

**NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 29. 6. 2023. godine, broj 7520/12-MV, imenovana je Komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

Učestalost depresivnosti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i mogućnosti ranog prepoznavanja

kandidata mr sci. dr Mare Vučurević, zaposlene u Domu zdravlja Zvezdara – Ogranak Mirijevo u Beogradu. Mentor je dr sci. med. Zorica Terzić Šupić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Dr sci. med. Milan Latas, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Dr sci. med. Janko Janković, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Dr sci. med. Momčilo Mirković, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Prištini, sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Mare Vučurević napisana je na ukupno 96 strana i organizovana je na sledeća poglavlja: Uvod, Ciljevi istraživanja, Materijal i metodologija istraživanja, Rezultati, Diskusija, Zaključci i Literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 30 tabela (27 u poglavlju Rezultati), 9 grafikona, kao i 8 priloga. Prilozi sadrže instrumente istraživanja, informacioni pristanak i informacije za ispitanike kao i pregled lekova koji se koriste u terapiji depresivnih poremećaja. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, izjave kandidata o autorstvu, istovetnosti štampane i elektronske verzije i o korišćenju doktorske disertacije, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **Uvodu** je pokazano da primarna zdravstvena zaštita (PZZ) ima centralnu ulogu u koordinaciji i kontinuitetu zdravstvene zaštite za pacijente i korisnike, zbog čega je uključivanje lekara opšte medicine od velikog javnozdravstvenog značaja u mnogim oblastima, pa tako i u domenu unapređenja mentalnog zdravlja. Opisani su epidemiološki aspekti depresije u svetu i u Srbiji, faktori rizika za razvoj depresivnih simptoma, klinička slika, dijagnostika i terapija depresije, barijere u prepoznavanju depresije kao i metode za

rano prepoznavanje depresivnosti u PZZ. Prikazana su dosadašnja istraživanja depresivnosti u Srbiji.

Ciljevi istraživanja su jasno definisani. Odnose se na ispitivanje prevalencije depresivnosti kod osoba koje se obraćaju za pomoć ustanovi PZZ, ispitivanje povezanosti depresivnosti sa traumatskim iskustvima, socijalno-demografskim i psihološkim faktorima, kao i da se utvrdi nivo depresivnosti jedan mesec nakon prvog ispitivanja i analiza ishoda u vezi sa različitim faktorima (postavljanjem dijagnoze depresije od strane lekara specijaliste, propisanom farmakoterapijom, socijalno-demografskim faktorima, psihološkim faktorima).

U poglavlju **Materijal i metodologija istraživanja** je navedeno da je istraživanje sprovedeno u Domu zdravlja „Zvezdara” u Beogradu. Prospektivna kohortna studija je obuhvatila sve odrasle pacijente (starosti od 18 ili više godina) koji su u januaru 2018. godine posetili svog lekara opšte medicine iz bilo kog razloga. Kriterijum za isključivanje iz istraživanja bio je već zakazan pregled kod psihijatra. U analizu je konačno uključeno 426 pacijenata.

Istraživanje je odobreno od strane Etičkih komiteta Doma zdravlja „Zvezdara” [1641/3] i Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu [29/VI-15].

Prikazani su instrumenti istraživanja koji su obuhvatili: 1. socijalno-demografske i socijalno-ekonomske karakteristike; 2. karakteristike životnog stila; 3. fizičko zdravlje i 4. mentalno zdravlje. Mentalno zdravlje ispitanika procenjivano je prilikom prve i druge posete (na početku studije i nakon 4 nedelje) primenom pet upitnika: Upitnik o zdravlju pacijenta (*Patient Health Questionnaire – PHQ-9*), Skala za procenu depresije, anksioznosti i stresa (*Depression, Anxiety and Stress Scale – DASS*), Lista ugrožavajućih životnih događaja (*List of Threatening Experiences – LTE*), Upitnik o traumatskim iskustvima u detinjstvu (*Childhood Trauma Questionnaire – CTQ*) i Upitnik za procenu ličnosti i temperamenta (*Eysenck Personality Questionnaire – EPQ 100*). Navedene su sve varijable koje su analizirane u istraživanju i detaljno opisane statističke analize koje su korišćene za obradu prikupljenih podataka.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati. Prikaz rezultata prati postavljene ciljeve istraživanja. Prikazana je prevalencija depresivnosti prilikom prve i druge posete. Takođe, su prikazani prediktori koji su povezani sa pojavom depresivnosti.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Literatura sadrži spisak od 180 referenci.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Vrednost *Similarity indexa* iznosi 13%, što je utvrđen procenat podudarnosti dobijen korišćenjem programa *iThenticate*. Pretežni razlozi za dobijeni stepen podudarnosti su citati, lična imena, bibliografski podaci o korišćenoj literaturi, koji su proistekli iz disertacije, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu („Glasnik Univerziteta u Beogradu“, broj 204/18).

C) Kratak opis postignutih rezultata

Rezultati istraživanja pokazuju da je prevalencija depresivnosti u PZZ merena PHQ-9 upitnikom prilikom prve posete iznosila 35,9%. Prema stepenu depresivnosti u odnosu na skor PHQ-9 testa bez depresivnih simptoma je bilo 45,1% ispitanika, blage depresivne simptome je imalo 19% ispitanika, 19,7% je imalo umerenu depresivnost, umereno teška depresivnost je zabeležena kod 11,3% ispitanika, dok je 4,9% ispitanika imalo tešku depresivnost. Kao najčešći razlog posete lekaru opšte medicine zabeleženo je akutno stanje (63,8%), 12,4% ispitanika dolazilo je po uput, dok je kod 12% ispitanika razlog posete hronična bolest.

Identifikovani su statistički značajni prediktori za pojavu depresivnosti pri prvoj poseti iz domena socio-demografskih, socio-ekonomskih, karakteristika životnog stila, ugrožavajućih životnih događaja, traumatskih iskustava u detinjstvu i skora neurotizma. Statistički značajni prediktori koji povećavaju šansu za prisustvo depresivnosti, određene prilikom prve posete lekaru opšte medicine su: prethodno javljanje psihijatru (odnos šansi, *odds ratio*, OR = 3,8), primena hronične terapije za komorbiditete (OR = 3,8), status samca (OR = 2,4), status udovca ili razvod braka (OR = 5), nezaposlenost (OR = 3,6), upotreba psihoaktivnih supstanci, bilo ranije (OR = 5,2) ili u toku istraživanja (OR = 7,1), emocionalno (OR = 1,2) ili fizičko zlostavljanje (OR = 1,7) u detinjstvu, neurotizam ličnosti (OR = 2,9), ugrožavajući životni događaji u poslednjih 6 meseci – ozbiljna lična bolest, ozbiljna povreda ili pretrpljeni napad (OR = 5,7), raskid stabilne veze (OR = 2,4); ozbiljni problemi sa bliskim prijateljem, komšijom ili rođakom (OR = 7,9), velika finansijska kriza (OR = 4,0) i otkaz sa posla (OR = 3,7), dok ugrožavajući životni događaji u dosadašnjem životu uključuju – razdvajanje zbog bračnih problema (OR = 2,9), veliku finansijsku krizu (OR = 2,0) i probleme sa policijom i pojavljivanje na sudu (OR = 31,2).

Nakon sprovedenog skrininga primenom PHQ-9 upitnika, od ukupnog broja ispitanika približno trećina njih (31,2%) upućena je dalje psihijatru, a kod 24,2% je potvrđena dijagnoza od strane specijaliste psihijatra. Skoro svaki peti ispitanik iz PZZ (19,1%) dobio je propisan psihofarmak. Nakon četiri nedelje, pri drugoj poseti, utvrđeno je smanjenje prevalencije depresivnosti prema PHQ-9 skali sa 35,9% na 24,4%, što je označeno statističkom značajnošću.

Novom analizom, određeni su statistički značajni prediktori depresivnosti pri drugoj poseti: prethodno javljanje psihijatru (OR = 3,2), primena hronične terapije za komorbiditete (OR = 2,6), status samca (OR = 2,9), status udovca ili razvod braka (OR = 8,2), nezaposlenost (OR = 2,7), upotreba psihoaktivnih supstanci u toku istraživanja (OR = 5,6), redovna konzumacija alkohola (OR = 3,0), fizičko zlostavljanje u detinjstvu (OR = 2,0), neurotizam ličnosti (OR = 2,0), ugrožavajući životni događaji u poslednjih 6 meseci – ozbiljna lična bolest, ozbiljna povreda ili pretrpljeni napad (OR = 3,2), raskid stabilne veze (OR = 4,0); ozbiljni problemi sa bliskim prijateljem, komšijom ili rođakom (OR = 5,5), nezaposlenost ili traženje posla duže od mesec dana (OR = 2,4) i velika finansijska kriza (OR = 2,4), dok ugrožavajući životni događaji u dosadašnjem životu uključuju – razdvajanje zbog bračnih problema (OR = 3,2), veliku finansijsku krizu (OR = 2,6) i probleme sa policijom i pojavljivanje na sudu (OR = 7,5).

D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Prevalencija depresivnosti u ovom istraživanju određena primenom PHQ-9 upitnika, iznosila je 35,9% u PZZ prilikom prve posete. Vrednost prevalencije određena u našem

istraživanju je u opsegu podataka iz literature koji dokumentuju rezultate studija skrininga depresije u PZZ širom sveta koja se kreće od 2,3% do 48,5% (Ellervik i sar., 2014; Iloh i sar., 2018; Luitel i sar., 2018; Zung i sar., 1993; Lim i sar., 2018; Jacobi i sar., 2004; King i sar., 2008; Degmečić i sar., 2014). Od dostupnih podataka istraživanja koja su sprovedena u Srbiji, u populaciji Vojvodine sprovedeno je istraživanje primenom PHQ-8 upitnika, koje je ustanovilo značajno nižu prevalenciju depresivnosti od 4,8% (Lisulov i sar., 2006). Zbog korišćenih različitih alata u ovom istraživanju i Lisulova i saradnika, nije moguće izvršiti direktno poređenje, ali se može uočiti rast depresivnosti u Srbiji.

U ovom istraživanju kao značajni prediktori upućivanja pacijenata psihijatru i potom postavljanja dijagnoze depresivnog poremećaja utvrđeni su ugrožavajući životni događaji u prethodnih 6 meseci, muški pol, porodična istorija psihičkih poremećaja i osobine ličnosti poput neurotizma, što je u saglasnosti sa podacima iz literature (Cuijpers i sar., 2005). U studiji koju su sprovedli Cuijpers i saradnici je utvrđeno da su ozbiljnost depresivnih simptoma, porodična istorija depresije i hronično medicinsko oboljenje povezani sa povećanim upućivanjem pacijenata psihijatru (Cuijpers i sar., 2005). Ovo istraživanje je pokazalo da je skor neurotizma imao statistički značajnu povezanost sa prisustvom depresivnosti, sa tri puta većom verovatnoćom za pojavom depresivnosti, što je potvrđeno brojnim drugim studijama (Kendler i sar., 2004; Lahey, 2009; Russo i sar., 1997). Autori studija sugerišu da prepoznavanje osoba sa neurotizmom može biti dodatni izazov za lekare u PZZ.

U ovom istraživanju za postavljanje dijagnoze depresije kao zavisne varijable utvrđena je povezanost postavljanja dijagnoze depresije sa prethodnim javljanjem psihijatru, sa razdvajanjem zbog bračnih problema u prethodnih 6 meseci, smrti roditelja, deteta ili supružnika, psihičkim poremećajima u porodici i velikom finansijskom krizom u dosadašnjem životu. Ovi rezultati su slični sa rezultatima u studiji koju su sprovedli Klein i saradnici, u kojima je potvrđena povezanost prethodnog javljanja psihijatru i porodičnog opterećenja za depresiju. (Klein i sar., 2009)

U ovom istraživanju pronađena je statistički značajna povezanost depresivnosti pri drugoj poseti i redovnog konzumiranja alkohola. Istovremeno postojanje depresije i konzumiranje alkohola predstavlja jedan od najčešćih i najtežih komorbiditeta u adolescenciji i odrasloj dobi, a udruženost alkoholizma i depresije visoko povećava rizik za samoubistvo, što se pokazalo i u drugim studijama (Danzo i saradnici, 2017, Briere i saradnici, 2014). Multivarijantnom regresionom analizom ustanovljeno je da je kod naših ispitanika upotreba psihoaktivnih supstanci značajan prediktor depresivnosti. Ovi rezultati su konzistentni sa većinom dosadašnjih istraživanja, kako u svetu, tako i kod nas. Američka populaciona studija na odraslom stanovništvu ustanovila je prevalenciju poremećaja usled upotrebe psihoaktivnih supstanci 6,6% u grupi depresivnih osoba (Grant i saradnici, 2004), dok je kod nas sprovedena studija koja je pokazala da je više od 80% stanovnika Vojvodine, koji su imali depresivnu epizodu, koristilo neku psihoaktivnu supstancu u godini koja je prethodila istraživanju, u odnosu na manje od polovine ispitanika bez depresivnih simptoma (Harhaji, 2016).

U ovom istraživanju, najveća verovatnoća za pojavu depresije utvrđena je među razvedenima/rastavljenima i samcima i dokazana je poveznost depresije i bračnog statusa (razvedeni) kao i da komorbiditet sa drugim bolestima pogoršava depresiju. Slični rezultati su dobijeni i u ESEMeD studiji koja je sprovedena u šest evropskih zemalja. Autori ovog istraživanja navode da su mentalni poremećaji česti u ispitivanoj populaciji, češći kod žena, nezaposlenih, osoba sa invaliditetom ili osoba koje nikada nisu bile u braku ili su ranije bile u

braku. Mlađe osobe takođe imaju veću verovatnoću da imaju mentalne poremećaje, što ukazuje da se poremećaji raspoloženja, anksioznost i upotreba alkohola javljaju u ranijim periodima života (Alonso i sar., 2004).

Najveći broj studija potvrđuje da osobe koje su u braku imaju niže stope depresivnih poremećaja u odnosu na one koji nikada nisu bili u braku ili su trenutno razdvojeni, razvedeni ili su izgubili bračnog partnera zbog smrti (Skapinakis i sar., 2013; Paten i sar., 2005; Zuelke i sar., 2018; Blas i sar., 2010; Albers i sar., 2019). Razlozi za ovakvu korelaciju su najčešće nedostatak emocionalne ispunjenosti i socijalne i finansijske sigurnosti.

U ovom istraživanju na pregled kod psihijatra je upućeno 31,2% ispitanika. Psihijatrijska dijagnoza je postavljena kod 24,2% ispitanika. Depresivni poremećaji su utvrđeni kod 17,6% ispitanika koji su upućeni psihijatru, što znači da je svaki drugi ispitanik sa signifikantnim PHQ-9 skorom imao neki depresivni poremećaj. Odgovarajuća psihijatrijska dijagnoza u ovoj studiji kod većine pacijenata (4,9%) dijagnostikovana je umerena depresivna epizoda (F32.1), dok je kod manjeg broja pacijenata dijagnostikovana blaga depresivna epizoda (F32.0). Za najmanji broj pacijenata, dijagnoza je bila teška depresivna epizoda (F32.2) bez simptoma psihoze (1,6%). U literaturi se navodi da generalizovani anksiozni poremećaj i velika depresija imaju četiri preklapajuća simptoma (psihomotorna agitacija ili retardacija, umor, problemi sa spavanjem, problemi koncentracije i razmišljanja). Ovi simptomi koji se preklapaju mogu narušiti diferencijalnu dijagnozu (Tiller i sar., 2013).

U ovom istraživanju, nakon skrininga pri prvoj poseti i propisivanja nefarmakoloških i/ili farmakoloških tretmana i davaja terapiskih saveta ispitanicima sa depresijom, nakon četiri nedelje je urađen ponovni PHQ-9 test i DASS test u PZZ. Značajan nivo depresivnosti u četvrtoj nedelji prema PHQ-9 upitniku imalo je 24,4% ispitanika. Pri drugoj poseti nakon četiri nedelje, tri petine ispitanika (60,7%) nije imalo depresivne simptome prema DASS-D subskali. Utvrđeno je da postoji visoko statistički značajna povezanost skorova PHQ-9 i DASS pri prvoj i drugoj poseti, nakon četiri nedelje, kao i visoko statistički značajna korelacija između skorova PHQ-9 i DASS-D subskale pri prvoj i drugoj poseti. Uočava se da su ispitanici koji prosečno imaju veće skorove PHQ-9 pokazivali i veći stepen depresivnosti određen DASS upitnikom. Studije o primeni DASS skale u PZZ su malobrojne. Istraživanje sprovedeno na 376 odraslih ispitanika je uporedilo DASS i PHQ-9 upitnik sa Cungovim skalama (Spitzer i sar., 1999). Pokazano je da je DASS upitnik snažniji prediktor PHQ-9 dijagnoze depresije. Koristeći trenutne preporučene granice za sve skale, DASS ima prednost u pogledu specifičnosti, dok su Cungove skale superiorne u smislu osetljivosti. Ovi rezultati sugerišu da PHQ-9 upitnik ima značajnu ulogu u skriningu depresije. Prevalenca depresivnosti merena DASS skalom nije često istraživana u PZZ. Slične rezultate je imala studija (Lovibond i sar., 1995) u kojoj je korišćenjem DASS skale zabeleženo 9,3% ispitanika sa blagom formom depresivnosti, 9,6% sa umerenom, a 7,2% sa teškom ili veoma teškom depresivnosti. Studija koja je ispitivala osobe obolele od dijabetesa u PZZ, primenom DASS skale ustanovila je značajnu prevalencu depresivnosti od 26,6% u ovoj populaciji (Tan i sar., 2015). DASS upitnik predstavlja novu alternativu za skrining depresije ili se može koristiti kao dodatni alat uz PHQ-9 upitnik u PZZ.

Statistički značajni prediktori depresivnosti u drugoj poseti lekaru u PZZ uključuju: status samca, udovac/razveden; status penzionera; što potvrđuju i rezultati drugih istraživanja o povezanosti depresivnosti sa emocionalnim problemima, raskidom stabilne veze, razdvajanjem zbog bračnih problema i nepovoljnim finansijskim statusom (Lisulov i sar., 2006; Zuelke i sar., 2018). U našem istraživanju fizičko zlostavljanje kao traumatsko iskustvo u detinjstvu predstavlja značajan prediktor za pojavu depresije, što je potvrđeno i u

istraživanju koje su sprovedi Bernet i Stein, koji su pokazali da su odrasle osobe sa velikom depresijom imale značajno jače emocionalno zlostavljanje, emocionalno zanemarivanje i fizičko zlostavljanje u detinjstvu (Bernet i sar., 1999). Spinhoven i saradnici su pokazali da je emocionalno zanemarivanje prediktor depresivnih poremećaja, ali i drugih poremećaja, poput distimije i socijalne fobije (Spinhoven i sar., 2010). Takođe, u drugim istraživanjima pokazano je da osobe sa traumatskim iskustvima u detinjstvu daju širok spektar psiholoških poremećaja koja otežavaju prepoznavanje depresije posebno u PZZ (Hovens i sar., 2012; Nemeroff i sar., 2014). U dosadašnjoj kliničkoj praksi nije uobičajeno uzimanje podataka ili davanje upitnika za otkrivanje traumatskih iskustava u detinjstvu, što potencijalno može biti značajna smernica u skriningu depresije i na nivou PZZ.

U ovom istraživanju, većina ispitanika se javila lekaru opšte prakse zbog akutnog somatskog stanja, dok su kod manjeg broja razlozi bili lečenje hroničnih somatskih bolesti ili administrativni razlozi, što ukazuje na inerciju pacijenata da se obraćaju lekarima PZZ u vezi sa tegobama i problemima mentalnog zdravlja. Dobijeni rezultati potvrđuju preporuke u okviru nacionalnih dokumenata, kao što je Program Vlade Republike Srbije o zaštiti mentalnog zdravlja za period 2019–2026. godine, gde je kao značajan nedostatak navedeno da lekari PZZ nisu dovoljno efikasni u identifikovanju, lečenju i daljem upućivanju pacijenata sa mentalnim poremećajima, čime se dodatno povećava pritisak na institucije sekundarnog i tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite (Vlada Republike Srbije. Program o zaštiti mentalnog zdravlja u Republici Srbiji za period 2019–2026. godine, 2019.). Jedna od strategija za aktivnije i produktivnije uključivanje PZZ u zaštiti mentalnog zdravlja bila bi edukacija lekara PZZ o dostupnim metodama/alatima za skrining depresije (Vlada Republike Srbije. Program o zaštiti mentalnog zdravlja u Republici Srbiji za period 2019–2026. godine, 2019.).

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Međunarodni časopis (M23)

Vučurević M, Vujović M, Stojanović-Tasić M, Marić N. Frequency and correlates of depression at the primary health care level in Belgrade. Belgrade 2020; Srpski arhiv za celokupno lekarstvo 2020; 148(3–4): 185–190. IF₂₀₂₁ 0,299

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Učestalost depresivnosti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i mogućnosti ranog prepoznavanja” kandidata mr sci. dr Mare Vučurević, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju potrebe za ranim prepoznavanjem depresivnosti u PZZ, dijagnostici i terapiji.

Skriningom pacijenata, primenom PHQ-9 upitnika u svakodnevnoj praksi može se postići pravovremeno upućivanje pacijenata psihijatru, skraćivanje vremena do postavljanja dijagnoze i primene adekvatne terapije, kako bi se poboljšali ishodi mentalnog zdravlja populacije, a samim tim i smanjila učestalost depresivnosti. Rezultati disertacije pokazuju da je skrining depresije u PZZ efikasan sistem za prevenciju i lečenje depresije.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Mare Vučurević i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

Članovi Komisije:

Prof. dr Milan Latas

Prof. dr Janko Janković

Prof. dr Momčilo Mirković

Mentor:

Prof. dr Zorica Terzić-Šupić
