi			adekvatan	neadekvatan	ispravnih
korak 0	terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)	adekvatan	0	15	,0
		neadekvatan	0	87	100,0
ukupni %					85,3

Tabela 136

varijable u modelu

	B	S.E.	Wald	df	Exp(B)
korak 0 konstanta	1,758	,280	39,535	1	,0005,800

Tabela 137

varijable koje nisu u modelu

	skor	df	p
korak 0 varijable			
Uočljiva tuga	2,932	1	,087
Ispoljena tuga	2,261	1	,133
Unutrašnja napetost	1,945	1	,163
Smanjeno spavanje	,017	1	,895
Smanjenje apetita	2,272	1	,132
Poteškoće koncentracije	,286	1	,593
Zamor, posustalost, malaksalost	,025	1	,873
Nesposobnost osećanja	,652	1	,419
Pesimističke misli	1,725	1	,189
Suicidalne ideje	,032	1	,858
ukupni statistik	14,397	10	,156

Blok 1: metod = korak po korak unazad (Wald)

Tabela 138

Omnibus testovi modelskih koeficijenata

		hi-kvadrat	df	p
korak 1	korak	16,242	10	,093
	Blok	16,242	10	,093
	model	16,242	10	,093
korak 2	korak	-,057	1	,812
	Blok	16,186	9	,063
	model	16,186	9	,063
korak 3	korak	-,063	1	,802
	Blok	16,122	8	,041
	model	16,122	8	,041
korak 4	korak	-,445	1	,505
	Blok	15,677	7	,028
	model	15,677	7	,028
korak 5	korak	-1,518	1	,218
	Blok	14,159	6	,028
	model	14,159	6	,028
korak 6	korak	-,749	1	,387
	Blok	13,410	5	,020
	model	13,410	5	,020
korak 7	korak	-1,101	1	,294
	Blok	12,309	4	,015
	model	12,309	4	,015
korak 8	korak	-1,699	1	,192
	Blok	10,610	3	,014
	model	10,610	3	,014
korak 9	korak	-2,114	1	,146
	Blok	8,496	2	,014
	model	8,496	2	,014

Vidimo da ubacivanje prediktora unapređuje model

Tabela 139

rezime modela

korak	-2 Log likelihood	Cox & Snell R ²	Nagelkerke R ²
1	68,943	,147	,260
2	68,999	,147	,259
3	69,062	,146	,258
4	69,507	,142	,252
5	71,026	,130	,229
6	71,775	,123	,218
7	72,876	,114	,201
8	74,575	,099	,174
9	76,689	,080	,141

Konačni model objašnjava 14,1% varijanse zavisne varijable.

Tabela 140

Tabela klasifikacija

opaženi			predvideni		
			terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)		%
			adekvatan	neadekvatan	ispravnih
korak	terapijski odgovor u IV	adekvatan	3	12	20,0
1	nedelji (HAMD21)	neadekvatan	1	86	98,9
	ukupni %				87,3
korak	terapijski odgovor u IV	adekvatan	3	12	20,0
2	nedelji (HAMD21)	neadekvatan	1	86	98,9
	ukupni %				87,3
korak	terapijski odgovor u IV	adekvatan	3	12	20,0
3	nedelji (HAMD21)	neadekvatan	1	86	98,9
	ukupni %				87,3
korak	terapijski odgovor u IV	adekvatan	3	12	20,0
4	nedelji (HAMD21)	neadekvatan	0	87	100,0
	ukupni %				88,2
korak	terapijski odgovor u IV	adekvatan	2	13	13,3
5	nedelji (HAMD21)	neadekvatan	0	87	100,0
	ukupni %				87,3
korak	terapijski odgovor u IV	adekvatan	2	13	13,3
6	nedelji (HAMD21)	neadekvatan	1	86	98,9
	ukupni %				86,3
korak	terapijski odgovor u IV	adekvatan	2	13	13,3
7	nedelji (HAMD21)	neadekvatan	0	87	100,0
	ukupni %				87,3
korak	terapijski odgovor u IV	adekvatan	1	14	6,7
8	nedelji (HAMD21)	neadekvatan	2	85	97,7
	ukupni %				84,3
korak	terapijski odgovor u IV	adekvatan	1	14	6,7
9	nedelji (HAMD21)	neadekvatan	2	85	97,7
	ukupni %				84,3

Tabela 141

varijable u modelu

	B	S.E.	Wald	df	p	Exp(B)
korak 1 Uočljiva tuga	-1,125	,646	3,033	1	,082	,325
Ispoljena tuga	-,373	,632	,348	1	,555	,689
Unutrašnja napetost	,677	,480	1,985	1	,159	1,968
Smanjeno spavanje	-,154	,493	,098	1	,754	,857
Smanjenje apetita	-,646	,597	1,172	1	,279	,524
Poteškoće koncentracije	,740	,572	1,675	1	,196	2,097
Zamor, posustalost, malaksalost	-,764	,778	,962	1	,327	,466
Nesposobnost osećanja	,634	,471	1,813	1	,178	1,885
Pesimističke misli	,783	,550	2,023	1	,155	2,188
Suicidalne ideje	-,071	,298	,057	1	,812	,931
konstanta	3,944	3,175	1,543	1	,214	51,619
korak 2 Uočljiva tuga	-1,117	,645	3,000	1	,083	,327
Ispoljena tuga	-,413	,605	,467	1	,494	,661
Unutrašnja napetost	,662	,475	1,941	1	,164	1,939
Smanjeno spavanje	-,120	,473	,064	1	,800	,887
Smanjenje apetita	-,648	,591	1,204	1	,273	,523
Poteškoće koncentracije	,731	,569	1,654	1	,198	2,078
Zamor, posustalost, malaksalost	-,716	,741	,934	1	,334	,488
Nesposobnost osećanja	,598	,441	1,838	1	,175	1,818
Pesimističke misli	,742	,517	2,059	1	,151	2,100
konstanta	3,829	3,125	1,501	1	,221	45,997
korak 3 Uočljiva tuga	-1,088	,637	2,913	1	,088	,337
Ispoljena tuga	-,402	,606	,440	1	,507	,669
Unutrašnja napetost	,641	,465	1,903	1	,168	1,898
Smanjenje apetita	-,710	,546	1,694	1	,193	,492
Poteškoće koncentracije	,715	,563	1,615	1	,204	2,044
Zamor, posustalost, malaksalost	-,729	,735	,982	1	,322	,483
Nesposobnost osećanja	,613	,439	1,955	1	,162	1,846
Pesimističke misli	,741	,520	2,033	1	,154	2,098
konstanta	3,510	2,856	1,510	1	,219	33,436
korak 4 Uočljiva tuga	-1,301	,564	5,318	1	,021	,272
Unutrašnja napetost	,704	,459	2,352	1	,125	2,023
Smanjenje apetita	-,813	,539	2,270	1	,132	,444
Poteškoće koncentracije	,670	,559	1,437	1	,231	1,953
Zamor, posustalost, malaksalost	-,863	,707	1,488	1	,223	,422
Nesposobnost osećanja	,614	,432	2,021	1	,155	1,849
Pesimističke misli	,716	,526	1,857	1	,173	2,047
konstanta	3,700	2,894	1,635	1	,201	40,466
korak 5 Uočljiva tuga	-1,139	,530	4,625	1	,032	,320

	Unutrašnja napetost	,715	,455	2,464	1	,116	2,044
	Smanjenje apetita	-,695	,551	1,587	1	,208	,499
	Zamor, posustalost, malaksalost	-,580	,674	,740	1	,390	,560
	Nesposobnost osećanja	,506	,402	1,583	1	,208	1,658
	Pesimističke misli	,850	,539	2,487	1	,115	2,339
	konstanta	3,702	2,940	1,585	1	,208	40,520
korak 6	Uočljiva tuga	-1,237	,523	5,594	1	,018	,290
	Unutrašnja napetost	,670	,453	2,186	1	,139	1,954
	Smanjenje apetita	-,662	,549	1,456	1	,228	,516
	Nesposobnost osećanja	,364	,361	1,016	1	,313	1,439
	Pesimističke misli	,833	,532	2,451	1	,117	2,300
	konstanta	2,437	2,537	,923	1	,337	11,440
korak 7	Uočljiva tuga	-1,106	,488	5,130	1	,024	,331
	Unutrašnja napetost	,660	,450	2,148	1	,143	1,934
	Smanjenje apetita	-,652	,538	1,468	1	,226	,521
	Pesimističke misli	,882	,520	2,880	1	,090	2,417
	konstanta	3,136	2,529	1,537	1	,215	23,001
korak 8	Uočljiva tuga	-1,272	,483	6,934	1	,008	,280
	Unutrašnja napetost	,613	,440	1,942	1	,163	1,846
	Pesimističke misli	,908	,521	3,042	1	,081	2,479
	konstanta	1,229	2,081	,349	1	,555	3,417
korak 9	Uočljiva tuga	-1,114	,445	6,266	1	,012	,328
	Pesimističke misli	1,064	,486	4,783	1	,029	2,897
	konstanta	2,424	1,820	1,773	1	,183	11,290

U konačnom modelu zadržana su samo dva prediktora koja su statistički značajna. To su Uočljiva tuga i Pesimističke misli.

Kada su prediktori statistički značajni onda interpretiramo njihove B koeficijente. S obzirom da je zavisna varijabla kodirana kao 0 adekvatan i 1 neadekvatan, onda pozitivan B koeficijent ukazuje da viši skor na prediktoru ukazuje na neadekvatan terapijski odgovor, dok negativan koeficijent znači da viši skor na prediktoru predviđa adekvatan terapijski ishod. U konkretnom primeru to bi značilo da je za pacijente kod kojih je jače ispoljena uočljiva tuga verovatnije da će u IV nedelji imati adekvatan terapijski ishod. Sa druge strane, za one kod kojih su zastupljenije pesimističke misli, verovatnije je da će imati neadekvatan terapijski odgovor.

EXP(B) je indikator koliko se šanse za predviđeni ishod (podsećam da model predviđa *neadekvatan terapijski odgovor*). Ako je EXP(B) veći od 1, onda sa porastom (za 1) na prediktoru raste šansa javljanja predviđanog događaja (ovo je slučaj sa pesimističkim mislima). Ako je manji od 1, onda sa porastom (za 1) na prediktoru, opada šansa javljanja predviđanog događaja (ovo je slučaj sa uočljivom tugom).

Tabela 142

varijable koje nisu u modelu

			skor	df	p
korak 2	varijable	Suicidalne ideje	,057	1	,812
	ukupni statistik		,057	1	,812
korak 3	varijable	Smanjeno spavanje	,064	1	,800
		Suicidalne ideje	,023	1	,878
	ukupni statistik		,121	2	,941
korak 4	varijable	Ispoljena tuga	,443	1	,505
		Smanjeno spavanje	,037	1	,847
		Suicidalne ideje	,125	1	,724
	ukupni statistik		,557	3	,906
korak 5	varijable	Ispoljena tuga	,256	1	,613
		Smanjeno spavanje	,008	1	,930
		Poteškoće koncentracije	1,475	1	,225
		Suicidalne ideje	,088	1	,767
	ukupni statistik		2,005	4	,735
korak 6	varijable	Ispoljena tuga	,584	1	,445
		Smanjeno spavanje	,027	1	,871
		Poteškoće koncentracije	,756	1	,385
		Zamor, posustalost, malaksalost	,747	1	,388
		Suicidalne ideje	,052	1	,819
	ukupni statistik		2,727	5	,742
korak 7	varijable	Ispoljena tuga	,490	1	,484
		Smanjeno spavanje	,067	1	,795
		Poteškoće koncentracije	,726	1	,394
		Zamor, posustalost, malaksalost	,114	1	,736
		Nesposobnost osećanja	1,037	1	,308
		Suicidalne ideje	,000	1	,990
	ukupni statistik		3,537	6	,739
korak 8	varijable	Ispoljena tuga	1,015	1	,314
		Smanjeno spavanje	,518	1	,472
		Smanjenje apetita	1,401	1	,237
		Poteškoće koncentracije	,366	1	,545
		Zamor, posustalost, malaksalost	,070	1	,791
		Nesposobnost osećanja	1,037	1	,309
		Suicidalne ideje	,000	1	,986
	ukupni statistik		5,221	7	,633
korak 9	varijable	Ispoljena tuga	1,036	1	,309
		Unutrašnja napetost	2,005	1	,157
		Smanjeno spavanje	,134	1	,714
		Smanjenje apetita	1,238	1	,266
		Poteškoće koncentracije	,581	1	,446
		Zamor, posustalost, malaksalost	,008	1	,927
		Nesposobnost osećanja	1,026	1	,311
		Suicidalne ideje	,007	1	,932
	ukupni statistik		7,025	8	,534

Prediktori: MADRS ajtemi– Terapijski odgovor u VIII nedelji

Tabela 143

Rezime obrade slučajeve

neponderisani slučajevi		N	%
odabrani slučajevi	uključeni u analizu	102	100,0
	nedostajući slučajevi	0	,0
	ukupno	102	100,0
slučajevi koji nisu odabrani		0	,0
ukupno		102	100,0

Tabela 144

kodiranje zavisne varijable

originalna vrednost	interna vrednost
adekvatan	0
neadekvatan	1

Blok 0: početni blok

Tabela 145

Tabela klasifikacija

opaženi		predviđeni			
		terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD21)		%	
		adekvatan	neadekvatan	ispravnih	
korak 0	terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD21)	adekvatan	81	0	100,0
		neadekvatan	21	0	,0
ukupni %				79,4	

Tabela 146

varijable u modelu

	B	S.E.	Wald	df	p	Exp(B)
korak 0 konstanta	-1,350	,245	30,390	1	,000	,259

Tabela 147

varijable koje nisu u modelu

	skor	df	p
korak 0 varijable			
Uočljiva tuga	,000	1	,984
Ispoljena tuga	,132	1	,717
Unutrašnja napetost	,721	1	,396
Smanjeno spavanje	1,461	1	,227
Smanjenje apetita	,012	1	,912
Poteškoće koncentracije	,430	1	,512
Zamor, posustalost, malaksalost	2,994	1	,084
Nesposobnost osećanja	1,636	1	,201
Pesimističke misli	,051	1	,821
Suicidalne ideje	1,898	1	,168
ukupni statistik	12,423	10	,258

Blok 1: metod = korak po korak unazad (Wald)

Tabela 148

Omnibus testovi modelskih koeficijenata

		hi-kvadrat	df	p
korak 1	korak	14,297	10	,160
	Blok	14,297	10	,160
	model	14,297	10	,160
korak 2	korak	-,002	1	,964
	Blok	14,295	9	,112
	model	14,295	9	,112
korak 3	korak	-,030	1	,864
	Blok	14,266	8	,075
	model	14,266	8	,075
korak 4	korak	-,214	1	,644
	Blok	14,052	7	,050
	model	14,052	7	,050
korak 5	korak	-,584	1	,445
	Blok	13,467	6	,036
	model	13,467	6	,036
korak 6	korak	-1,111	1	,292
	Blok	12,356	5	,030
	model	12,356	5	,030
korak 7	korak	-,503	1	,478
	Blok	11,853	4	,018
	model	11,853	4	,018
korak 8	korak	-2,907	1	,088
	Blok	8,946	3	,030
	model	8,946	3	,030

Vidimo da ubacivanje prediktora unapređuje model

Tabela 149

rezime modela

korak	-2 Log likelihood	Cox & Snell R ²	Nagelkerke R ²
1	89,427	,131	,205
2	89,429	,131	,205
3	89,458	,131	,204
4	89,672	,129	,202
5	90,256	,124	,194
6	91,367	,114	,179
7	91,871	,110	,172
8	94,777	,084	,132

Konačni model objašnjava oko 13,2% varijanse zavisne-

Tabela 150

Tabela klasifikacija

opaženi			predviđeni		
			terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD21)		%
			adekvatan	neadekvatan	ispravnih
korak 1	terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD21)	adekvatan	78	3	96,3
		neadekvatan	20	1	4,8
	ukupni %				77,5
korak 2	terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD21)	adekvatan	78	3	96,3
		neadekvatan	20	1	4,8
	ukupni %				77,5
korak 3	terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD21)	adekvatan	78	3	96,3
		neadekvatan	18	3	14,3
	ukupni %				79,4
korak 4	terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD21)	adekvatan	78	3	96,3
		neadekvatan	17	4	19,0
	ukupni %				80,4
korak 5	terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD21)	adekvatan	80	1	98,8
		neadekvatan	18	3	14,3
	ukupni %				81,4
korak 6	terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD21)	adekvatan	80	1	98,8
		neadekvatan	20	1	4,8
	ukupni %				79,4
korak 7	terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD21)	adekvatan	80	1	98,8
		neadekvatan	20	1	4,8
	ukupni %				79,4
korak 8	terapijski odgovor u VIII nedelji (HAMD21)	adekvatan	81	0	100,0
		neadekvatan	19	2	9,5
	ukupni %				81,4

Tabela 151

varijable u modelu

	B	S.E.	Wald	df	p	Exp(B)
korak 1 Uočljiva tuga	,236	,516	,210	1	,647	1,267
Ispoljena tuga	-1,090	,604	3,252	1	,071	,336
Unutrašnja napetost	-,476	,362	1,727	1	,189	,621
Smanjeno spavanje	-,322	,444	,526	1	,468	,725
Smanjenje apetita	,442	,453	,952	1	,329	1,556
Poteškoće koncentracije	-,384	,480	,637	1	,425	,681
Zamor, posustalost, malaksalost	1,536	,604	6,470	1	,011	4,646
Nesposobnost osećanja	,015	,322	,002	1	,964	1,015
Pesimističke misli	-,081	,466	,030	1	,863	,922
Suicidalne ideje	,522	,262	3,960	1	,047	1,686
konstanta	-3,313	2,909	1,298	1	,255	,036
korak 2 Uočljiva tuga	,239	,513	,217	1	,641	1,270
Ispoljena tuga	-1,090	,605	3,247	1	,072	,336
Unutrašnja napetost	-,480	,354	1,841	1	,175	,619
Smanjeno spavanje	-,320	,443	,524	1	,469	,726
Smanjenje apetita	,444	,453	,957	1	,328	1,558
Poteškoće koncentracije	-,384	,480	,639	1	,424	,681
Zamor, posustalost, malaksalost	1,545	,572	7,292	1	,007	4,688
Pesimističke misli	-,080	,466	,029	1	,864	,923
Suicidalne ideje	,525	,257	4,173	1	,041	1,690
konstanta	-3,309	2,907	1,296	1	,255	,037
korak 3 Uočljiva tuga	,238	,513	,215	1	,643	1,268
Ispoljena tuga	-1,084	,602	3,242	1	,072	,338
Unutrašnja napetost	-,495	,341	2,110	1	,146	,609
Smanjeno spavanje	-,326	,442	,544	1	,461	,722
Smanjenje apetita	,435	,446	,952	1	,329	1,545
Poteškoće koncentracije	-,395	,477	,688	1	,407	,673
Zamor, posustalost, malaksalost	1,512	,536	7,970	1	,005	4,537
Suicidalne ideje	,513	,247	4,301	1	,038	1,670
konstanta	-3,292	2,898	1,290	1	,256	,037
korak 4 Ispoljena tuga	-,957	,532	3,240	1	,072	,384
Unutrašnja napetost	-,462	,328	1,982	1	,159	,630
Smanjeno spavanje	-,368	,435	,715	1	,398	,692
Smanjenje apetita	,456	,451	1,021	1	,312	1,578
Poteškoće koncentracije	-,348	,460	,571	1	,450	,706
Zamor, posustalost, malaksalost	1,492	,527	8,029	1	,005	4,446
Suicidalne ideje	,498	,242	4,222	1	,040	1,646
konstanta	-2,872	2,751	1,090	1	,296	,057
korak 5 Ispoljena tuga	-1,049	,521	4,056	1	,044	,350

	Unutrašnja napetost	-,474	,325	2,127	1	,145	,622
	Smanjeno spavanje	-,421	,429	,965	1	,326	,656
	Smanjenje apetita	,427	,446	,918	1	,338	1,533
	Zamor, posustalost, malaksalost	1,434	,519	7,633	1	,006	4,196
	Suicidalne ideje	,493	,241	4,183	1	,041	1,638
	konstanta	-3,114	2,720	1,310	1	,252	,044
korak 6	Ispoljena tuga	-,838	,468	3,212	1	,073	,432
	Unutrašnja napetost	-,483	,327	2,185	1	,139	,617
	Smanjeno spavanje	-,272	,393	,479	1	,489	,762
	Zamor, posustalost, malaksalost	1,302	,495	6,931	1	,008	3,677
	Suicidalne ideje	,496	,239	4,299	1	,038	1,642
	konstanta	-2,344	2,565	,835	1	,361	,096
korak 7	Ispoljena tuga	-,865	,464	3,469	1	,063	,421
	Unutrašnja napetost	-,526	,323	2,662	1	,103	,591
	Zamor, posustalost, malaksalost	1,324	,499	7,046	1	,008	3,759
	Suicidalne ideje	,513	,236	4,736	1	,030	1,670
	konstanta	-3,429	2,037	2,832	1	,092	,032
korak 8	Ispoljena tuga	-,882	,455	3,767	1	,052	,414
	Zamor, posustalost, malaksalost	1,030	,437	5,565	1	,018	2,802
	Suicidalne ideje	,478	,232	4,251	1	,039	1,612
	konstanta	-4,158	1,990	4,367	1	,037	,016

U konačnom modelu su zadržana samo tri značajna prediktora. Viši skorovi na *ispoljenoj tuzi* ukazuju na veće šanse za adekvatan terapijski odgovor u VIII nedelji, dok viši skorovi na *zamor...* i *suicidalnim idejama* ukazuju na veće šanse za neadekvatan terapijski odgovor.

Tabela 152

varijable koje nisu u modelu

	skor	df	p
korak 2 varijable Nesposobnost osećanja	,002	1	,964
ukupni statistik	,002	1	,964
korak 3 varijable Nesposobnost osećanja	,002	1	,968
Pesimističke misli	,030	1	,864
ukupni statistik	,032	2	,984
korak 4 varijable Uočljiva tuga	,216	1	,642
Nesposobnost osećanja	,009	1	,926
Pesimističke misli	,027	1	,871
ukupni statistik	,247	3	,970
korak 5 varijable Uočljiva tuga	,088	1	,766
Poteškoće koncentracije	,574	1	,449
Nesposobnost osećanja	,008	1	,930
Pesimističke misli	,068	1	,794

ukupni statistik	,812	4	,937
korak 6 varijable Uočljiva tuga	,156	1	,693
Smanjenje apetita	,993	1	,319
Poteškoće koncentracije	,453	1	,501
Nesposobnost osećanja	,020	1	,887
Pesimističke misli	,040	1	,841
ukupni statistik	1,797	5	,877
korak 7 varijable Uočljiva tuga	,224	1	,636
Smanjeno spavanje	,484	1	,487
Smanjenje apetita	,531	1	,466
Poteškoće koncentracije	,663	1	,415
Nesposobnost osećanja	,007	1	,932
Pesimističke misli	,076	1	,783
ukupni statistik	2,303	6	,890
korak 8 varijable Uočljiva tuga	,037	1	,847
Unutrašnja napetost	2,747	1	,097
Smanjeno spavanje	,981	1	,322
Smanjenje apetita	,463	1	,496
Poteškoće koncentracije	,899	1	,343
Nesposobnost osećanja	,179	1	,672
Pesimističke misli	,615	1	,433
ukupni statistik	4,872	7	,676

4.15 Prediktori: RAZNI - Terapijski odgovor u IV nedelji

Zavisna varijabla u ovoj analizi je terapijski odgovor u IV nedelji, a prediktori su razni i nabrojani su u trećoj tabeli.

Tabela 153

Rezime obrade slučajeva

neponderisani slučajevi	N	%
odabrani slučajevi uključeni u analizu	102	100,0
nedostajući slučajevi	0	,0
ukupno	102	100,0
slučajevi koji nisu odabrani	0	,0
ukupno	102	100,0

Tabela 154

kodiranje zavisne varijable

originalna vrednost	interna vrednost
adekvatan	0
neadekvatan	1

Tabela 155

kodiranje kategorijalnih prediktora

		kodiranje parametara		
		frekvencija(1)	(2)	(3)
indeks telesne mase (kategorije)	pothranjen	1	1,000	,000
	normalan	42	,000	1,000
	blaga gojaznost	40	,000	,000
	prekomerna gojaznost	19	,000	,000
stresni životni događaj prethodi depresivnoj epizodi	ne	48	1,000	
	da	54	,000	
konflikti u porodici	ne	66	1,000	
	da	36	,000	
migracije	ne	79	1,000	
	da	23	,000	
nivo folne kiseline u krvi	snižen	42	1,000	
	normalan	60	,000	
nadoknada folne kiseline	ne	73	1,000	
	da	29	,000	
celovitost porodice	ne	23	1,000	
	da	79	,000	

Kategorijalni prediktori su pretvoreni u onoliko novih, binarnih varijabli koliko ima kategorija u toj varijabli minus 1. Kategorija koja je izostavljena naziva se referentna

kategorija i ostale se porede u odnosu na nju. Te varijable se nazivaju „dami“ , (dummy). Npr. ako je neko pothranjen, na novoj varijabli indeks telesne mase (kategorije) imaće vrednost 1, a na svim ostalim dami varijablama koje se tiču indeksa telesne mase (2 i 3) imaće 0.

Blok 0: početni blok

Tabela 156

Tabela klasifikacija

opaženi		predviđeni terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)			
		adekvatan	neadekvatan	% ispravnih	
korak 0	terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)	adekvatan	0	15	,0
		neadekvatan	0	87	100,0
ukupni %					85,3

Tabela 157

varijable u modelu

	B	S.E.	Wald	df	Exp(B)	
korak 0	konstanta	1,758	2,280	39,535	1,0005	800

Tabela 158

varijable koje nisu u modelu

	skor	df	p
korak 0	varijable	starost	2,023 1 ,155
	celovitost_porodice(1)		,855 1 ,355
	prethodi(1)		,001 1 ,974
	konflikt_porodica(1)		,171 1 ,680
	migracije(1)		5,857 1 ,016
	NFK(1)		8,647 1 ,003
	nadoknada(1)		1,970 1 ,160
	BMIK		9,987 3 ,019
	BMIK(1)		5,857 1 ,016
	BMIK(2)		1,529 1 ,216
	BMIK(3)		3,187 1 ,074
ukupni statistik			22,35510,013

Blok 1: metod = korak po korak unazad (Wald)

Korištena metoda je korak po korak unazad.

Tabela 159

Omnibus testovi modelskih koeficijenata

		hi-kvadrat	df	p
korak 1	korak	24,013	10	,008
	Blok	24,013	10	,008
	model	24,013	10	,008
korak 2	korak	-,045	1	,833
	Blok	23,968	9	,004
	model	23,968	9	,004
korak 3	korak	-4,817	3	,186
	Blok	19,151	6	,004
	model	19,151	6	,004
korak 4	korak	-,527	1	,468
	Blok	18,625	5	,002
	model	18,625	5	,002
korak 5	korak	-,989	1	,320
	Blok	17,636	4	,001
	model	17,636	4	,001
korak 6	korak	-1,082	1	,298
	Blok	16,554	3	,001
	model	16,554	3	,001
korak 7	korak	-1,404	1	,236
	Blok	15,149	2	,001
	model	15,149	2	,001

Uvođenje prediktora poboljšava prediktivnu moć modela.

Tabela 160

rezime modela

korak	-2 Log likelihood	Cox & Snell R ²	Nagelkerke R ²
1	61,172	,210	,370
2	61,217	,209	,370
3	66,034	,171	,302
4	66,560	,167	,295
5	67,549	,159	,280
6	68,631	,150	,265
7	70,036	,138	,244

Konačni model objašnjava 24,4% varijanse zavisne varijable

Tabela 161

Tabela klasifikacija

opaženi		predvideni terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)			
		adekvatan	neadekvatan	% ispravnih	
korak 1	terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)	adekvatan	5	10	33,3
		neadekvatan	1	86	98,9
	ukupni %				89,2
korak 2	terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)	adekvatan	5	10	33,3
		neadekvatan	1	86	98,9
	ukupni %				89,2
korak 3	terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)	adekvatan	5	10	33,3
		neadekvatan	1	86	98,9
	ukupni %				89,2
korak 4	terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)	adekvatan	5	10	33,3
		neadekvatan	0	87	100,0
	ukupni %				90,2
korak 5	terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)	adekvatan	5	10	33,3
		neadekvatan	0	87	100,0
	ukupni %				90,2
korak 6	terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)	adekvatan	5	10	33,3
		neadekvatan	1	86	98,9
	ukupni %				89,2
korak 7	terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)	adekvatan	0	15	,0
		neadekvatan	0	87	100,0
	ukupni %				85,3

Tabela 162

varijable u modelu

		B	S.E.	Wald	df	p	Exp(B)
korak 1	starost	,039	,034	1,317	1	,251	1,040
	celovitost_porodice(1)	1,427	1,006	2,011	1	,156	4,165
	prethodi(1)	,160	,756	,045	1	,832	1,174
	konflikt_porodica(1)	,943	,870	1,176	1	,278	2,568
	migracije(1)	1,293	,727	3,163	1	,075	3,645
	NFK(1)	3,162	1,289	6,013	1	,014	23,609
	nadoknada(1)	1,230	1,095	1,262	1	,261	3,423
	BMIK			2,581	3	,461	
	BMIK(1)	-21,105	40192,970	,000	1	1,000	,000
	BMIK(2)	,814	1,403	,337	1	,562	2,257
	BMIK(3)	-,709	1,227	,333	1	,564	,492

	konstanta	-3,559	2,870	1,538	1	,215	,028
korak 2	starost	,040	,034	1,384	1	,239	1,040
	celovitost_porodice(1)	1,447	1,006	2,067	1	,151	4,249
	konflikt_porodica(1)	,967	,861	1,261	1	,261	2,631
	migracije(1)	1,330	,708	3,536	1	,060	3,782
	NFK(1)	3,163	1,285	6,062	1	,014	23,642
	nadoknada(1)	1,224	1,093	1,255	1	,263	3,402
	BMIK			2,625	3	,453	
	BMIK(1)	-20,961	40192,970	,000	1	1,000	,000
	BMIK(2)	,816	1,402	,338	1	,561	2,260
	BMIK(3)	-,652	1,197	,296	1	,586	,521
	konstanta	-3,588	2,863	1,570	1	,210	,028
korak 3	starost	,033	,029	1,274	1	,259	1,033
	celovitost_porodice(1)	1,169	,918	1,622	1	,203	3,219
	konflikt_porodica(1)	,528	,725	,531	1	,466	1,696
	migracije(1)	1,379	,654	4,443	1	,035	3,970
	NFK(1)	3,185	1,284	6,149	1	,013	24,164
	nadoknada(1)	1,136	1,081	1,104	1	,293	3,113
	konstanta	-2,977	1,952	2,327	1	,127	,051
korak 4	starost	,040	,027	2,191	1	,139	1,041
	celovitost_porodice(1)	1,054	,911	1,339	1	,247	2,868
	migracije(1)	1,366	,651	4,406	1	,036	3,918
	NFK(1)	3,117	1,276	5,969	1	,015	22,586
	nadoknada(1)	1,098	1,078	1,039	1	,308	2,999
	konstanta	-2,928	1,963	2,225	1	,136	,054
korak 5	starost	,035	,027	1,742	1	,187	1,036
	celovitost_porodice(1)	,846	,864	,958	1	,328	2,330
	migracije(1)	1,299	,643	4,088	1	,043	3,667
	NFK(1)	2,505	1,074	5,442	1	,020	12,238
	konstanta	-1,591	1,419	1,257	1	,262	,204
korak 6	starost	,031	,026	1,417	1	,234	1,031
	migracije(1)	1,363	,635	4,601	1	,032	3,906
	NFK(1)	2,543	1,077	5,578	1	,018	12,715
	konstanta	-1,259	1,364	,851	1	,356	,284
korak 7	migracije(1)	1,356	,626	4,697	1	,030	3,880
	NFK(1)	2,523	1,068	5,584	1	,018	12,471
	konstanta	,259	,505	,263	1	,608	1,296

Tabela 163

varijable koje nisu u modelu

			skor	df	p
korak 2	varijable	prethodi(1)	,045	1	,832
	ukupni statistik		,045	1	,832
korak 3	varijable	prethodi(1)	,441	1	,507
		BMIK	4,298	3	,231
		BMIK(1)	1,512	1	,219
		BMIK(2)	3,521	1	,061
		BMIK(3)	2,789	1	,095
	ukupni statistik		4,342	4	,362
korak 4	varijable	prethodi(1)	,280	1	,597
		konflikt_porodica(1)	,536	1	,464
		BMIK	3,660	3	,301
		BMIK(1)	1,730	1	,188
		BMIK(2)	2,290	1	,130
		BMIK(3)	1,989	1	,158
ukupni statistik		4,897	5	,429	
korak 5	varijable	prethodi(1)	,312	1	,576
		konflikt_porodica(1)	,474	1	,491
		nadoknada(1)	1,094	1	,295
		BMIK	3,782	3	,286
		BMIK(1)	1,860	1	,173
		BMIK(2)	2,083	1	,149
		BMIK(3)	2,000	1	,157
ukupni statistik		5,927	6	,431	
korak 6	varijable	celovitost_porodice(1)	,994	1	,319
		prethodi(1)	,201	1	,654
		konflikt_porodica(1)	,209	1	,648
		nadoknada(1)	,558	1	,455
		BMIK	4,038	3	,257
		BMIK(1)	2,419	1	,120
		BMIK(2)	1,464	1	,226

		BMIK(3)	1,575	1	,209
	ukupni statistik		6,991	7	,430
korak 7	varijable	starost	1,447	1	,229
		celovitost_porodice(1)	,693	1	,405
		prethodi(1)	,066	1	,798
		konflikt_porodica(1)	,706	1	,401
		nadoknada(1)	,297	1	,586
		BMIK	6,260	3	,100
		BMIK(1)	5,137	1	,023
		BMIK(2)	,714	1	,398
		BMIK(3)	,670	1	,413
	ukupni statistik		9,765	8	,282

U konačnom modelu ostaju kao značajni samo prediktori migracije(1) i nivo folne kiseline (1). U tabeli sa kodiranjem prediktora možete videti da je migracije(1) predstavlja nepostojanje migracija, a NFK(1) snižen nivo folne kiseline u krvi. B koeficijenti se interpretiraju u odnosu na referentne kategorije (a one nisu prikazane u modelu jer su suviše). Za migracije to znači da je šansa javljanja neadekvatnog terapijskog odgovora veća kod onih kod kojih nije bilo migracija (B je pozitivan, a EXP(B) veći od 1). Što se tiče nivoa folne kiseline veća verovatnoća javljanja neadekvatnog terapijskog odgovora je kod ispitanika sa sniženim nivoom folne kiseline u krvi, nego kod onih sa normalnim. S obzirom da je EXP(B) za nivo folne kiseline(1) znatno veći nego za migracije(1) to znači da je uticaj nivoa folne kiseline znatno veći.

4.16 Prediktori: RAZNI - Terapijski odgovor u IV nedelji

Zavisna varijabla u ovoj analizi je terapijski odgovor u VIII nedelji, a prediktori su razni (isti kao u prethodnoj analizi) i nabrojani su u trećoj tabeli.

Tabela 164

Rezime obrade slučajeva

neponderisani slučajevi		N	%
odabrani slučajevi	uključeni u analizu	102	100,0
	nedostajući slučajevi	0	,0
	ukupno	102	100,0
slučajevi koji nisu odabrani		0	,0
ukupno		102	100,0

Tabela 165

kodiranje zavisne varijable

originalna vrednost	interna vrednost
adekvatan	0
neadekvatan	1

Tabela 166

kodiranje kategorijalnih prediktora

		kodiranje parametara		
		frekvencija (1)	(2)	(3)
indeks telesne mase (kategorije)	pothranjen	1	1,000	,000 ,000
	normalan	42	,000	1,000,000
	blaga gojaznost	40	,000	,000 1,000
	prekomerna gojaznost	19	,000	,000 ,000
stresni životni događaj prethodi depresivnoj epizodi	ne	48	1,000	
	da	54	,000	
konflikti u porodici	ne	66	1,000	
	da	36	,000	
migracije	ne	79	1,000	
	da	23	,000	
nivo folne kiseline u krvi	snižen	42	1,000	
	normalan	60	,000	
nadoknada folne kiseline	ne	73	1,000	
	da	29	,000	
celovitost porodice	ne	23	1,000	
	da	79	,000	

Blok 0: početni blok

Tabela 167

Tabela klasifikacija

opaženi			predviđeni		
			terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)		%
			adekvatan	neadekvatan	ispravnih
korak 0	terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21)	adekvatan	0	15	,0
		neadekvatan	0	87	100,0
ukupni %					85,3

Tabela 168

varijable u modelu

	B	S.E.	Wald	dfp	Exp(B)	
korak 0	konstanta	1,758	2,280	39,535	1,000	5,800

Tabela 169

varijable koje nisu u modelu

			skor	df	p
korak 0	varijable	starost	2,023	1	,155
		celovitost_porodice(1)	,855	1	,355
		prethodi(1)	,001	1	,974
		konflikt_porodica(1)	,171	1	,680
		migracije(1)	5,857	1	,016
		NFK(1)	8,647	1	,003
		nadoknada(1)	1,970	1	,160
		BMIK	9,987	3	,019
		BMIK(1)	5,857	1	,016
		BMIK(2)	1,529	1	,216
		BMIK(3)	3,187	1	,074
ukupni statistik			22,355	10	,013

Blok 1: metod = korak po korak unazad (Wald)

Korišćen je metod korak po korak unazad.

Tabela 170

Omnibus testovi modelskih koeficijenata

		hi-kvadrat	df	p
korak 1	korak	24,013	10	,008
	Blok	24,013	10	,008
	model	24,013	10	,008
korak 2	korak	-,045	1	,833
	Blok	23,968	9	,004
	model	23,968	9	,004
korak 3	korak	-4,817	3	,186
	Blok	19,151	6	,004
	model	19,151	6	,004
korak 4	korak	-,527	1	,468
	Blok	18,625	5	,002
	model	18,625	5	,002
korak 5	korak	-,989	1	,320
	Blok	17,636	4	,001
	model	17,636	4	,001
korak 6	korak	-1,082	1	,298
	Blok	16,554	3	,001
	model	16,554	3	,001
korak 7	korak	-1,404	1	,236
	Blok	15,149	2	,001
	model	15,149	2	,001

Uvođenje prediktora u model značajno poboljšava prediktivnu moć modela.

Tabela 171

rezime modela

korak	-2 Log likelihood	Cox & Snell R ²	Nagelkerke R ²
1	61,172	,210	,370
2	61,217	,209	,370
3	66,034	,171	,302
4	66,560	,167	,295
5	67,549	,159	,280
6	68,631	,150	,265
7	70,036	,138	,244

Model objašnjava 24.4% varijanse zavisne varijable.

Tabela 172

Tabela klasifikacija

opaženi		predviđeni		% ispravnih
		terapijski odgovor u IV nedelji (HAMD21) adekvatan	neadekvatan	
korak 1 nedelji (HAMD21)	terapijski odgovor u IV adekvatan	5	10	33,3
	neadekvatan	1	86	98,9
ukupni %				89,2
korak 2 nedelji (HAMD21)	terapijski odgovor u IV adekvatan	5	10	33,3
	neadekvatan	1	86	98,9
ukupni %				89,2
korak 3 nedelji (HAMD21)	terapijski odgovor u IV adekvatan	5	10	33,3
	neadekvatan	1	86	98,9
ukupni %				89,2
korak 4 nedelji (HAMD21)	terapijski odgovor u IV adekvatan	5	10	33,3
	neadekvatan	0	87	100,0
ukupni %				90,2
korak 5 nedelji (HAMD21)	terapijski odgovor u IV adekvatan	5	10	33,3
	neadekvatan	0	87	100,0
ukupni %				90,2
korak 6 nedelji (HAMD21)	terapijski odgovor u IV adekvatan	5	10	33,3
	neadekvatan	1	86	98,9
ukupni %				89,2
korak 7 nedelji (HAMD21)	terapijski odgovor u IV adekvatan	0	15	,0
	neadekvatan	0	87	100,0
ukupni %				85,3

Tabela 173

varijable u modelu

	B	S.E.	Wald	df	p	Exp(B)
korak 1 starost	,039	,034	1,317	1	,251	1,040
celovitost_porodice(1)	1,427	1,006	2,011	1	,156	4,165
prethodi(1)	,160	,756	,045	1	,832	1,174
konflikt_porodica(1)	,943	,870	1,176	1	,278	2,568
migracije(1)	1,293	,727	3,163	1	,075	3,645
NFK(1)	3,162	1,289	6,013	1	,014	23,609
nadoknada(1)	1,230	1,095	1,262	1	,261	3,423
BMIK			2,581	3	,461	
BMIK(1)	-21,105	40192,970	,000	1	1,000	,000
BMIK(2)	,814	1,403	,337	1	,562	2,257
BMIK(3)	-,709	1,227	,333	1	,564	,492

	konstanta	-3,559	2,870	1,538	1	,215	,028
korak 2	starost	,040	,034	1,384	1	,239	1,040
	celovitost_porodice(1)	1,447	1,006	2,067	1	,151	4,249
	konflikt_porodica(1)	,967	,861	1,261	1	,261	2,631
	migracije(1)	1,330	,708	3,536	1	,060	3,782
	NFK(1)	3,163	1,285	6,062	1	,014	23,642
	nadoknada(1)	1,224	1,093	1,255	1	,263	3,402
	BMIK			2,625	3	,453	
	BMIK(1)	-20,961	40192,970	,000	1	1,000	,000
	BMIK(2)	,816	1,402	,338	1	,561	2,260
	BMIK(3)	-,652	1,197	,296	1	,586	,521
	konstanta	-3,588	2,863	1,570	1	,210	,028
korak 3	starost	,033	,029	1,274	1	,259	1,033
	celovitost_porodice(1)	1,169	,918	1,622	1	,203	3,219
	konflikt_porodica(1)	,528	,725	,531	1	,466	1,696
	migracije(1)	1,379	,654	4,443	1	,035	3,970
	NFK(1)	3,185	1,284	6,149	1	,013	24,164
	nadoknada(1)	1,136	1,081	1,104	1	,293	3,113
	konstanta	-2,977	1,952	2,327	1	,127	,051
korak 4	starost	,040	,027	2,191	1	,139	1,041
	celovitost_porodice(1)	1,054	,911	1,339	1	,247	2,868
	migracije(1)	1,366	,651	4,406	1	,036	3,918
	NFK(1)	3,117	1,276	5,969	1	,015	22,586
	nadoknada(1)	1,098	1,078	1,039	1	,308	2,999
	konstanta	-2,928	1,963	2,225	1	,136	,054
korak 5	starost	,035	,027	1,742	1	,187	1,036
	celovitost_porodice(1)	,846	,864	,958	1	,328	2,330
	migracije(1)	1,299	,643	4,088	1	,043	3,667
	NFK(1)	2,505	1,074	5,442	1	,020	12,238
	konstanta	-1,591	1,419	1,257	1	,262	,204
korak 6	starost	,031	,026	1,417	1	,234	1,031
	migracije(1)	1,363	,635	4,601	1	,032	3,906
	NFK(1)	2,543	1,077	5,578	1	,018	12,715
	konstanta	-1,259	1,364	,851	1	,356	,284
korak 7	migracije(1)	1,356	,626	4,697	1	,030	3,880
	NFK(1)	2,523	1,068	5,584	1	,018	12,471
	konstanta	,259	,505	,263	1	,608	1,296

Rezultati i interpretacija su isti kao u slučaju terapijskog odgovora u IV nedelji.

Tabela 174

varijable koje nisu u modelu

			skor	df	p
korak 2	varijable	prethodi(1)	,045	1	,832
	ukupni statistik		,045	1	,832
korak 3	varijable	prethodi(1)	,441	1	,507
		BMIK	4,298	3	,231
		BMIK(1)	1,512	1	,219
		BMIK(2)	3,521	1	,061
		BMIK(3)	2,789	1	,095
	ukupni statistik		4,342	4	,362
korak 4	varijable	prethodi(1)	,280	1	,597
		konflikt_porodica(1)	,536	1	,464
		BMIK	3,660	3	,301
		BMIK(1)	1,730	1	,188
		BMIK(2)	2,290	1	,130
		BMIK(3)	1,989	1	,158
	ukupni statistik		4,897	5	,429
korak 5	varijable	prethodi(1)	,312	1	,576
		konflikt_porodica(1)	,474	1	,491
		nadoknada(1)	1,094	1	,295
		BMIK	3,782	3	,286
		BMIK(1)	1,860	1	,173
		BMIK(2)	2,083	1	,149
		BMIK(3)	2,000	1	,157
	ukupni statistik		5,927	6	,431
korak 6	varijable	celovitost_porodice(1)	,994	1	,319
		prethodi(1)	,201	1	,654
		konflikt_porodica(1)	,209	1	,648
		nadoknada(1)	,558	1	,455
		BMIK	4,038	3	,257
		BMIK(1)	2,419	1	,120
		BMIK(2)	1,464	1	,226
		BMIK(3)	1,575	1	,209
	ukupni statistik		6,991	7	,430
korak 7	varijable	starost	1,447	1	,229
		celovitost_porodice(1)	,693	1	,405
		prethodi(1)	,066	1	,798
		konflikt_porodica(1)	,706	1	,401
		nadoknada(1)	,297	1	,586
		BMIK	6,260	3	,100
		BMIK(1)	5,137	1	,023
		BMIK(2)	,714	1	,398
		BMIK(3)	,670	1	,413
	ukupni statistik		9,765	8	,282

Veza između nivoa folne kiseline i nadoknade folne kiseline i eventualne remisije u IV i VIII nedelji. Kao „remisija“ su označeni oni ispitanici koji na CGI u IV i/ili VIII nedelji na supskali težine bolesti imaju skor manji od 2 ili 2.

Tabela 175

Rezime obrade slučajeva

	slučajevi					
	validni		nedostajući		ukupno	
	N	%	N	%	N	%
nivo folne kiseline u krvi * remisija (CGI IV nedelja)	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%
nivo folne kiseline u krvi * remisija (CGI VIII nedelja)	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%
nadoknada folne kiseline * remisija (CGI IV nedelja)	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%
nadoknada folne kiseline * remisija (CGI VIII nedelja)	102	100,0%	0	0,0%	102	100,0%

nivo folne kiseline u krvi * remisija (CGI IV nedelja)

Tabela 176

Tabela kontingencije

			remisija (CGI IV nedelja)		
			ne	da	ukupno
nivo folne kiseline u krvi	snižen	N	41 _a	1 _a	42
		%	97,6%	2,4%	100,0%
	normalan	N	59 _a	1 _a	60
		%	98,3%	1,7%	100,0%
	korigovani rezidual	-,3	,3		
	korigovani rezidual	,3	-,3		
ukupno	N	100	2	102	
	%	98,0%	2,0%	100,0%	

Tabela 177

Hi-kvadrat testovi

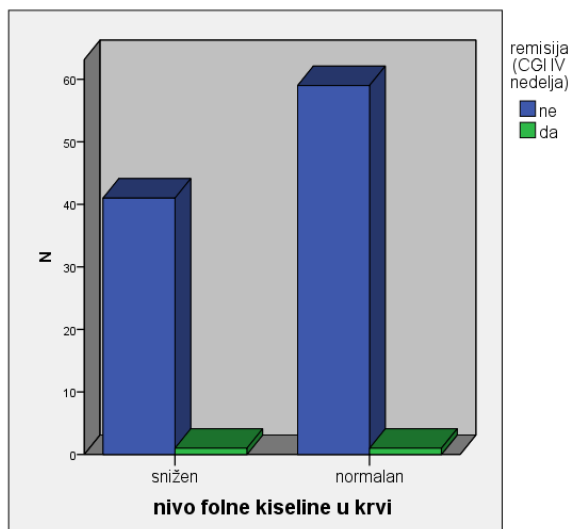
	vrednost	df	simp. p (2-strana)	Egzaktna p (2-strana)
Pearsonov hi-kvadrat	,066	1	,798	
korekcija za kontinuitet	,000	1	1,000	
Fisherov egzaktni test				1,000
N validnih slučajeva	102			

Između ispitanika sa sniženim i onih sa normalnim nivoom folne kiseline nema statistički značajne razlike u zastupljenosti remisija u IV nedelji. Verovatno zato što ima malo remisija.

Tabela 178

Simetrične mere

	vrednost	apros. p
Phi	-,025	,798
Cramerovo V	,025	,798
koeficijent kontingencije C	,025	,798
N validnih slučajeva	102	

**Grafikon 53**

nivo folne kiseline u krvi * remisija (CGI VIII nedelja)

Tabela 179

Tabela kontingencije

			remisija (CGI VIII nedelja)		
			ne	da	ukupno
nivo folne kiseline u krvi	snižen	N	32 _a	10 _a	42
		%	76,2%	23,8%	100,0%
	korigovani rezidual		1,4	-1,4	
	normalan	N	38 _a	22 _a	60
		%	63,3%	36,7%	100,0%
	korigovani rezidual		-1,4	1,4	
ukupno	N	70	32	102	
	%	68,6%	31,4%	100,0%	

Tabela 180

Hi-kvadrat testovi

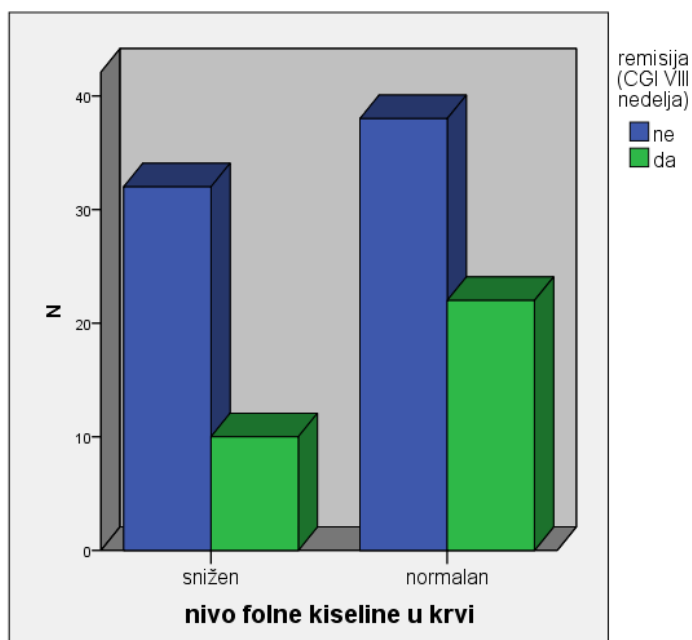
	vrednost	df	asimp. p (2-strana)	Egzaktna p (2-strana)
Pearsonov hi-kvadrat	1,897	1	,168	
korekcija za kontinuitet	1,347	1	,246	
Fisherov egzaktni test				,198
N validnih slučajeva	102			

Nema statistički značajne razlike između ispitanika sa sniženim i onih sa normalnim nivoom folne kiseline u zastupljenosti remisija u IV nedelji.

Tabela 181

Simetrične mere

	vrednost	aproks. p
Phi	,136	,168
Cramerovo V	,136	,168
koeficijent kontingencije C	,135	,168
N validnih slučajeva	102	



Grafikon 54

*nadoknada folne kiseline * remisija (CGI IV nedelja)*

Tabela 182

Tabela kontingencije

		remisija (CGI IV nedelja)		
		ne	da	ukupno
nadoknada folne kiseline	N	71 _a	2 _a	73
	%	97,3%	2,7%	100,0%
	korigovani rezidual	-,9	,9	
	da	29 _a	0 _a	29
	%	100,0%	0,0%	100,0%
	korigovani rezidual	,9	-,9	
ukupno	N	100	2	102
	%	98,0%	2,0%	100,0%

Tabela 183

Hi-kvadrat testovi

	vrednost	df	asimp. p (2-strana)	Egzaktna p (2-strana)
Pearsonov hi-kvadrat	,810	1	,368	
korekcija za kontinuitet	,012	1	,913	
Fisherov egzaktni test				1,000
N validnih slučajeva	102			

Nema značajne razlike u zastupljenosti remisija u IV nedelji između ispitanika kojima je nadoknađivana folna kiselina i onih kod kojih to nije rađena.

Tabela 184

Simetrične mere

	vrednost	aprosk. p
Phi	-,089	,368
Cramerovo V	,089	,368
koeficijent kontingencije C	,089	,368
N validnih slučajeva	102	

*nadoknada folne kiseline * remisija (CGI VIII nedelja)*

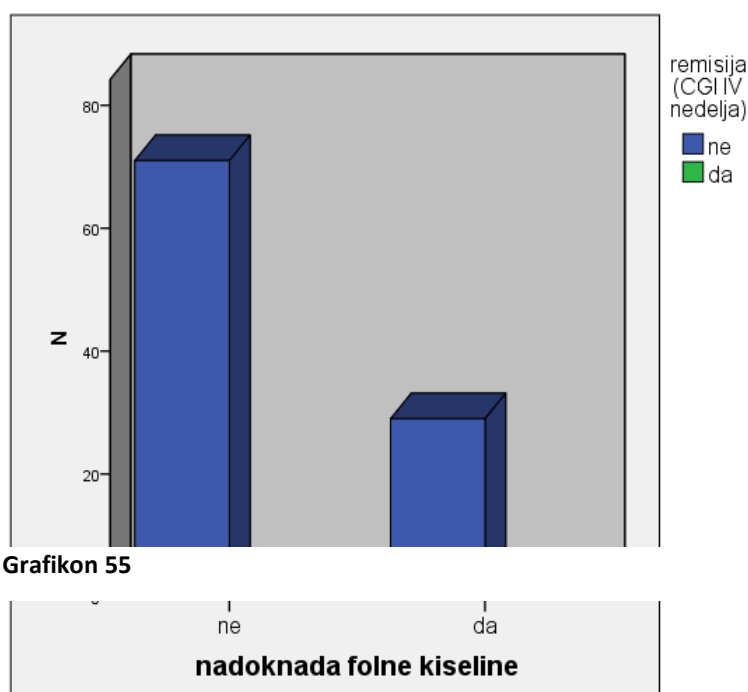
**Grafikon 55**

Tabela 185

Tabela kontingencije

		remisija (CGI VIII nedelja)		
		ne	da	ukupno
nadoknada folne kiselina	ne N	47 _a	26 _a	73
	%	64,4%	35,6%	100,0%
	Korigovani rezidual	-1,5	1,5	
	da N	23 _a	6 _a	29
	%	79,3%	20,7%	100,0%
	Korigovani rezidual	1,5	-1,5	
ukupno	N	70	32	102
	%	68,6%	31,4%	100,0%

Tabela 186

Hi-kvadrat testovi

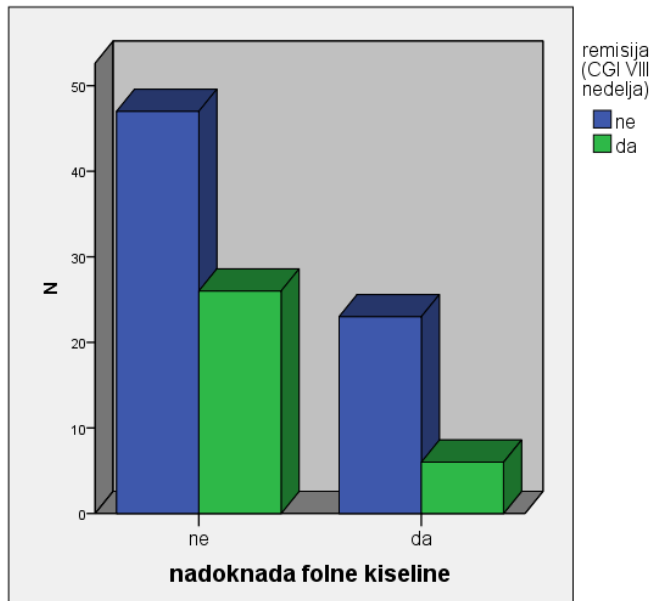
	vrednost	df	asimp. p (2-strana)	Egzaktna p (2-strana)
Pearsonov hi-kvadrat	2,148	1	,143	
korekcija za kontinuitet	1,511	1	,219	
Fisherov egzaktni test				,198
N validnih slučajeva	102			

Nema značajne razlike u zastupljenosti remisija u VIII nedelji između ispitanika kojima je nadoknađivana folna kiselina i onih kod kojih to nije rađena.

Tabela 187

Simetrične mere

	vrednost	aproks. p
Phi	-,145	,143
Cramerovo V	,145	,143
koeficijent kontingencije C	,144	,143
N validnih slučajeva	102	



Grafikon 56

5 Diskusija:

Iako poznata od davnina depresija se često ubraja u bolesti modernog društva. Poslednjih decenija broj depresivnih osoba višestruko raste. Razlozi koji se najčešće spominju u objašnjenju ove pojave su moderan način života, otuđenje, gubitak interesa za socijalne relacije, ali i bolja dijagnostika, te češće prepoznavanje bolesti. Sa druge strane procenjuje se da je depresija u Evropi nedovoljno lečena, a različiti načini tretmana nedovoljno korišćeni (9).

Većina osoba obolelih od depresije ima samo delimično korist od primene jednog antidepressiva tj. od monoterapije, iako su antidepressivi uopšteno efikasni u lečenju. Lekarima i pacijentima se ostavlja da procene rizike (neželjeni efekti, finansijski teret) i koristi (tj. mogućnost smanjenja broja simptoma i uspostavljanja remisije) u svakom konkretnom slučaju i potrebu dodavanja dodatnih lekova u lečenju.

Iako je cilj tretmana kod depresivne epizode postizanje remisije, kod većine pacijenata, remisija izostaje (49).

Pažljiv izbor lekova sa sinergetskim mehanizmom delovanja u inicijalnoj fazi lečenja može povećati stopu odgovora i remisije i smanjiti rizik od recidiva. U tom smislu poslednjih godina istražuje se i koristi i folna kiselina(50).

Folna kiselina se smatra veoma značajnom za funkcionisanje nervnog sistema. Studije sprovedene tokom poslednjih 35 godina su pokazale da pojedinci koji imaju manjak folne kiseline imaju psihičke smetnje, a posebno simptome sniženog raspoloženja i poremećaje kognitivnog funkcionisanja (61,62). Štaviše, nedostatak folne kiseline je često uočena među pojedincima koji boluju od epilepsije, neuroloških i psihijatrijskih poremećaja, kao i među populacijom starije životne dobi (61,62).

Iako se depresivno raspoloženje kao i drugi simptomi depresivnog poremećaja javljaju relativno retko udruženo sa simptomima megaloblastne anemije, oni su, praktično, osnovni vid ispoljavanja kliničke slike kada postoji deficit folne kiseline (63,64).

Najčešći simptomi koji se javljaju u slučajevima nedostatka folne kiseline su: apatiju, umor, nesanica, razdražljivost, i teškoće koncentracije (65).

Herbert je u eksperimentima sprovedenim na sebi, lično 1961 (66) konstituisao prekretnicu u istraživanju folne kiseline. On je naime, konzumirao, u toku nekoliko meseci, ishranu siromašnu folnom kiselinom (63). Takav način ishrane je za posledicu imao pojavu depresivnog raspoloženja, nesanice, razdražljivosti, umora, i zaboravnosti. Zanimljivo, svi simptomi su nestali 48 sati posle uzimanja suplemenata folne kiseline (67). Ovaj efekat i primetan rezultat u pogledu ublažavanje simptoma depresije nakon unosa folne kiseline, se navodi kao najpouzdaniji dokaz odnosa između poremećaja raspoloženja i deficita folne kiseline (68).

Naše istraživanje je podstaknuto zanimljivim i brojnim istraživanjima u stručnoj literaturi koja upućuju na povezanost depresije i folata i time da takva ili slična istraživanja u našoj zemlji nisu sprovedena.

Istraživanjem je obuhvaćeno 102 pacijenta koja su lečena od depresivnog poremećaja. Ustanovljeno je da snižen nivo folne kiseline ima 41,2 % ispitanika i da postoji polna raspodela među ispitanicima vezano za učestalost snižene folne kiseline. Naime, statistički značajno je postojala veća učestalost snižene folne kiseline među osobama muškog pola što je nalaz koji je referisan i u drugim istraživanjima u literaturi(97). U tumačenju dobijenih rezultata važno je istaći da je udeo osoba muškog pola u istraživanju bio manji (32,4%), od udela osoba ženskog pola (67,6%). Ovakva početna polna raspodela u uzorku odgovora raspodelama koje se navode u literaturi o depresivnim poremećajima (12).

U poređenju sa drugim grupama pacijenata koji boluju od mentalnih poremećaja, osobe koje boluju od depresije, nalaz niskih nivoa folne kiseline u serumu i eritrocitima je dosledan. Ovaj nalaz se javlja i kod osoba koji boluju od unipolarne i bipolarne depresije. Pacijenti koji imaju nizak nivo folne kiseline imaju težu kliničku sliku, depresivna epizoda traje duže, češće se javlja refraktornost na primenjenu terapiju u poređenju sa osobama koje boluju od depresije, a koji imaju fiziološki nivo folne kiseline u krvi (69,70) (Tab 188).

TABELA 188. nivoi folata i terapijski odgovor kod pacijenata koji boluju od unipolarne depresije/pregled iz literature

<i>Autori</i>	<i>Tip studije</i>	<i>Tretman</i>	<i>Uzorak</i>	<i>Skale kliničke procene</i>	<i>Trajanje studije (nedelje)</i>	<i>Nivoi folata u plazmi: Signifikantni rezultati</i>
Fava i ost.	Open label	Fluoxetin	n = 213, MDD 20 mg/day	HRSD	8	Niži nivoi folata (< 2,5 ng / mL) su povezani sa povećanjem prisustva melanholičnog tipa depresije. Pacijenti sa niskim nivoima folata imaju veću verovatnoću da će biti nereaktivni .
Wesson i ost.	Open label	Imipramine (75–225 mg/day)	n = 99, MDD	HRSD folate levels	5	Povećanje nivoa folata povezane sa smanjenjem kliničke slike depresije . Nereaktivisu imali značajno niži nivo folata pre tretmana .
Papakostas i ost.	RCT	Fluoxetine increase or augmenting agent added	n = 55, MDD, neresponderi na 8 nedelja th sa 20 mg fluoxetina	HRSD	4	Niži nivoi folata pre tretmana (< 2,5 ng / mL) su povezani sa rezistencijom u nastavku lečenja
Papakostas i ost.	Open label	Fluoxetine 20 mg/day	n = 71, MDD, uključeni nakon 8 nedelja th sa 20 mg fluoxetina	HRSD	28	Niži nivoi folata pre tretmana (< 2,5 ng / mL) su povezani sa povećanim rizikom za recidiv .
Papakostas i ost.	Open label	Fluoxetine	n = 110, MDD	HRSD	8	Niski nivo folata (< 2,5 ng / mL) su povezani sa odloženim početak kliničkog poboljšanja

RCT , randomizirana kontrolisana studija ; MDD , veliki depresivni poremećaj ; HRSD , Hamilton skala za depresiju .

TABELA 189. nivoi folata i terapijski odgovor kod pacijenata koji boluju od unipolarne depresije/ pregled iz literature

<i>Author</i>	<i>Tip studije</i>	<i>Treatment</i>	<i>uzorak</i>	<i>Mere ishoda</i>	<i>Trajanje studije</i>	<i>Levels: Signifikantni rezultati</i>
Godfrey i ost.	Open label	Metilfolat 15 mg/p.d. antidepresivi	n = 24, MDD, nivo folata <200 ng/mL	CGI (1 - 4)	6 meseći	Pacijenti koji su dobijali metilfolate su bili značajno bolji nego u kontrolnoj grupi 3 i 6 meseći .
Coppen i Bailey	RCT	Fluoxetine 500 cmg folata ili placebo	n=127, MDD	HRSD	10 nedelja	Osobe ženskog pola koje su dobijale folat su pokazale značajno veću stopu remisije od grupe koja je dobijala placebo .
Alpert i ost.	Open label	SSRI folinična kiselina 15 mg/p.d. 2 nedelje, 30 mg/p.d. 6 nedelja	n =22, MDD nonrespondera na 4 nedelje SSRI treatmana	HRSD, CGIs	8 nedelja	Dodavanje folične kiseline je bio povezan sa poboljšanim ishodom (31 % odgovora , 19 % remisije) kod prethodno teraporezistentnih pacijenata

RCT , randomizirana , kontrolisana studija ; SSRI , selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina ; MDD veliki depresivni poremećaj ; HRSD , Hamilton skala za procenu depresije ; CGI , skala globalnog kliničkog utiska.

U ovom istraživanju grupa pacijenata sa sniženom folnom kiselinom u krvi nije se statistički bitno razlikovala po godinama života, količine novca po članu domaćinstva, broju članova domaćinstva a samim tim indirektno ni u materijalnom statusu , obrazovanju,

zaposlenju, BMI, niti po stavci gubitka apetita i telesne mase na HDRS skali od grupe pacijenata sa nalazom folne kiseline u fiziološkim okvirima a, iz čega se da zaključiti da faktor loše ishrane u našem istraživanju nije imao uticaj na ovaj visok procenat udela pacijenta sa sniženim nivoom folne kiseline. Međutim, u literaturi se ističe da se nedostatak folne kiseline kod osoba sa psihičkim poremećajima može pripisati lošoj ishrani, uzimanju lekova, hroničnim bolestima, povećanim potrebama organizma, malapsorpcijom ili genetskim uzrocima (genetskim polimorfizmom), kao i rezultatom same depresije, ili može biti posledica nepoznatog uzroka (63,67).

U literaturi se takođe navodi da visoka prisutnost niskog nivoa folne kiseline koje je posebno učestala kod starijih pacijenata je verovatno posledica smanjenog unosa u ishrani, koji može biti zbog fizičkog stanja pacijenata, ali i zbog prisustva drugih bolesti (65). U našem uzorku grupa sa sniženom folnom i grupa sa folnom kiselinom u fiziološkim granicama nije se statistički razlikovala u broju komorbidnih telesnih i psihičkih bolesti.

Što se tiče uticaja lekova, nekoliko studija ukazuje da, među osobama sa epilepsijom koje koriste antiepileptike, ti lekovi mogu dovesti do nedostatka folne kiseline u organizmu, što ima za posledicu psihičke simptome, posebno depresivne i kognitivne poteškoće (72).

Prosečna starost ispitanika u našem istraživanju je bila 51,2 godina. Čini se da je takva uzrasna struktura u vezi sa stanjem da se radi o bolničkoj populaciji pacijenata kod kojih je primenom mernih instrumenata utvrđeni visoki skorovi nezavisno od instrumenta (HAMD 17 i HAMD 21, MADRS) a što se vidi i iz iznetih rezultata koji pokazuju da

u odnosu na sam depresivni poremećaj grupe pacijenata sa niskom folnom kiselinom u odnosu na grupu pacijenata sa fiziološkim se nisu razlikovale po godinama života kada se pojavila prva depresivna epizoda, vremenu proteklom od prethodne depresivne epizode u mesecima, trajanju aktuelne epizode u nedeljama, broju depresivnih epizoda (uključujući i aktuelnu). Čini se da ova ujednačenost vezana za sam depresivni poremećaju grupi proističe iz metodologije istraživanja jer je praktično istraživanje izvedeno na populaciji koja je već selektovana težinom kliničke slike i indikacijom za prijem u ustanovu tercijalnog tipa te je praktično obuhvatila pacijente sa teškom depresivnom epizodom koji po kriterijumima ICD-X podrazumeva prisustvo somatskog sindroma. Čini se da iz istog razloga proističe i nešto viši procenat od onog koji se referiše u literaturi i iznosi 15%-38 %. Tab190.

TABELA 190. Epidemiološki nalazi: nedostatak folata i psihijatrijski poremećaji

<i>Autor</i>	<i>Veličina uzorka</i>	<i>Psihijatrijska populacija</i>	<i>% sa deficitom folata</i>
Carney	146	MDD	32 (<2.0 ng/mL)b
	78	SCH	20 (<2.0 ng/mL)b
	62	opšta populacija	10 (<2.0 ng/mL)b
Reynolds et al.	91	MDD	22 (<2.5 ng/mL)b
Carney and Sheffield	110	MDD	27 (<2.0 ng/mL)b
	55	SCH	27 (<2.0 ng/mL)b
Ghadirian et al.	16	MDD	50 (<2.0 ng/mL)b
Godfrey et al.	76	MDD	31 (<200 ng/mL)c
Carney et al.	152	MDD	38 (<200 ng/mL)c
Bottiglieri et al.	34	MDD	21 (<150 ng/mL)c
Mischoulon et al.	209	MDD	19 (<2.5 ng/mL)b
Lerner et al.	58	MDD	28 (<3.1 ng/mL)b

Psihijatrijski poremećaji —generalno

Ibbotson et al.	48	mešoviti	15 (<2.0 ng/mL)b
Hunter et al.	75	mešoviti	49 (<3.0 ng/mL)b
Callaghan et al.	40	SCH, MDD, BD	15 (<2.0 ng/mL)b
Kariks and Perry	411	mešoviti	33 (<3.5 ng/mL)b

	55	SCH	15 (_2.0 ng/mL)b
Thornton and Thornton	269	mešoviti	30 (_5.9 ng/mL)b
	80	opšta populacija	0 (_5.9 ng/mL)b
	47	SCH	36 (_200 ng/mL)b
	32	BPD	22 (_200 ng/mL)b
	29	SCH	17 (_200 ng/mL)b
Goff et al	87	SCH	16 (_3.0 ng/mL)b
	100	SCH	31 (_3.1 ng/mL)b
	66	drugi psihijatrijski poremećaji	30 (_3.1 ng/mL)b
	250	opšta populacija	2 (_3.1 ng/mL)b

- a) Diagnoze su zasnovane na kriterijumima iz originalnih publikacija (MDD, depresija;SCH, schizofrenia; BD, bipolarni poremećaj).
- b) Nivo serumskog folata.
- c) Nivo folata u eritrocitima.

Postojala je statistički značajna razlika utvrđena t-testom u inicijalnim skorovima u grupi sa sniženim nivoom folne kiseline u visini skorova na HAMD 17 i 21 što potvrđuje nalaz iz literature i upućuje na značajno težu kliničku sliku kod pacijenata koji imaju sniženu folnu kiselinu u krvi. Kao što je već navedeno nalazi iz literature ukazuju i da depresivna epizoda traje duže kod pacijenata koji imaju sniženje folne kiseline u krvi,i da imaju veći broj depresivnih epizoda u poređenju sa osobama koje boluju od depresije a koji imaju fiziološki nivo folne kiseline u krvi (69,70). Obzirom da se u našem istraživanju poredjeni pacijenti nisu statistički značajno razlikovali po broju depresivnih epizoda, vremenu koje je proteklo od prethodne depresivne epizode u mesecima, vremenu koje je proteklo u nedeljama od početka depresivne epizode ni po broju uspostavljenih remisije utvrđenih CGI skalom (skor manji ili jednako sa dva) , ovaj nalaz iz literature u našem istraživanju nije potvrđen.

U grupi studija koje su poredile nivo folne kiseline između pacijenata koji boluju od depresije i pacijenata sa drugim mentalnim poremećajima, odnosno kontrolno u populaciji

zdravih osoba, pojedinci oboleli od depresije su imali najniže nivoe folne kiseline u serumu, a samo osobe sa zavisnošću od alkohola su imale slične nivoe folne kiseline (65).

Izgleda da nivo folne kiseline varira u zavisnosti od vrste depresivnog poremećaja. Primećeno je da procenat osoba sa niskim nivoima folne kiseline bio veći među obolelima sa melanholičnim tipom depresijom, u odnosu na druge forme depresije (npr. atipične depresija) (64). Jedno od tumačenja ovakvih nalaza je da kako je gubitak apetita i telesne mase kod pacijenata koji boluju od depresije uobičajen i karakterističan simptom i da je kod teških formi depresije kao što je melanholična tipa depresije ovo sniženje folne kiseline je i najizrazitije (64). Kao što je već navedeno u našem uzorku se grupe pacijenata sa sniženim nivoom folne kiseline u krvi i sa folnom kiselinom u fiziološkim granicama nisu razlikovale po gubitku apetita i telesne mase što je utvrđeno χ^2 testom. U odnosu na faktore na HAMD postojala je statistički značajna razlika u poređenju grupe pacijenata sa sniženim nivoom folne kiseline i grupe sa normalnim nivoom folne kiseline u odnosu na faktor anksioznosti. U grupi ispitanika sa sniženim nivoom folne kiseline je bio značajno viši što uslovno nije očekivano obzirom da se po nalazima u literaturi da pacijente koji boluju od anksioznog poremećaja ne karakterišu udruženo javljanje nalaza sniženog nivoa folne kiseline (98). Obzirom na relativno visoke prosečne skorove na HAMD 17 i 21 i u jednoj i drugoj grupi čini se da ovakav nalaz proističe iz težine kliničke slike sa jedne strane i njene uniformnosti uslovljenu selekcijom pacijenata kao i sa druge strane karakteristikama samog kliničkog instrumenta u kojim se dimenzija anksioznosti detaljno razmatra kroz šest stavki (99).

U literaturi se takođe navodi i da je depresivni poremećaji češći među pojedinci sa deficitom folne kiseline. U jednoj studiji, koja je procenjivala prevalencu depresivnog poremećaja među osobama sa nedostatkom folne kiseline, utvrđena je da prevalencija iznosi 56% (68,100).

Druga studija koja je obuhvatila 24 hospitalizovana pacijenata sa grubim nedostatkom folne kiseline, zaključuje da taj nalaz korelira sa kliničkom slikom organskog cerebralnog sindroma, uključujući i depresivnu kliničku sliku u 71% pacijenata (72).

Slično tome, u studiji među koja je obuhvatila 33 ispitanika koji boluju od depresije i 33 kontrolnih ispitanika dobi preko 60 godina starosti, utvrđeno je da depresivni starije životne

dobi imaju i značajno niži nivo folata u serumu (73). Takođe treba napomenuti da kod osoba koje imaju megaloblastnu anemiju (zbog folne kiseline ili B12), neuropsihološki efekti nisu primećeni, bar ne u periodu praćenja (62). Teže efekte nedostatka folne kiseline su primećeni u populaciji starijih, kod kojih je, u isto vreme, uočena značajna korelacija sa depresijom (61,72) Uočeno je takođe da je u populaciji starijih povećana učestalost smanjenja nivoa folne kiseline u krvi, praćena istovremeno povećanim, nivoom homocisteina u serumu (62).

Dokaz za relaciju između poremećaja raspoloženja, posebno depresije, i folne kiseline, kao i dokaz da nedostatak folne kiseline povećava rizik od ispoljavanja depresije, dolaze iz studije sprovedenih u specifičnim populacijama, a vrlo malo je studija u opštoj populaciji (64). Među nekoliko studija izvedenih da se ispita odnos između nivoa folne kiseline i depresije u opštoj populaciji, su dve studije sprovedene u Finskoj, (74) i u Sjedinjenim Državama (75).

Finska studija je ispitivala odnos zastupljenosti folne kiseline u ishrani i istovremeno prisustvo depresivnih simptoma, a izvedena je u opštoj populaciji. Istraživanje je obuhvatilo 2443 ljudi iz Istočne Finske, starosti između 42 i 60 godina života. Pojedinci su bili klasifikovane u tri grupe, u zavisnosti od unosa folne kiseline u ishrani. Treća grupa, sa najmanjim unosom folne kiseline u ishrani, bili su na najvišem riziku - 67% većim - do obole od depresije (ods ratio [ili] $\frac{3}{4}$ 1.67, 95% Interval poverenja [CI] $\frac{3}{4}$ 1.19-2.35, str $\frac{1}{4}$ 0.003), u odnosu na grupu sa najvećim unosom u ishrani. Kako je saopšteno od strane autora, posmatrani odnos je ostao statistički značajan (ili $\frac{1}{4}$ 1,46, 95% CI 1.01-2.12 $\frac{1}{4}$, str $\frac{3}{4}$ 0,044) nakon korekcije vezane za navike konzumiranja duvana, alkohola, indeks telesne mase (BMI), obrazovanja, porodičnog statusa, socioekonomskog statusa i ukupne potrošnje masti. Autori su zaključili da rezultati ove studije ukazuju na prisustvo nezavisnog odnosa između unosa folne kiseline u ishrani i prisustva depresije i ukazuju na moguću ulogu ishrane u prevenciji depresije. Pravac uzročno posledična veze između folne kiseline i depresije nije mogla biti ispitana u ovoj studiji zbog samog dizajna studije poprečnog preseka (74).

Druga studija, sprovedena u Sjedinjenim Državama u kontekstu nacionalne studije o prehrambenim navikama Amerikanaca, koja je uključila 3010 osoba različitog etničkog porekla, uzrasta 15-39 godina (75). Glavni zaključak ove studije, nakon kontrole faktora od značaja, bio je da su mladi ljudi sa velikim depresivnim poremećajem imali niže nivoe folne kiseline u odnosu na pojedince koji nikada nisu imali depresiju (75).

Glavna snaga ove navedene studije je veliki uzorak i metodologija, ali glavna mana je dizajn poprečnog preseka, koji ne dozvoljava određivanje pravca primećenog odnosa. Takođe je prva studija koja identifikuje korelacije između distimije i folne kiseline. Pojedinci sa distimijom su imali manje nivoe folne kiseline u eritrocitima, ali ne i u serumu, u odnosu na lica koja nikada nisu imali depresiju. Međutim, serumski nivo homocisteina nisu bili vezani za depresiju.

Nizak nivo folne kiseline je karakterisao i pojedince koji su nedavno imali depresivnu epizodu. Većina ispitanika koji su iskusili svoju poslednju depresivnu epizodu 6-12 meseci pre studije su imali nivoe folne kiseline slične nivoima kod pojedinaca koji nikada nisu imali depresiju. Ipak 42% od njih je imalo smanjene rezerve folne kiseline, a dodatnih 31% je imalo nivo folne kiseline koji pokazuju biohemijske nepravilnosti. Dakle, kao što su ukazali istraživači, ovaj nalaz sugeriše da dodatna administracija folne kiseline godinu dana nakon depresivne epizoda može biti korisna. A rezultati ove studije ukazuju da su efekti nadoknade folne kiseline vidljivi već nakon četiri nedelje. Interesantno je da u sprovedenom istraživanju grupa sa niskom folnom kiselinom u odnosu na grupu sa normalnim nivoima folne kiseline se nije razlikovala u odnosu na starosnu dob, godine života kada se pojavila prva depresivna epizoda, vreme u mesecima od prethodne depresivne epizode, broj depresivnih epizoda uključujući i aktuelnu, trajanje epizode (nedelje), broj dece, broj članova domaćinstva, količini novca po članu porodice niti po BMI. Statistički značajna razlika je ustanovljena u broju osoba sa sniženom folnom kiselinom u odnosu na pol, kod osoba muškog pola kako je već pokazano učestalost je bila veća (57,6%). Slično zapažanje u odnosu na polnu raspodelu izneto je i u studiji poprečnog preseka koja je obuhvatila 9670 ispitanika iz Španije. Takođe, u ovoj studiji je pokazano da je unos folata inverzno povezan sa učestalošću depresije među osobama muškog pola (ali ne i ženskog pola), a posebno među pušačima (77,78). Inverzna relacija nivoa folne kiseline u plazmi i rizika za depresiju među osobama muškog pola, ali ne i ženskog, uočena je i u francuskoj SU.VI.MAKS prospektivnoj studiji koja je obuhvatila 1865 učesnika, (78) i u japanskoj studiji poprečnog preseka koja je obuhvatila 309 osoba muškog i 208 ženskog pola starosti između 21-67 godina (79).

Neke ranije populacione studije, (80,81) izvođene na populaciji starije životne dobi, ne identifikuju značajan odnos između depresije i nivoa folne kiseline u krvi, kao što je izvestio i Morris kolege, (75) koji su izneli sumnju da je nalaz niskog nivoa folne kiseline u krvi koji je naveden u kliničkim studijama bio zapravo rezultat neuhranjenosti odnosno gubitka na

težini koji je zajednički za teške oblike depresije. Ovakvi nalazi nisu potvrđeni u našem istraživanju obzirom da se grupe sa sniženim i normalnim nivoima nisu razlikovale po BMI niti je uočena razlika prilikom poređenja prema HAMD faktorima u gubitku telesne mase. Dve studije skorašnjeg datuma, koje su takođe izvedene među starijom populacijom, takođe nalaze inverzni odnos između prisustvo depresije i nivoa folne kiseline u serumu (82). Konkretno, (83) prospektivna studija u trajanju 2-3 godine koja je obuhvatila 732 Korejanca preko 65 godina godina starosti, pokazali su da je bio povezan niži nivo folata u serumu sa višim nivoima učestalosti depresije (82). Studija poprečnog preseka izvedena u Kini, koja je obuhvatila 669 odraslih preko 55 godina starosti (83), je pokazala da ispitanici sa depresijom u značajno većoj verovatnoći imaju niže koncentracije folata u serumu od ispitanika bez depresije.

Poređenjem parametarama u našim grupama istraživanja navedenih koji su uzeti iz istorije bolesti pacijenata a iz kojih se dobijaju podaci o celovitosti porodice do četrnaeste godine života, i o eventualnom doživljenom prethodnom stresogenom životnom događaj koji prethodi depresivnoj epizodi u vremenskom okviru šest meseci, hroničnom konfliktu u porodici (dugotrajna konfliktna situacija / problemi koji kontinuirano traje dve ili više godina), prisustvo prisilnih migracije ukazalo je da se nađe grupe nisu razlikovale po učestalosti analiziranih varijabli što smatramo očekivanim uzimajući u obzir „biološku“ vezu referisanu u literaturi (61,62,68,74).

Biohemijski mehanizmi kojima se objašnjava mogući efekat folne kiseline u CNS-u, uključuju monokarbonski ciklus, neophodan put za nekoliko transmetilacija u CNS-u, uključujući monoamino neurotransmitere i metabolizam kateholamina, i održavanje masnih kiselina u membranama neurona i neurogliji (62,68).

Eksperimentalne i kliničke studije su pokazale da nedostatak folne kiseline može izazvati poremećaj metilacije i iregularnost monoaminskih neurotransmitera (62,74).

Na primer, folna kiselina je neophodna za sinteza S-adenosilmetionina (SAM), koji je uključen u nekoliko reakcija metilacije (67, 86).

Nedostatak folne kiseline izaziva akumulaciju homocisteina, što može pogoršati kliničku sliku depresije (74). Procenjuje se da je 20-30% osoba sa depresijom ima visok nivo

homocisteina u krvi (61,87). Druge studije kao i Moris i saradnici (75) pak, ne zapažaju bilo kakvu povezanost između ukupnog serumskog homocisteina, depresija, ili distimije.

Metilofolat obezbeđuje metil grupa za sintezu metionina iz homocisteina, dok kobalamin i pirodaksin deluju kao kofaktori enzima koji su uključeni u metabolizam homocisteina (74).

Studija koja obuhvata 24 osobe koje boluju od depresije i imaju hiperhomocisteinemiju referisana od strane Bottglieri i saradnika (62) beleži manju koncentraciju metabolita neurotransmitera serotonina, dopamina i noradrenalina, u poređenju sa drugim pojedincima koji boluju od depresije, a nemaju nizak nivo folne kiseline u krvi. Ovaj nalaz ukazuje na mogućnost da nizak nivo folne kiseline u telu utiče na raspoloženje kontrolom neurotransmiterske sinteze (63).

Folna kiselina -MTHF se veže za presinaptičke glutaminergičke receptore, odakle može da utiče na regulaciju drugih neurotransmitera, uključujući i monoamine (65).

Osim toga, hronični nedostatak folne kiseline može, prema nekim nalazima, izazvati cerebralnu atrofiju (61), što je zanimljiv ugao posmatranja uzimajući u obzir prethodno navedene promene u mozgu koje se javljaju kod osoba koje boluju od depresije a imaju nizak nivo folne kiseline u krvi.

U odnosu na komorbidne telesne i psihijatrijske bolesti grupe se nisu statički značajno razlikovale. Obzirom da se niska folna kiselina u krvi smatra pokazateljem povišenog homocisteina u krvi sa jedne strane, a da se homocistein smatra nezavisnim faktorom rizika za nastana kardiovaskularna oboljenja bilo očekivano da se ista jave učestalije (98,100). Takav nalaz u našem uzorku nije dobijen. Sem toga odsustvo podatka o dužini trajanja sniženja nivoa folne kiseline u našem istraživanju isključuje mogućnost tumačenja ovih rezultata.

Obzirom da je enzim methylenetetrahydrofolate reductasa (MTHFR) neophodan za konvertovanje folata u L-MTHF i da postoji genetski polimorfizam (C677T) ovog enzima koji je visoke učestalosti kod obolelih od depresivnog poremećaja (procenjuje se u oko 70%) (59,60) verovatno bi istraživanje genetskog polimorfizma omogućilo bolje razumevanje dobijenih rezultata. Upravo iz tih razloga naše istraživanje bi trebalo da posluži kao pokazatelj neophodnosti ovakvog istraživanja- genetskog polimorfizma u budućem radu.

Istraživanje hereditarnog opterećenja prvog i drugog stepena srodstva koje je sprovedeno u našem istraživanju ne ukazuje na statistički značajne razlike u grupi pacijenata sa niskim nivoom folne kiseline u odnosu na grupu sa normalnim nivoom folne kiseline.

Uloga folne kiseline u lečenju depresije

Kao što više istraživanja ukazuju, folna kiselina može da se koristi kao komplementarni medijum za unapređenje farmakološkog tretman depresije, ili čak kao monoterapija u lečenju osoba koje boluju od depresije, a koji imaju granično niske vrednosti ili snižen nivo folne kiseline u krvi, i čak, može se koristiti za lečenje pacijenata sa normalnim nivoom folne kiseline u krvi (88). Dokazi iz kontrolisanih studija ukazuje da bez obzira da li je nedostatak folne kiseline primaran ili sekundaran, administracija folne kiseline je korisna, jer ubrzava oporavak psihičkog stanja (62), i poboljšava raspoloženje (64), čak i među pojedincima, bez nedostatka folne kiseline (75,89). Placebo kontrolisano kliničko istraživanje u ne-anemičnih osoba sa depresijom, koristeći 15 mg folata / dan u trajanju 4 meseca, ukazuje na značajna poboljšanja u raspoloženju i neuropsihološkom funkcionisanju (72). Osim toga, u grupi od 96 bolesnika koji nisu imali deficitarnu folnu kiselinu, relativno slično poboljšanje kliničke slike depresija je postignuto samo dodatnom administracijom folne kiseline (63).

Naši rezultati pokazuju da primena folne kiseline u dozi od 15 mg dnevno od pete nedelje lečenja poboljšava antidepresivni odgovor kod pacijenata koji nisu odreagovali tokom prve četiri nedelje primene antidepresivne terapije. Pozitivan efekat primene folne kiseline utvrđen je bez obzira na početnu vrednost folne kiseline u krvi. Da su osobe na antidepresivnu terapiju pri primeni folne kiseline značajno bolje odreagovale utvrđeno je u našem istraživanju kako primenom HAMD 17 i HAMD 21 postoje statistički značajne razlike utvrđene χ^2 testom. Procenat adekvatnog terapijskog odgovora je značajno niži kod grupe sa sniženim nivoom FK bez nadoknade, a značajno viši u grupama gde je FK nadoknađivana. Skala kliničke procene HAMD 17 i 21 su rađeni u nultoj, četvrtoj i osmoj nedelji primene antidepresivne terapije. Kao što je već rečeno bazični skorovi na HAMD 17 i 21 su bili značajno niži kod grupe sa normalnom folnom kiselinom što dodatno potencira značaj ovog nalaza.

Slične našim rezultatima pokazuje retrospektivna studija sa psihijatrijskim pacijentima koja iznosi da su oni pacijenti koji su dobijali folnu kiselinu, imali kraće vreme boravka u bolnici, smanjenje broja simptoma depresije i bolje socijalno funkcionisanja u odnosu na one koji nisu dobijali istu (64).

Čak i administracija folne kiseline kao monoterapija u nivou 100% od preporučenog dnevnog unosa folne kiseline u trajanju šest meseci u jednom istraživanju 35 i od 5 mg / dan, 5-metiltetrahidrofolata u trajanju 4 meseca u drugoj studiji, (63) bez istovremenog tretmana psihofarmacima, je imalo za rezultat značajno smanjenje simptoma depresije.

Kada je adekvatna nadoknada folne kiseline data pacijentima koji su imali anemiju prućenu deficitom folne kiseline, zabeleženo je značajne poboljšanje psihijatrijskih simptoma (72).

U otvorenom kliničkom ispitivanju izvedenom na 20 pacijenata starije životne dobi, od kojih su samo dvoje imali nedostatak folne kiseline, svakodnevna administracija od 50 mg metilfolata je bila povezana sa impresivnih 81% odgovora u 6. nedelji praćenja (64). Treba imati u vidu da je odgovor na ovakav tretman mnogo sporiji u odnosu na hematološko poboljšanje (72). Tako, čak i ako se nivo folne kiseline vrati u normalu ili do željenog nivoa, to automatski ne prati simultano poboljšanje depresivne simptomatologije.

Što se tiče preporučene doze, iako ne postoje jasne preporuke, jedna grupa autora pretpostavlja da male doze do 2 mg folne kiseline administrirane u dugom vremenskom rasponu su bolje od strategije davanja visokih doza u kraćem vremenskom intervalu iz dva razloga: prvo unos folne kiseline u nervnom sistemu je ograničen krvno-moždanom barijerom, te tako može velike količine učiniti neefikasnim, a drugo visoke doze može da dovedu do neželjenih dejstava, uključujući hiperaktivnost, nesanica, hipomaniju kod predisponiranih pojedinaca. Jasno je da ovakvi neželjeni efekti se mogu očekivati od bilo kog antidepresivnog agensa. Najozbiljniji neželjeni efekat koji se referiše u literaturi je da se može prikriti nedostatak vitamina " B12", što može odložiti postavljanje ispravne dijagnoze i samim tim i treatment (72). U našem istraživanju je taj neželjeni efekat preveniran samim dizajnom studije u koja nije uključivala u istraživanje pacijente koji su imali nivo vit b12 u krvi ispod fiziološke granice.

Autori u literaturi su rezervisanog stava o tome da li efekat folne kiseline odražava njenu efikasnost za različite aspekte neuropsihološkog funkcionisanja, uključujući depresivno raspoloženje, san, apetit, koncentracija, motivacija i, ili stvarni odraz antidepresivnih kvaliteta folne kiseline (64).

Što se tiče same doze Sthal novodi da je ekvivalent doze 7,5 mg L metil tetrahidrofolata (L-MTHF) koja se pokazala kao minimalna efikasna doza u istraživanjima bi bila okvirno jednaka doza od 52 mg folne kiseline (55).

Nažalost obzirom da Deplin ili neka druga forma l metil folata nije registrovan u našoj državi, istraživanje je rađeno uvođenjem 15 mg folata u terapiju nakon četvrte nedelje inicijalnog antidepresivnog tretmana a u trajanju od četiri nedelje..

Uloga folne kiseline u pacijenata refraktornih na terapiju i unapređenje terapijskog ishoda

Niski nivoi folne kiseline u krvi kod pacijenata koji boluju od depresije su u korelaciji sa neadekvatnim odgovorom na antidepresivni tretman i (61,74) i primena folne kiseline (ali ne i B12) pre terapije mogla bi značajno da popravi nivo odgovora na antidepresivnu terapiju (65).

Slično tome u našem istraživanju smo analizirali da li je došlo do promene u skorovima na HAMD (17) u tri merenja u zavisnosti od nivoa folne kiseline i nadoknade a korišćena je višesmerna mešovita analiza varijanse (ANOVA).

Kao neponovljeni faktor (između subjekata) uvršteni su nivo folne kiseline u krvi (snižen/normalan) i postojanje nadoknade FK (da/ne). Ponovljeni efekat su tri merenja (bazno, posle IV nedelje, i posle VIII nedelje). Utvrđeno je da postoji značajan glavni efekat merenja (skorovi se značajno razlikuju od merenja do merenja), i značajan efekat interakcije merenja i nadoknade. Po veličini efekta (partial eta squared) oba ova efekta spadaju jake. Po istom principu analizirana je i MADRS skala. Značajan je glavni efekat merenja i efekat interakcije merenja i nadoknade. Po veličini efekta (partial eta squared), efekat merenja spada u jake, a efekat interakcije merenja i nadoknade u osrednje.

Fava i kolege (90) su otkrili da se, među 213 ispitivanih osoba obolelih od depresije, starih između 18-65 godina, pacijenti sa nižim nivoima folne kiseline su imali dva puta više šanse da ne reaguje na lečenje antidepresivima (Fluoksetin) u trajanju od 8 nedelja, u odnosu na

pacijente sa prosečnim nivoima folne kiseline u krvi. Učestalost deficita folne kiseline u ovoj ispitivanoj grupi je bila vrlo niska (2%), dok su pacijenti sa granično niskim nivoom folne kiseline bili u većem procentu (17%) (65).

Slično tome, u istraživanju sprovedeno među 110 bolesnika koji su imali tešku depresivnu epizodu, Papakostas i kolega (91) izveštavaju udruženo javljanje odloženog početka kliničkog poboljšanje (fluoksetin lečenje) u proseku za 1,5 nedelje među onima sa niskim nivoima serumskih folata.

U drugom randomiziranom istraživanju koje je obuhvatilo 27 pacijenata i 15 zdravih ispitanika koji su nasumično podeljeni u dve grupe; jednu koja je dobijala fluoksetin (20 mg/ dan) i folna kiselina (10 mg / dan) ili placebo i fluoksetin u trajanju 6 nedelja, Hamilton Depression Scale Rate skorovi su bili znatno niži kod pacijenata koji su dobijali fluoketine i folnu kiselinu u odnosu na one koji su dobijali placebo i fluoksetin i posle 6 nedelja treatmenta (92).

U dvostruko slepom istraživanju kod pacijenata koji su dobijali soli litijuma, dodatna administracija od 200 mg folne kiseline/ dnevno u trajanju godinu dana, imala je značajan efekat u poravljanju raspoloženja pacijenata (61).

Slično tome, dodatna administracija 500 mg Folne kiseline dnevno sa fluoksetinom u trajanju 10 nedelja, značajno poboljšava antidepresivni odgovor, naročito u osoba ženskog pola (61,63).

Dvadeset četiri bolesnika sa depresijom, koji su imali bilo granični ili nizak nivo folne kiseline u krvi, i koji su dobijali antidepresivnu terapiju su randomizirani u dve grupe: jedni koji su dobijali i 15 mg dnevno folne kiseline, a drugi su dobijali placebo. Posle tri meseca praćenje, procena pacijenata pokazuju da je grupa koja je dobijala folnu kiselinu imala značajno niže stope depresije u odnosu na kontrolnu grupu (62).

Mala studija od 22 pacijenata starijih od 60 godina, koji su imali tešku depresivnu epizodu i istovremeno i niske nivoe folne kiseline, su randomizirali učesnike u dve grupe: jedna grupa je dobijala sertralin, druga je dobijala nortriptilin. Značajna korelacija između odgovora na lekove i folnu kiselina je bio posebno evidentan u sertralinskoj grupa (parcijalni ili izostanak odgovora), ali ne i u nortriptilinskoj grupa. Međutim, zbog male veličine uzorka, pouzdan zaključak o prediktivnoj vrednosti niskog nivoa folne kiseline i očekivanog slabijeg odgovor

na određene vrste treatmenta se ne može izvoditi (64). Slični zaključci su izvedeni iz studija od 101 pacijenata koji su bolovali od depresije i koji su dobijali različite vrste terapije, uključujući i elektrokonvulzivnu terapiju (ECT), administraciju triptofana, i antidepresive. Ova studija je pokazala da je odgovor na terapija je bio znatno siromašniji kod osoba sa niskom folnom kiseline, osim za malu podgrupu pacijenata gde je primenjen ECT (65).

Navedeni rezultati podržavaju hipotezu da pojedinci sa niskim nivoima folata mogu imati koristi od folata dodatak ili povećanje u ishrani unos folata da održi nivo folata u okviru normalnog opsega pre, ili u toku lečenja, u cilju maksimiziranja efikasnosti antidepresiva. Pored toga, suplementacija folatima je izgleda efikasna, kada se doda standardni antidepresiv tretman u nonhipofolemičnih pacijenata koji su u inicijalnoj terapiji MDD, kao i onih koji se smatraju refraktornim na lečenje.

Atraktivnost dodavanja antidepresivnoj terapiji praktično vitaminskog dodatka, kao što je folne kiseline, je jasna i troškovi su zanemarljive, dok potencijalne koristi mogu biti velike.

U ovom istraživanju, nakon četiri nedelje inicijalnog antidepresivnog tretmana pacijenti iz grupe sa sniženim nivoom folne kiseline imali su značajno ređi adekvatan depresivni odgovor, što je potvrđeno i χ^2 testom. Ustanovljena razlika se, kako rezultati pokazuju, izgubila nakon nadoknade folne kiseline u dozi 15 mg dnevno. Folna kiselina je administrirana u toku četiri nedelje, a provera odgovora, kada nije utvrđena razlika uzvedena je kako je navedeno u metodologiji na kraju osme nedelje primene inicijalnog antidepresivnog tretmana. Navedeno je provereno i primenom drugih statističkih testova.

Da bi smo utvrdili da li je došlo do promene u skorovima na HAMD 17 u tri merenja tj nulto, na kraju četvrte i osme nedelje a u zavisnosti od nivoa folne kiseline u krvi (snižen/normalan) i postojanje nadoknade folne kiseline (da/ne). Utvrđeno je da se značajno razlikuju skorovi od merenja do merenja i da postoji značajan efekat interakcije merenja i nadoknade. Po veličini efekta oba ova efekta su spadala u jake dok je istim statističkim testom primenjenim na MADRS skalu kliničke procene utvrđeno da efekat

merenja takođe spada u jake , dok je interakcija merenja i nadoknade osrednja.

Udeo uspostavljanja remisije procenjen skalom CGI (skor 2 ili manje od 2) se ne razlikuje nakon četvrte nedelje, verovatno zbog toga što je broj remisija bio mali niti nakon osam nedelja kada sigurno igra ulogu i sama nadoknada folne kiseline što objašnjava dobijene rezultate.

Binarna logistička regresija je služila da utvrdimo koje nezavisne varijable, bile one kategorijalne ili kontinuirane, su najbolji prediktori jedne dihotomne varijable (terapijskog ishoda) nakon osam nedelja tretmana.

Prediktori terapijskoga ishoda i pokazuju da se faktori HAMD nisu preprezentovali terapijski ishod primenom binarne logističke regresije u našem istraživanju.

Analizom kategorijalnih varijabli: starost, celovitost porodice, prethodi/ ne prethodi, konflikt u porodici, migracije, nivo folne kiseline u krvi, nadoknada folne kiseline u krvi, kako je već istaknuto u rezultatima utvrđeno je da u konačnom modelu snižen nivo folne kiseline u krvi ukazuje na verovatnije javljanja neadekvatnog terapijskog odgovora o čemu treba voditi računa u svakodnevnom kliničkom radu. Naime treba se opredeliti za nadoknadu folne kiseline u cilju optimizacije terapijskog ishoda depresivnog poremećaja.

Kao što je već istaknuto, brojni nalazi u literaturi upućuju da status folne kiseline u krvi može biti moderatorski faktor u lečenju depresije. Pacijenti koji boluju od depresivnog poremećaja često, i češće, imaju niži nivo folata nego opšta populacija i populacija pacijenata koji boluju od drugih mentalnih poremećaja. Nizak nivo folata u krvi kod depresivnih pacijenata su povezani sa povećanim brojem depresija refraktornih na antidepresivnu terapiju (55).

Nepostojanje migracije je izdvojen takođe kao faktor terapijskog ishoda u ovom uzorku pacijenata, nešto slabijeg uticaja u odnosu na prethodni faktor. Odnosno, obzirom da je EXP(B) za snižen nivo folne kiseline u krvi znatno veći, nego za migracije, to znači da je uticaj nivoa folne kiseline znatno veći.

Pacijenti koji nisu imali kompleksno psihosocijalno opterećenje kao što je prisilna migracija odnosno pacijenti koji nisu promenili mesto boravka pod uticajem ratnih dešavanja proteklih decenija, a imali su približnu težinu kliničke slike u rangu onih koji su to opterećenje imaju veće šanse za negativni terapijski ishod što bi govorilo više u prilog biološke utemeljenosti depresivnog poremećaja. Treba takođe napomenuti da se grupa pacijenata sa sniženim nivoom folne kiseline u krvi u odnosu na grupu pacijenata sa folnom kiselinom u fiziološkim granicama u krvi nije značajno razlikovala po varijabli prisilne migracije što je i očekivano.

Stavke MADRS, odnosno 10 pitanja koji sačinjavaju ovu skalu, primenom binarne logističke analize metodom „korak po korak unazad“ su izdvojili u konačnom modelu samo tri značajna prediktora. Viši skorovi na „ispoljenoj tuzi“ ukazuju na veće šanse za adekvatan terapijski odgovor u VIII nedelji, dok viši skorovi na „zamoru“ i suicidalnim idejama ukazuju na veće šanse za neadekvatan terapijski odgovor. Praktično su izdvojena dva od tri ključna simptoma za dijagnostiku depresivnog poremećaja prema ICDX (depresivno raspoloženje i gubitak energije) i suicidalnost koji ukazuje na ozbiljnost odnosno težinu aktuelne depresivne epizode o čemu je ranije bilo reči. Vrieze i saradnici koji su istraživali dimenzije velikog depresivnog poremećaja na bolničkom uzorku slične veličine i u trajanju od osam nedelja da su psihomotorne promene, anhedonija i negativni afekat ključno povezani sa terapijskim ishodom (101). Anhedonija i negativan afekat su prediktori težine depresivne epizode a anhedonija je prediktor refraktornosti a obe su prediktori ne uspostavljanja remisije.

Osobe obolele od ovog poremećaja su povezane sa širokom paletom različitih rizikofaktora, simptoma i drugih klinički relevantnih varijabli, kao što su demografske karakteristike, komorbiditet, hereditet, karakteristike ličnosti, karakteristike tekuće depresivne epizode Tekuća neurobiološka i bihejvioralna istraživanja psihopatologije depresivnog poremećaja kao i klinička praksa, nesumljivo potvrđuju multidimenzionalni i heterogeni koncept ovog poremećaja (101,102,103,104,105,106) što potvrđuje i ovo istraživanje .

6 Zaključci

1. Među ispitivanim depresivnim pacijentima sa sniženim nivoom folne kiseline u krvi javlja se značajno veći broj pacijenata sa težom kliničkom slikom depresije.
2. Postoji značajna razlika u adekvatnosti terapijskog odgovora nakon četiri nedelje tretmana u zavisnosti od nivoa folne kiseline u krvi. Kod pacijenata sa fiziološkim nivoom folne kiseline u krvi, terapijski odgovor je u većem procentu adekvatan.
3. Procenat adekvatnog terapijskog odgovora nakon osme nedelje antidepresivnog tretmana je značajno niži kod grupe sa sniženim nivoom folne kiseline bez nadoknade a značajno viši u grupama gde je folna kiselina nadoknađivana

4. Osobe muškog pola su značajno češće imali sniženje folne kiseline u krvi u odnosu na osobe ženskog pola.
5. Niska folna kiselina u našem uzorku pacijenata je izdvojena kao značajan prediktor neadekvatnog terapijskog odgovora.
6. Postojala je značajna interakcija nadoknade folne kiseline i trenda snižavanja skora na skalama kliničke procene u odnosu na nivo folne kiseline u krvi.

7 LITERATURA:

1. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020. Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1498-1504.
2. WHO, World Health Organization ICD 10 Chapter V (F) Mental and behavioral disorders, clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: WHO, 1992.
3. Sartorius N. The economic and social burden of depression. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62 (15): 8–11.
4. Andrews G, Poulton R, Skoog I. Lifetime risk for depression: restricted to a minority or waiting for most? *Br J Psychiatry*. 2005; 187: 495-6.
5. Maj M, Sartorius N. *Depressive Disorders*. Chichester: John Wiley & Sons, 1999.
6. Henriksson S, Asplund R, Boethius G, Hällström T, Isacson G. Infrequent use of antidepressants in depressed individuals (an interview and prescription database study in a defined Swedish population 2001-2002). *Eur Psychiatry*. 2006; 21:355-60.
7. Lisulov R, Nedić A. Problemi dijagnostike i lečenja depresivnih poremećaja u ustanovama primarne zdravstvene zaštite u AP Vojvodini. Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet; 2006.
8. Thase ME, Greenhouse JB, Frank E, Reynolds CF III, Pilkonis PA, Hurley K et al. Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Arch Gen Psychiatry*. 1997; 54:1009–15.
9. Moffitt TE, Caspi A, Taylor A, Kokaua J, Milne BJ, Polanczyk G, et al. How common are common mental disorders? Evidence that lifetime prevalence rates are doubled by prospective versus retrospective ascertainment. *Psychol Med*. 2010; 40:125-9.
10. Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62 (16):10-17.
11. Andreasen NC, Black DW. *Introductory textbook of psychiatry*, 3rd edition. American Psychiatric Publishing, Inc, 2001.
12. Bertolote JM, Fleischmann A, De Leo D, Wasserman D. Psychiatric diagnoses and suicide: revisiting the evidence. *Crisis* 2004; 25:147-55.
13. Arsenault-Lapierre G, Kim C, Turecki G. Psychiatric diagnoses in 3275 suicides: a meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2004; 4:4-37.
14. Somatic symptoms for predicting depression: one-year follow-up study in annual health examinations. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 60:219-25.

15. Belanoff JK, Kalehzan M, Sund B, Fleming Fickel SK, Schatzberg AF: Cortisol activity and cognitive changes in psychotic major depression. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1612.
16. Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB. The representation and regulation of emotion in depression. Perspectives from affective neuroscience. In: Gotlib IH, Hammen CL, eds. *Handbook of Depression*. New York: Guilford Press; 2002.
17. Drevets WC: Functional neuroimaging studies of depression: The anatomy of melancholia. *Ann Rev Med*. 1998;49:341.
18. Johansson C, Willeit M, Smedh C, Ekholm J, Paunio T, Kieseppa T, Lichtermann D, Praschak-Rieder N, Neumeister A, Nilsson L-G, Kasper S, Peltonen L, Adolfsson R, Schalling M, Partonen T: Circadian clock-related polymorphisms in seasonal affective disorder in their relevance to diurnal preference. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:734.
19. Kessler RC, Greenberg PE, Mickelson KD, Meneades LM, Wang PS: The effects of chronic medical conditions on work loss and work cutback. *J Occup Environ Med*. 2001;43:218
20. Frodl T, Meisenzahl EM, Zetsche T, Born C, Groll C, Jäger M, Leinsinger G, Bottlender R, Hahn K, Müller H-J: Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1113.
21. Commons KG, Connelly KR, Valentino RJ: A neurochemically distinct dorsal raphe-limbic circuit with a potential role in affective disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:206.
22. Kempermann G, Kronenberg G: Depressed new neurons: Adult hippocampal neurogenesis and a cellular plasticity hypothesis of major depression. *Biol Psychiatry*. 2003;54:499.
23. Maes M, Meltzer HY. The serotonin hypothesis of major depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press; 1995.
24. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ: A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54:597.
25. Barker EL, Blakely RD. Norepinephrine and serotonin transporters: molecular targets of antidepressant drugs. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven; 1995.
26. MacKinnon AC, Spedding M, Brown CM: Alpha 2-adrenoceptors: more subtypes but fewer functional differences. *Trends Pharmacol Sci*. 1994;15:119.
27. Sirvio J, MacDonald E: Central α_1 adrenoceptors: their role in the modulation of attention and memory formation. *Pharmacol Ther*. 1999;83:49.
28. Glickstein SB, Schmauss C: Dopamine receptor functions: lessons from knockout mice. *Pharmacol Ther*. 2001;91:63. Gould E: Serotonin hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology*. 1999;21:46S.
29. Hartman DS, Civelli O: Molecular attributes of dopamine receptors: new potential for antipsychotic drug development. *Ann Med*. 1996;28:211.
30. Barnes NM, Sharp T: A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*. 1999;38:1083.
31. Bortolozzi A, Artigas F: Control of 5-hydroxytryptamine release in the dorsal raphe nucleus by the noradrenergic system in rat brain. Role of α -adrenoceptors. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:421.
32. Hoyer D, Hannon JP, Martin GR: Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav*. 2002;71:533.
33. Tork I: Anatomy of the serotonergic system. *Ann N Y Acad Sci*. 1990;600:9.
34. Gurevich I, Tamir H, Arango V, Dwork AJ, Mann JJ, Schmauss C: Altered editing of serotonin 2C receptor pre-mRNA in the prefrontal cortex of depressed suicide victims. *Neuron*. 2002;34:349
35. Thase ME, Dubé S, Bowler K, Howland RH, Myers JE, Friedman E, Jarrett DB: Hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity and response to cognitive behavior therapy in unmedicated, hospitalized depressed patients. *Am J Psychiatry*. 1996;153:886.
36. Vythilingam M, Heim C, Newport J, Miller AH, Anderson E, Bronen R, Brummer M, Staib L, Vermetten E, Charney DS, Nemeroff CB, Bremner JD: Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *Am J Psychiatry*. 2002;159:2072.
37. Rush AJ. The varied clinical presentations of major depressive disorder. *The Journal of clinical psychiatry* 2007; 68 Suppl 8:4–10.
38. Bos EH, Bouhuys AL, Geerts E, Van Os TW, Van der Spoel ID, Brouwer WH, Ormel J. Cognitive, physiological, and personality correlates of recurrence of depression. *J Affect Disord* 2005; 87(2-3):221-9.
39. Ayuso-Mateos J, Nuevo R, Verdes E, Naidoo N, Chatterji S. From depressive symptoms to depressive disorders: the relevance of thresholds. *Br J Psychiatry*. 2010 196(5):365-71.
40. Nierenberg AA, DeCecco LM. Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonresponse, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62:5-9.

41. Judd LL, Akiskal HSA, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, et al. Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord.* 1998; 50:97-108.
42. Angst J, Angst F, Stassen HH. Suicide risk in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 1999; 60 Suppl 2:57-62.
43. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Depression: the treatment and management of depression in adults (update), The British Psychological Society and the Royal College of Psychiatrists, 2010.
44. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology. Cambridge: Cambridge University Press; 2008.
45. Bland RC, Newman SC, Orn H. Age and remission of psychiatric disorders. *Can J Psychiatry.* 1997 Sep; 42:722-9.
46. Paykel ES, Brugha T, Fryers T. Size and burden of depressive disorders in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005; 15: 411-23.
47. Moller HJ. Is there evidence for negative effects of antidepressants on suicidality in depressive patients? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2006 Dec; 256(8):476-96.
48. Lee AS, Murray RM. The long-term outcome of Maudsley depressives. *Br J Psychiatry.* 1988; 153:741-51.
49. Trivedi MH, Rush AJ, Ibrahim HM, Carmody TJ, Biggs MM, Suppes T, Crismon ML, Shores-Wilson K, Toprac MG, Dennehy EB, Witte B, Kashner TM: The Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rating (IDS-C) and Self-Report (IDS-SR), and the Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rating (QIDS-C) and Self-Report (QIDS-SR) in public sector patients with mood disorders: a psychometric evaluation. *Psychol Med* 2004; 34:73-82
50. Alpert JE, Mischoulon D, Nierenberg AA, Fava M. Nutrition and depression: focus on folate. *Nutrition* 2000;16:544-581
51. Jänne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2000;342(26):1960-1968.
52. Johansson M, Appleby PN, Allen NE, et al. (February 2008). Circulating concentrations of folate and vitamin B12 in relation to prostate cancer risk: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2008;17 (2): 279-85.
53. Durga J, Verhoef P, Anteunis LJ, et al. Effects of folic acid supplementation on hearing in older adults: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:1-9.
54. Food and Drug Administration/Center for Food Safety and Applied Nutrition. Food Safety and Applied Nutrition, Medical Foods. Available at: <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/medfguid.html>. Accessed September 11, 2011.
55. Stahl S M. Novel Therapeutics for Depression: L-methylfolate as a Trimonoamine Modulator and Antidepressant-Augmenting Agent. *CNS Spectr.* 2007;12(10):739-744
56. Ordóñez LA, Wurtman RJ: Folic acid deficiency and methyl group metabolism in rat brain: Effects of L-dopa. *Arch Biochem Biophys* 1974; 160:372-376
57. Bottiglieri T, Hyland K, Reynolds EH: The clinical potential of ademetionine (S-adenosylmethionine) in neurological disorders. *Drugs* 1994; 48(2):137-152
58. Farah A. The role of L-methylfolate in depressive disorders. *Expert Review Supplement CNS Spectr.* 2009;14(1 suppl 2):1-7.
59. Kelly CB, McDonnell AP, Johnston TG, et al. The MTHFR C677T polymorphism is associated with depressive episodes in patients from Northern Ireland. *J Psychopharmacol.* 2004;18(4):567-571
60. Godfrey PSA, Toone BK, Carney MWP, et al. Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate. *Lancet.* 1990;336(8712):392-395.
61. Reynolds EH. Folic acid, ageing, depression, and dementia. *Brit Med J.* 2002;324:1512-5.
62. Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, Toone BK, Carney MWP, Reynolds EH. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2000;69:228-32.
63. Morris MS. Folate, homocysteine, and neurological function. *Nutr Clin Care.* 2002;5(3):124-32.
64. Alpert JE, Fava M. Nutrition and depression: the role of folate. *Nutr Rev.* 1997;55(5):145-9.
65. Alpert JE, Mischoulon D, Nierenberg AA, Fava M. Nutrition and depression: focus on folate. *Nutrition* 2000;16:544-6.
66. Herbert V, Zalucky R. Interrelations of vitamin B12 and folic acid metabolism: folic acid clearance studies. *J Clin Invest* 1962;41:1263-76.
67. Vohra M, Gentili A, Subir V, Chen D, Mosalem A, Siddiqi W. Folic acid deficiency. *eMedicine.* Available at: <http://www.emedicine.com/med/topic802.htm>; 2014.
68. IOM (Institute of Medicine). Dietary reference intakes for thiamine, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington DC: National Academy Press; 1998.
69. Hintikka J, Tolmunen T, Tanskanen A, Viinamäki H. High vitamin B12 level and good treatment outcome may be associated in major depressive disorder. *BMCPsychiatr* 2003;3:17.

70. Miller AL. The methylation, neurotransmitter, and antioxidant connections between folate and depression. *Altern Med Rev Altern Med* 2008;13(3):216–26.
71. Lerner V, Kanevsky M, Dwolatzky T, Rouach T, Kamin R, Miodownik C. Vitamin B12 and folate serum levels in newly admitted psychiatric patients. *Clin Nutr*.2006;25(1):60–7.
72. Reynolds EH. Benefits and risks of folic acid to the nervous system. *J Neurol,Neurosurg, Psychiatr* 2002;72:567–71.
73. Dimopoulos N, Piperi C, Salonicioti A, Psarra V, Gazi F, Papadimitriou A,et al. Correlation of folate, vitamin B12 and homocysteine plasma levels with depression in an elderly Greek pulation. *Clin Biochem* 2007;40(9–10):604–8.
74. Tolmunen T, Voutilainen S, Hintikka J, Rissanen T, Tanskanen A, Viinamaki H,et al. Dietary folate and depressive symptoms are associated in middle-aged Finnish men. *J Nutr* 2003;133:3233–6.
75. Morris MS, Fava M, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH. Depression and folate status in the US population. *Psychother Psychosom* 2003;72:80–7.
76. Sa´nchez-Villegas A, Henri´quez P, Bes-Rastrollo M, Doreste J. Mediterranean diet and depression. *Public Heal Nutr* 2006;9(8A):1104–9.
77. Sa´nchez-Villegas A, Doreste J, Schlatter J, Pla J, Bes-Rastrollo M, Marti´nez-Gonza´lez MA. Association between folate, vitamin B(6) and vitamin B(12) intake and depression in the SUN cohort study. *J Hum Nutr Diet*.2009;22(2):122–33.
78. Astorg P, Couthouis A, de Courcy GP, Bertrais S, Arnault N, Meneton P, et al.Association of folate intake with the occurrence of depressive episodes in middle-aged French men and women. *Br J Nutr* 2008;100(1):183–7.
79. Murakami K, Mizoue T, Sasaki S, Ohta M, Sato M, Matsushita Y, et al. Dietary intake of folate, other B vitamins, and omega-3 polyunsaturated fatty acids in relation to depressive symptoms in Japanese adults. *Nutrition* 2008;24(2):140–7.
80. Lindeman RD, Romero LJ, Koehler KM, Liang HC, LaRue A, Baumgartner RN, et al. Serum vitamin B12, C and folate concentrations in the New Mexico elder health survey: correlations with cognitive and affective functions. *J Am College Nutr*. 2000;19(1):68–76.
81. Penninx BWJH, Guralnik JM, Ferrucci L, Fried LP, Allen RH, Stabler SP. Vitamin B12 deficiency and depression in physically disabled older women: epidemiologic evidence from the women’s health and aging study. *Am J Psychiatry*.2000;157:715–21.
82. Kim JM, Stewart R, Kim SW, Yang SJ, Shin IS, Yoon JS. Predictive value of folate,vitamin B12 and homocysteine levels in late-life depression. *Br J Psychiatry*.2008;192(4):268–74.
83. Ng TP, Feng L, Niti M, Kua EH, Yap KB. Folate, vitamin B12, homocysteine, and depressive symptoms in a population sample of older Chinese adults. *J Am Geriatr Soc* 2009;57(5):871–6.
84. Bjelland I, Weland PM, Vollset SE. Folate and depression. *Psychother Psychosom*. 2003;72(2):59–60.
85. Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A, Meijer J, Kiliaan AJ, Breteler MMB. Vitamin B12, folate, and homocysteine in depression: the Rotterdam study. *Am J Psychiatr*. 2002;159:2099–101.
86. Young SN. Clinical nutrition: 3. the fuzzy boundary between nutrition and psychopharmacology. *Canad Med Assoc J* 2002;166(2):205–9.
87. Folstein M, Liu T, Peter I, Buell J, Arsenault L, Scott T, et al. The homocysteine hypothesis of depression. *Am J Psychiatr* 2007;164(6):861–7. Review [Erratum in: *Am J Psychiatry*. *American Journal of Psychiatry* 2007, 164 (7):1123].
88. Bryan J, Calvaresi E, Hughes D. Short-term folate, vitamin B-12 or vitamin B-6 supplementation slightly affects memory performance but not mood in women of various ages. *J Nutr* 2002;132:1345–56.
89. Gariballa S, Forster S. Effects of dietary supplements on depressive symptoms in older patients: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Clin Nutr*.2007;26(5):545–51.
90. Fava M, Borus JS, Alpert JE, Nierenberg AA, Rosenbaum JF, Bottiglieri T. Folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder. *Am J Psychiatr*.1997;154(3):426–8.
91. Papakostas GI, Petersen T, Lebowitz BD, Mischoulon D, Ryan JL, Nierenberg AA,et al. The relationship between serum folate, vitamin B12, and homocysteine levels in major depressive disorder and the timing of improvement with fluoxetine. *Int J Neuropsychopharmacology*.2005;8(4):523–8.
92. Resler G, Lavie R, Campos J, Mata S, Urbina M, Garcı’a A, et al. Effect of folic acid combined with fluoxetine in patients with major depression on plasma homocysteine and vitamin B12, and serotonin levels in lymphocytes. *Neuroimmunomodulation*.2008;15(3):145–52.
93. Coppen A, Bolander-Gouaille C. Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B12. *J Psychopharmacol* 2005;19(1):59–65.
94. Abou-Saleh MT, Coppen A. Folic acid and the treatment of depression.2006;61(3):285–7.
95. Young SN. Folate and depression – a neglected problem. *J Psychiatr Neurosci*.2007;32(2):80–2
96. Alpert M, Silva RR, Pouget ER: Prediction of treatment response in geriatric depression from baseline folate level: interaction with an SSRI or a tricyclic antidepressant. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23:309–313
97. Coppen A, Bailey J: Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo controlled trial. *J Affect Disord* 2000; 60:121–130

98. Folate, Vitamin B12, Homocysteine, and the MTHFR 677CT Polymorphism in Anxiety and Depression The Hordaland Homocysteine Study .Ingvar Bjelland, MD; Grethe S. Tell, PhD, MPH; Stein Emil Vollset, MD, DrPH; Helga Refsum, MD; Per Magne Ueland, MD Arch Gen Psychiatry. 2003;60:618-626.
- 99 Hamilton M: A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960; 23:56–62
100. Ravindran AV, Lam RW, Filteau MJ, Lesperance F, Kennedy SH, Parikh SV et al; Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). Clinical guidelines for the management of major depressive disorders in adults V. Complementary and alternative medicine treatments. J Affect Disord. 2009; 117 (1):54-64
101. Vrieze,E.,Demyttenaere,K.,Bruffaerts,R.,Hermans,D.,Piyyageli,D.A.,Sienaert,P.,Hompes,T.,Boer,P.,Schmidt,M.,Claes,S.:Dimension in major depressive disorder and their relevance for treatment outcome. J. Affect. Disord. 2014;155:35-41.
102. Hammen, C.:Stressanddepression.Ann.Rev.Clin.Psychol.2005;1,293–319.
103. Harald, B.,Gordon,P.:Meta-review of depressive subtyping models.J.Affect. Disord. 2012. 139(2),126–140.
- 104.Hasler, G.,Drevets,W.C.,Manji,H.K.,Charney,D.S.;Discovering endopheno- types for major depression.Neuropsychopharmacology.2004.29(10),1765–1781.
- 105.Insel,T.,Cuthbert,B.,Garvey,M.,Heinssen,R.,Pine,D.S.,Quinn,K.,Sanislow,C.,Wang,P;Researchdomaincriteria(RDoC):towardanewclassificationframeworkfor researchonmentaldisorders.Am.J.Psychiatry.2010.167(7),748–751.
- 106.Insel, T.R.,Charney,D.S;Research on major depression:strategiesand priorities. JAMA.2003.289(23),3167–3168.