

**NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 07.03.2016. godine, imenovana je Komisija u sastavu:

1. Doc. dr Dejana Stanisavljevi , docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Nataša Mili , docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Slavica uki Dejanovi , profesor Medicinskog fakulteta u Kragujevcu

za ocenu završene doktorske disertacije pod nazivom:

**„SISTEMATSKI PREGLED SA META-ANALIZOM POUZDANOSTI I  
VALJANOSTI PSIHIJATRIJSKIH SKALA U LONGITUDINALNIM STUDIJAMA”**

kandidata mr sci. med. Zorana M. Bukumiri a, zaposlenog na Institutu za medicinsku statistiku i informatiku Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Mentor doktorske disertacije je prof. dr Goran Trajkovi .

lanovi Komisije su detaljno prou ili priloženu doktorsku disertaciju i podnose Nau nom ve u Medicinskog fakulteta u Beogradu slede i

**IZVEŠTAJ**

**A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije**

Doktorska disertacija „SISTEMATSKI PREGLED SA META-ANALIZOM POUZDANOSTI I VALJANOSTI PSIHIJATRIJSKIH SKALA U LONGITUDINALNIM STUDIJAMA” napisana je na 200 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metod istraživanja, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalaze ukupno 3 slike, 18 tabela i 38 grafikona. Doktorska disertacija sadrži

sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji, priloge i spisak skraćenica korištenih u tekstu.

U **uvodu** je dat opis psihijatrijskih skala i odnos psihijatrijskih skala i merenja. Naveden je značaj ispitivanja metrijskih osobina psihijatrijskih skala, odnosno njihove merne adekvatnosti. Detaljno su opisani tipovi pouzdanosti (interna konzistentnost, međupozmatračka pouzdanost i test retest pouzdanost) i tri glavna tipa valjanosti (sadržinska, konstruktivna i kriterijumska). Prikazana su tumačenja ocena pouzdanosti i valjanosti, i opisan je njihov odnos. Definisan je pojam longitudinalnih studija, sistematskog pregleda i meta-analize, kao i meta-analitičkih tehnika za objedinjavanje rezultata i analizu moderatora. Dat je dosadašnji pregled literature o objedinjavanju ocena pouzdanosti i valjanosti Hamiltonove skale za procenu depresivnosti (HAMD) i Montgomeri-Ašbergove skale za procenu depresivnosti (MADRS).

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Osnovni ciljevi istraživanja su: sistematski pregled literature i meta-analitičko objedinjavanje ocena pouzdanosti i valjanosti psihijatrijskih skala saopštenih u različitim vremenima tokom longitudinalnih studija, procena promene ocena pouzdanosti i valjanosti psihijatrijskih skala saopštenih u različitim vremenima tokom longitudinalnih studija i generisanje moderatora/prediktora prethodno navedenih ocena i njihovih promena.

U poglavlju **Materijal i metod istraživanja** detaljno su objašnjeni svi sprovedeni istraživački postupci prikupljanja i pregleda literature, načini objedinjavanja podataka i analiza moderatora koji su korišćeni za dobijanje odgovora na postavljene ciljeve. Postavljeni cilj istraživanja realizovan je kroz sistematski pregled literature i meta-analizu ocena pouzdanosti i valjanosti Hamiltonove skale i Montgomery-Ašbergove skale za procenu depresivnosti. Jedinice posmatranja bile su literaturne jedinice (publikovani radovi) dobijene sistematskim pregledom literature u cilju identifikacije publikovanih istraživanja u kojima su saopštene ocene o pouzdanosti i/ili valjanosti skala HAMD i MADRS. Pretraživanje literature sprovedeno je u dve faze. U prvoj fazi pretražene su dve bibliografske (indeksno-abstraktne) baze podataka: MEDLINE i PsycINFO. Vremenski period obuhvaćen pretraživanjem proteže se od početka primene skala HAMD (1960. godine) i MADRS (1979. godine) do kraja 2013. godine. Pretraživanje je obavljeno kroz sva polja (uključujući i sažetke) ove dve baze sa zahtevom da se izdvoje sve jedinice u kojima se spominje HAMD i/ili MADRS skala.

Prilikom pretraživanja pomenutih baza podataka, za ocenu konkurentne valjanosti, u zahtev za pretraživanje unesene su i fraze koje se odnose i na Bekovuskalu za procenu depresivnosti (BDI). U drugoj fazi izvršeno je pretraživanje ocena pouzdanosti i valjanosti u prikupljenim radovima u celini. Primarne studije pregledane su od strane dva nezavisna istraživača koji su u unapred pripremljen formular ekstrahovali podatke koji se odnose na ocene pouzdanosti i valjanosti skala HAMD i MADRS, kao i podatke koji se potencijalno mogu upotrebiti u analizi varijabli moderatora. Veličina efekta u slučaju ocena pouzdanosti i koeficijenta korelacije između u skali bila je njihova zeta transformisana vrednost. U cilju otkrivanja potencijalnih varijabli moderatora izvedena je meta-regresija. Meta-analitičkim metodom recipročne varijanse objedinjeni su koeficijenti pouzdanosti i konkurentne valjanosti u pojedinačnim vremenima, dok su metodom robusne ocene varijanse modelovane promene koeficijenta pouzdanosti i konkurentne valjanosti u vremenu, kao i povezanost tih promena sa potencijalnim prediktorima.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

**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.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 285 referenci.

## **B) Kratak opis postignutih rezultata**

Od 6590 prikupljenih i pregledanih studija za HAMD skalu 98 (1,5%) su identifikovane kao studije u kojima su saopšteni podaci o pouzdanosti ili valjanosti u ponovljenim merenjima. Od 2051 prikupljenih i pregledanih studija za MADRS skalu 38 (1,9%) je identifikovano kao studije u kojima su saopšteni podaci o pouzdanosti ili valjanosti u ponovljenim merenjima. Vrednosti Alfa koeficijenta za HAMD skalu više su na poslednjoj proceni kod 22 od 24 uključene studije. Postoji statistički značajna promena zeta transformisanih vrednosti alfa koeficijenta za HAMD skalu u vremenu ( $p < 0,001$ ). Povećanje vrednosti alfa koeficijenta povezano je sa smanjenjem skora depresije skale i povećanjem njegovog varijabiliteta. Vrednost zeta transformisanih Loevingerinih koeficijenta za HAMD skalu raste u vremenu i taj porast je statistički značajan ( $p = 0,002$ ). Nisu dobijene statistički značajne promene u vremenu za vrednosti zeta transformisanih alfa i Loevingerinih koeficijenta za MADRS skalu, što je verovatno posledica malog uzorka. Postoji statistički značajan porast u vremenu zeta transformisanih vrednosti intraklasnog koeficijenta korelacije

za HAMD skalu ( $p=0,025$ ). U poređenju sa po etnim merenjima, vrednosti intraklasnog koeficijenta korelacije za MADRS skalu više su na poslednjoj proceni. U poređenju sa po etnim merenjima, vrednosti zed transformisanih koeficijenata test retest pouzdanosti za HAMD skalu više su na poslednjoj proceni. Korelacije između u skala za procenu depresije povećavaju se tokom vremena kod 52 od 61 studije uključene u meta-analize. Statistički značajne promene u koeficijentima korelacije na ene su između u skala HAMD i BDI ( $p<0,001$ ) i za korelacije između u skala HAMD i MADRS ( $p<0,001$ ). Povećanje korelacija između u skala povezano je sa smanjenjem skora depresije i povećanjem njegovog varijabiliteta.

### **C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

U meta-analizama interne konzistentnosti HAMD i MADRS skala, ispitivane su promene mera interne konzistentnosti tokom vremena pri ponovljenim merenjima. Glavni rezultat je da interna konzistentnost raste tokom vremena, što je pokazano objedinjavanjem ocena alfa-koeficijenta i Loevingerovog koeficijenta.

U radovima prikupljenim kroz sistematski pregled literature, najčešće korišćena mera interne konzistentnosti bila je Cronbach-ov alfa koeficijent. Pojedini autori (npr. van de Rest i sar., 2010) su ukazali da pojedina merenja interne konzistentnosti daju potcenjene vrednosti, i da je takve ocene adekvatnije dobiti na osnovu ponovljenih merenja, ocenjenih u sprovedenoj meta-analizi. U ovom istraživanju, sprovedenom na longitudinalnim studijama, objedinjene vrednosti alfa koeficijenata su, na početku studija, kako za skalu HAMD (objedinjeno alfa 0,66) tako i za MADRS (objedinjeno alfa 0,68), nešto ispod granične vrednosti od 0,7 (npr. Bech i sar., 1997; Stage i sar., 2003) koja se u literaturi najčešće navodi kao prihvatljiv nivo pouzdanosti za psihijatrijske skale. Tokom praćenja, došlo je do povećanja vrednosti interne konzistentnosti skala, tako da su na završetku studija, objedinjene vrednosti Cronbach-ovih alfa koeficijenata obe skale bile na zadovoljavajućem nivou (objedinjeno alfa: HAMD 0,81, MADRS 0,86).

U identifikovanim studijama u sistematskom pregledu literature, najčešće primenjen metod za ocenu pouzdanosti bio je intraklasni koeficijent korelacije (ICC), što je u skladu sa preporukama da za izražavanje pouzdanosti treba dati prednost ICC-u u odnosu na Pearsonov i Spearmanov koeficijent korelacije koji mogu dati njegove precenjene vrednosti (Aday i Cornelius, 2006). Kao i u

sluaju objedinjenih vrednosti alfa koeficijenata, i ovde je zapažen porast vrednosti ICC-a u vremenu za obe ispitivane skale.

Glavni rezultati sprovedenih meta-analiza pokazuju da se korelacije između instrumenta koji se koriste za ocenu težine depresivnih simptoma povećavaju tokom vremena u longitudinalnim studijama. Ovo povećanje na sebi ima i korelacije skale procene (HAMD i MADRS) i između jedne skale procene (HAMD ili MADRS) i skale za samoprocenu (BDI). Štaviše, ova meta-analiza je po prvi put otkrila povećanje koeficijenata korelacije između skala MADRS i BDI tokom vremena. Povećanje koeficijenata korelacija između tri depresivne skale, prikazano u sve tri meta-analize, je znatno; u poređenju sa prethodnim vrednostima, koeficijenti korelacije su za oko jednu trećinu veći na poslednjem ocenjivanju. Najveća promena na sebi je za koeficijent korelacije između skala HAMD i BDI, verovatno jer su koeficijenti korelacije ovih skala na početku niži nego korelacije ostala dva para instrumenata.

U meta-regresiji, svi faktori koji su mogli biti izvor heterogenosti između uključenih studija su uključeni kao potencijalni prediktori korelacija između skala. Meta-regresija je pokazala da postoje dva prediktora povećanja korelacija između skala za procenu depresije u vremenu: smanjenje ukupnog skora i povećanje varijabiliteta skorova. Pokazano je da postoji povezanost između smanjenja skora depresivnosti, tj. redukcije simptoma i poboljšanja kliničkih manifestacija depresije, i porasta korelacija između skala za procenu depresije. Ovo je u skladu sa prethodnim istraživanjima Davies i sar. (1975) da se više korelacije između skala dobijaju kod pacijenata sa blažim simptomima. Rezultati nekoliko drugih studija, takođe, sugerišu da su promene u korelacijama između skala za procenu depresije povezane sa promenama u težini depresivnih simptoma (Bailey i Coppen, 1976; Martinsen i sar., 1995; Seemüller i sar., 2012). Brown i sar. (1995) komentarišu da niske inicijalne korelacije između skala za procenu depresije mogu biti izazvane korišćenjem kriterijuma za uključivanje u studiju koji se odnose na težinu bolesti. Sayer i sar. (1993) zaključuju da su relativno slabe početne korelacije između skala HAMD i BDI uglavnom zbog sklonosti pacijenata da ocene sebe niže u poređenju sa procenom ocenjivača. Ponovljene samoprocene mogu poboljšati sposobnost pacijenata da prati svoje simptome, što dovodi do jačih korelacija sa skalama procene od strane ocenjivača.

Za razliku od koeficijenata pouzdanosti, ne postoji opšti konsenzus za vrednosti koeficijenta korelacije koje ukazuju na prihvatljivu valjanost. Neki autori sugerišu  $r=0,3-0,4$

(Muchinsky, 2006) kao prihvatljiv prag za korelacije između u skala koje mere isti konstrukt, dok drugi sugerišu  $r=0,6$  ili više (McDowell, 2006). Koeficijenti korelacije iznad 0,9 smatraju se poželjnim a koeficijenti iznad  $r=0,8$  prihvatljivim za druge autore (Safrit i Wood, 1995). Preporuke o prihvatljivim korelacijama između u skala za procenu depresije su tako e nekonzistentne. Bagby i sar. (2004) sugerišu da korelacije iznad 0,5 bi mogle da ukazuju na prihvatljivu konkurentnu valjanost. Suprotno od njega, Scogin i sar. (1988) ne smatraju da koeficijenti korelacije od 0,42 i 0,54 između u skala HAMD i BDI ukazuju na prihvatljivu konkurentnu valjanost. Rezultati iz ovog istraživanja da korelacije između u skala za procenu depresije rastu tokom vremena ukazuju na to da su neophodni različiti pragovi adekvatnih korelacija na početku i na kraju longitudinalnih studija. Na osnovu vrednosti koja se u prvu trećinu distribucije empirijskih uestalosti ekstrahovanih koeficijenata korelacije, u ovom istraživanju sugerisani su sledeći pragovi za korelacije između u skala procene od strane ocenjivača i skala samoprocene (0,4 na početku i 0,7 na kraju studije) i za korelacije između u dve skale procene od strane ocenjivača (0,65 na početku i 0,85 na kraju studije).

Ponovljena primena dijagnostičkih testova u medicini primenjuje se cilju povećanja dijagnostičkih performansi (Lau, 1989; Wang i Geisser, 2003; Zou, 2001). Osim toga, za psihijatrijske skale je od značaja ponovljena ocena dijagnostičkih performansi da bi se utvrdila njihova mera adekvatnost u uslovima kada se očekuje izlečenje ili nastupanje remisije. U ovom istraživanju pokazano je da kod obe ispitivane skale (HAMD i MADRS) dolazi do povećanja dijagnostičke efektivnosti (dijagnostički odnos šansi) kao i do povećanja specifičnosti.

Faktorska valjanost je poseban tip konstruktivne valjanosti koji se odnosi na povezanost ajtema unutar skale. Rezultati faktorskih analiza, u smislu broja ekstrahovanih faktora, objašnjene varijanse i strukture faktora, razlikuju se od studije do studije. U faktorskim analizama HAMD skale ukazano je da ne postoji stabilna faktorska struktura, a broj ekstrahovanih faktora varira od dva do šest (Möller, 2014). U originalnoj faktorskoj strukturi HAMD skale, opisanoj od strane Hamiltona, opisana su tri faktora: opšti faktor depresivne bolesti, bipolarni sa simptomima anksioznosti i agitacije (Hamilton, 1967, 1960). Prethodna istraživanja ukazuju da iako MADRS skala nije jednodimenzionalna skala, njen prvi faktor uključuje više ajtema nego što je to slučaj sa HAMD-om. MADRS skala sadrži manje somatskih ajtema u odnosu na HAMD, i ima faktorsku strukturu koja je bliža merenju aspekata konstrukta depresije kao što su disfonija i anhedonija. U faktorskim analizama MADRS skale dimenzije se mogu klasifikovati pod nazivima tužne/pesimističke misli,

unutrašnje tenzije, nesposobnost ose anja i redukovan apetit (Möller, 2014). Broj ekstrahovanih faktora na ponovljenim merenjima HAMD skale se ne menja. Ovo ukazuje, da i pored pove anja interne konzistentnosti u vremenu, pove anja korelacije izme u ajtema i objašnjene varijanse u faktorskim analizama, broj faktora HAMD skale pokazuje osobine vremenske invarijantnosti, i sli nost faktorske strukture na prvom i ponovljenim merenjima, odnosno da je HAMD skala multidimenzionalan instrument koji meri više od jednog konstrukta. U faktorskim analizama MADRS skale smanjenje broja faktora na drugom merenju je na granici statisti ke zna ajnosti. U studiji Möller i Schnitker (2007) ukazano je da smanjenje broja faktora MADS na drugom merenju verovatno nastaje zbog promene skorova na MADRS i smanjenje težine depresije, kao i pove anja sposobnosti ocenjiva a da bolje procenjuju depresivnost.

#### **D) Objavljeni radovi koji ine deo doktorske disertacije**

1. Bukumiric Z, Starcevic V, Stanisavljevic D, Marinkovic J, Milic N, Djukic-Dejanovic S, Janjic V, Corac A, Ilic A, Kostic M, Nikolic I, Trajkovic G. Meta-analysis of the changes in correlations between depression instruments used in longitudinal studies. *J Affect Disord.* 2016 Jan 15;190:733-43.

#### **E) Zaklju ak (obrazloženje nau nog doprinosa)**

Doktorska disertacija „SISTEMATSKI PREGLED SA META-ANALIZOM POUZDANOSTI I VALJANOSTI PSIHIJATRIJSKIH SKALA U LONGITUDINALNIM STUDIJAMA” dr Zorana M. Bukumiri a predstavlja originalni nau ni doprinos u proceni promene ocena pouzdanosti i valjanosti psihijatrijskih skala saopštenih u longitudinalnim studijama. Adekvatnom primenom meta-analiti kog metoda kandidat je postigao postavljeni istraživa ki cilj i dokazao, da u longitudinalnim studijama tokom vremena dolazi do porasta pouzdanosti i konkuretne valjanosti ispitivanih skala. Originalan nau ni doprinos sastoji se u: (1) analizi promene merne adekvatnosti primenjenih mernih instrumenata u vremenu, (2) primeni metoda robusne ocene varijanse u analizi promena pouzdanosti i valjanosti, (3) meta-analiti koj oceni promene test-retest pouzdanosti i (4) date su preporuke za pragove prihvatljivih vrednosti alfa koeficijenata i koeficijenata korelacije na prvoj i poslednjoj proceni u longitudinalnim studijama. Doktorska disertacija je ura ena prema svim principima nau nog istraživanja. Ciljevi su precizno definisani, nau ni pristup je originalan i pažljivo

izabran, a metodologija rada je savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajuće i zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veće u Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Zorana M. Bukumirića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 15.03.2016. godine.

Mentor:

Članovi Komisije:

---

Prof. dr Goran Trajković

---

Doc. dr Dejana Stanisavljević

---

Doc. dr Nataša Milić

---

Prof. dr Slavica Čukić Dejanović