Povezanost trombocitnog serotonina i svojstava trombocita s kliničkom slikom i liječenjem depresivnog poremećaja

Kostanjšak, Lidija

Doctoral thesis / Disertacija

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:127:533055

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

University of Zagreb School of Dental Medicine Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Lidija Kostanjšak

POVEZANOST TROMBOCITNOG SEROTONINA I SVOJSTAVA TROMBOCITA S KLINIČKOM SLIKOM I LIJEČENJEM DEPRESIVNOG POREMEĆAJA

DOKTORSKI RAD

Mentor: Doc. dr. sc. Dalibor Karlović

Zagreb, 2015.



FACULTY OF DENTAL MEDICINE

Lidija Kostanjšak

CORRELATION BETWEEN THE PLATELET SEROTONIN AND PROPERTIES OF PLATELETS AND THE CLINICAL PICTURE OF A DEPRESSIVE DISORDER

DOCTORAL THESIS

Supervisor: Assist. profesor Dalibor Karlović, MD, PhD

Zagreb, 2015.

Informacije o mentoru doktorskog rada

Dalibor Karlović rođen je 1973. Godine u Zadru. Medicinski fakultet završio je 1998. godine na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Specijalist je psihijatrije od 2004. godine a subspecijalist biologijske psihijatrije od 2009. godine. Predstojnik je Klinike za psihijatriju, KBC „Sestre milosrdnice“. Doktorirao je 2004. godine. Od 2013. godine je u zvanju znanstvenog savjetnika. U zvanje docenta izabran je 2009. godine a u zvanje izvanrednog profesora izabran je 2012. godine. Kao izvanredni profesor radi na Odjelu za psihologiju Hrvatskog katoličkog sveučilišta (za predmete Psihopatologija i Neurokemija ponašanja s psihofarmakologijom) na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu kao docent (za predmet Psihijatrija), na Odjelu za psihologiju Sveučilišta u Zadru (za predmet Psihopatologija). Na farmaceutsko-biokemijskom fakultetu i Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu nositelj je kolegija na doktorskom studiju (Genetika psihijatrijskih poremećaja i Psihostomatologija).

Voditelj je više multinacionalnih i multicentričnih psihofarmakoloških istraživanja novih potencijalnih psihofarmaka, voditelj je više znanstvenih projekata koje financira MZOŠ (iz područja biologijske psihijatrije). Član je uredništva časopisa Biochemia medica i Klinička psihologija, glavni je urednika časopisa Alcoholism, te urednik časopisa Acta clinica croatica. Recenzent je za brojne znanstvene časopise (Psychiatry research, Psychoneuroendocrinology, Progress in biological psychiatry, Journal of affective disorders itd.). Bio je mentor na više diplomskih radova, na 2 magisterija znanosti i 6 doktorata, trenutno je još mentor za 4 doktorata u izradi. Član je ispitnih komisija Ministarstva zdravlja za specijalističke ispite iz psihijatrije i subspecijalističke ispite iz biologijske psihijatrije. Član je Američkog psihijatrijskog udruženja (APA), Europskog društva za konzultativnu psihijatriju psihosomatsku medicinu (EACLPPM), Hrvatskog liječničkog društva, Hrvatskog društva za biologijsku psihijatriju. Objavio je više od 200 referenci: više od 100 znanstvenih radova u indeksiranim časopisima, oko 100 kongresnih priopćenja, oko 15-tak knjiga ili poglavlja u knjigama. Dobitnik je nagrade Hrvatskog psihijatrijskog društva za znanstveni rad 2006. godine. Govori i piše engleski, talijanski i španjolski jezik.

Zahvaljujem mentoru doc dr. sc. Daliboru Karloviću na poticaju, podršci, strpljenju i znanju koje je utkao u izradu ovog rada.

Zahvaljujem Barbari koja je u svakom trenutku bila spremna rješavati moje informatičke dileme.

Velimirova bezrezervna podrška i tolerancija, Tarin, Vitin i Ervinov mladenački elan koji me razvedravao i podizao kada je bilo teško, bili su presudni u izradi i dovršetku ovog rada.

Ovaj rad posvećujem svojim roditeljima.

SAŽETAK

Depresija spada u najučestalije psihijatrijske poremećaje. Brojna istraživanja usmjerena su na pronalaženje bioloških markera depresije koji bi pomogli u upotpunjavanju dijagnoze za koju je i dalje klinički pregled bolesnika najvažniji. Ciljevi ovog istraživanja bili su odrediti i usporediti koncentraciju trombocitnog serotonina, broj trombocita i trombocitne pokazatelje u zdravih i depresivnih ispitanika, ispitati njihovu povezanost s kliničkom slikom depresije, te ispitati postoji li promjena koncentracije trombocitnog serotonina i pokazatelja trombocitnih svojstava tijekom terapije serotoninergičkim antidepresivima. Istraživanje je provedeno na 60 depresivnih bolesnika i 63 zdrava ispitanika oba spola, dobi od 18-55 godina. Za dijagnosticiranje depresije primijenjeni su upitnici: MINI, CGI, HAM-D, HAM-A. Biokemijske analize krvi izvršene su u Kliničkom zavodu za kemiju Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“. Zaključili smo da koncentracija serotonina i trombocitni pokazatelji nisu različiti u depresivnih ispitanika i kontrolne grupe. Nakon terapije serotoninergičkim antidepresivima kod depresivnih bolesnika utvrdili smo smanjenje srednje vrijednosti volumena trombocita u punoj krvi, te sniženje koncentracije trombocitnog serotonina. Utvrdili smo da postoji povezanost između koncentracije trombocitnog serotonina i serotonina u punoj krvi s dijagnostičkim obilježjima prisutnosti ili neprisutnosti depresije. Kroz naše istraživanje utvrdili smo da je dijagnostička točnost koncentracije serotonina u trombocitima zadovoljavajuća s obzirom na visoku osjetljivost pretrage, te smo utvrdili dobru prediktivnu vrijednost navedenog parametra. Utvrdili smo važnost prepoznavanja depresije kod bolesnika s kardiovaskularnim bolestima, s obzirom da liječenje serotoninergičkim antidepresivima utječe na sniženje srednje vrijednosti volumena trombocita u punoj krvi i na sniženje koncentracije serotonina u trombocitima, a što smanjuje mogućnost komplikacija bolesti i poboljšava tijek oporavka tih bolesnika.

SUMMARY

Mood disorders are among the most common "major" psychiatric disorders. One of the more prominent among them is depression, the 4th leading health problem in the world accounting for 4.5% of the global burden of disease. A high level of importance is attributed to depression since it has a serious impact on the ability to work as well as on personal, family and social performance. Moreover, patients suffering from depression are also distinguished by a significant risk of suicide. Although clinical examination of patients is still the most important activity in diagnosing depression, numerous studies have focused on finding biological markers of depression that would assist in completing the diagnosis. The objectives of this study were to determine and compare the level of serotonin in platelets, the platelet count and the platelet parameters in healthy subjects and in patients with a depressive disorder, and then investigate the correlation between the level of platelet serotonin and platelet indicators and the clinical picture of a depressive disorder, as well as determine whether the platelet serotonin level and indicators of platelet properties changed during the therapy with serotonergic antidepressants in patients with a depressive disorder. The study involved 60 patients suffering from depression and 63 healthy subjects of both sexes, aged 18 to 55. To diagnose depression, we used the following questionnaires: MINI, CGI, HAM-D, HAM-A. The biochemical analysis of blood needed for this study was performed in the Department of Chemistry of the University Hospital Center "Sestre Milosrdnice". The research showed that the level of platelet serotonin and serotonin in whole blood and the platelet indicators did not differ between the patients suffering from depression and the control group. After an eight-week long treatment with serotonergic antidepressants, the patients suffering from depression recorded a reduction in the mean platelet volume in whole blood and a decrease in the platelet serotonin level. We also established correlation between platelet serotonin levels and levels of serotonin in whole blood and the diagnostic features indicating presence or absence of depression. On the basis of our study, we determined that the diagnostic accuracy of the level of serotonin in platelets was satisfactory given the high sensitivity of the test, as well as the positive predictive value of the relevant parameter used. We also found that it was highly important to recognize depression in patients with cardiovascular diseases, especially coronary heart diseases, because therapy with serotonergic antidepressants has an effect on the mean platelet volume in whole blood and the level of serotonin in platelets, and both of these parameters are factors in the process of platelet activation. By reducing both values, therapy with serotonergic antidepressants reduces possible complications and improves the course of recovery of these patients.

Ključne riječi:
depresija, serotonin, trombociti, trombocitni pokazatelji

SADRŽAJ

1. UVOD 2
1.1. POVIJESNI RAZVOJ SHVAĆANJA DEPRESIVNOG POREMEĆAJA 2
1.2. EPIDEMILOGIJA DEPRESIVNOG POREMEĆAJA 3
1.3. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI DEPRESIVNOG POREMEĆAJA 4
1.3.1. Klinička slika depresivnog poremećaja 4
1.3.2. Dijagnoza i dijagnostički kriteriji depresivnog poremećaja 7
1.3.3. Diferencijalna dijagnoza 12
1.4. ETIOPATOGENEZA DEPRESIVNOG POREMEĆAJA 13
1.4.1. Psihosocijalne teorije depresije 14
1.4.2. Biološki čimbenici depresije 15
1.5. NEUROTRANSMITERI U DEPRESIVNOM POREMEĆAJU 18
1.5.1. Serotonin 19
1.5.2. Dopamin 21
1.5.3. Noradrenalin 21
1.6. SEROTONIN I PSIHIJATRIJSKI POREMEĆAJI 22
1.6.1. Serotonin u trombocitima 23
1.7. MODEL TROMBOCITNOG SEROTONINA U NEUROBIOLOGIJI 29
1.8. DOSADAŠNJE STUDIJE 29
2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA 39
2.1. CILJEVI ISTRAŽIVANJA 39
2.2. HIPOTEZE 39
3. MATERIJALI I METODE 41
3.1. ISPITANICI 41
3.2. DIJAGNOSTIČKI INSTRUMENTI 41
3.3. LABORATORIJSKE METODE 42

3.3.1. Određivanje broja trombocita i MPV-a 42
3.3.2. Određivanje Pct 44
3.3.3. Određivanje PDW 44
3.4. ODREĐIVANJE TROMBOCITNOG SEROTONINA 44
3.4.1. Priprema plazme bogate trombocitima (PRP) 44
3.4.2. Postupak suspendiranja trombocita 44
3.4.3. Određivanje koncentracije serotonina u trombocitima enzimoimunoanalizom (engl. enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA). 44
3.4.4. Izračunavanje koncentracije serotonina u trombocitima 46
3.4.5. Postupak kratke evaluacije analitičkog sustava i metode ELISA 46
3.5. STATISTIČKE METODE 46
4. REZULTATI 48
4.1. Sociodemografske i kliničke karakteristike ispitanika 48
4.2. Ispitivanje dijagnostičke točnosti koncentracije serotonina u trombocitima i serotonina po ml krvi 55
4.3. Povezanost koncentracije serotonina u trombocitima s rezultatima na HAM-D i HAM-A 57
4.4. Povezanost koncentracije serotonina u ml krvi s rezultatima na HAM-D i HAM-A 57
5. RASPRAVA 60
6. ZAKLJUČAK 75
7. LITERATURA 77
8. ŽIVOTOPIS 93

POPIS OZNAKA I SKRAĆENICA

MKB-10 - Međunarodna klasifikacija bolesti, 10-a revizija

WHO - Svjetska zdravstvena organizacija *(engl. World Health Organization)*

DSM-IV - Dijagnostički *i* statistički priručnik za duševne poremećaje - IV. revizija *(engl. Diagnostic and statistic manual, 4 th edition)*

APA - Američko psihijatrijski udruženje *(engl. American psychiatric association)*

HIV - virus humane imunodeficijencije *(engl. Human immunodeficiency virus)*

SPECT - jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija (*engl. Single-photon emission computed tomography)*

BDNF -neurotrofni moždani faktor (engl. *Brain-derived neurotrophic factor)*

CT – kompjuterizirana tomografija *(engl. Computed tomography)*

MR - magnetna rezonanca

PET - pozitronska emisijska tomografija

ACTH - adrenokortikotropni hormon *(engl. Adrenocorticotropic hormone)*

CRH - kortikotropin oslobađajući hormon *(engl. Corticotropin-releasing hormone)*

IL2 – interleukin 2

TNF - faktor nekroze tumora *(engl. Tumor necrosis factors)*

INF £ - interferon alfa

BAP – bipolarni afektivni poremećaj

5-HIAA - 5-hidroksiindoloctena kiselina (*engl. 5-hydroxyindoleacetic acid)*

HVA - homovalična kiselin *(engl. homovalic acid*)

MHPG - 3-metoksi-4- hidroksifenilglikol *(engl. 3-methoxy*-4-*hydroxyphenylglycol)*

CŽS – centralni živčani sustav

5-HT- 5-hidroksitriptamin, serotonin

5HIAA -5- hidroksiindol- octena kiselina *(engl. 5-hydroxyindoleacetic acid)*

DOPA – dihidroksifenilalanin *(engl. Dihydroxyphenylalanine)*

MAO - monoaminooksidaza

COMT - katehol-O- metil- transferaza *(engl. Catechol-O-methyltransferase)*

SIPPS – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

ATP – adenozin 3 fosfat *(engl. Adenozin-3-phosphate)*

PLT – broj trombocita

MPV – srednji volumen trombocita *(engl. Mean platelet volume)*

PTC – trombokrit *(engl. Trombocrit)*

PDW - širina raspodjele trombocita po volumenu *(engl. Platelet Distribution Width)*

K3EDTA - etilendiamintetraoctena kiselina(*engl. Potassium ethylenediaminetetraacetic acid)*

PRP - plazma bogata trombocitima *(engl. Platelet-rich plasma)*

MADRS - Montgomery–Åsberg skala za depresiju *(engl. Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale)*

TCA - triciklički antidepresivi

NRI- blokatori ponove pohrane noradrenalina

SNRI - selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

NDRI- inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i *dopamina (engl. Noradrenalin and dopamin reuptake inhibitor)*

DRI – inhibitor ponovne pohrane dopamina (*engl. Dopamine reuptake inhibitor)*

NASSA - blokatori specifičnih noradrenergičkih i serotoninskih receptora *(engl. Noradrenergic and specific serotonergic antidepressants*

SRI – inhibitor ponovne pohrane serotonina *(engl. Serotonin reuptake inhibitor*)

CYP – citokrom *(engl.Cytochrome)*

MT1 i MT2 – melatoninski receptori

MINI upitnik - Kratki međunarodni neuropsihijatrijski upitnik *(engl. Mini International Neuropsychiatric Inventor)*

HAM-D - Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju *(engl. Hamilton rating scale for depression)*

HAM-A - Hamiltonovu ocjensku ljestvicu za anksioznost *(engl. Hamilton Rating Scale for Anxiety)*

CGI - Ocjenska ljestvica općeg kliničkog učinka *(engl. Clinical Global Impression)*

WBC - broj leukocita *(engl. White blood cell count)*

RBC - broj eritrocita *(engl. Red blood cells count)*

HGB - hemoglobin

RTC - broj retikulocita *(engl. Reticulocytes count)*

NRBC - broj eritroblasta *(engl. Nucleated red blood cells count)*

MRV – prosječni volumen retikulocita *(engl. Mean reticulocyte volume)*

MCV- prosječni volumen eritrocita *(engl. Mean Cell Volume)*

HCT – hematokrit *(engl. Haematocrit)*

MCH – prosječn masa hemoglobina po eritrocitu *(engl. Mean cell hemoglobin)*

MCHC – prosječna koncentracija hemoglobina u jednoj litri obujma eritrocita (*engl. Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration*

RDW - raspodjela eritrocita po volumenu *(eng. Red blood cell Distribution Width)*

PDW - raspodjela trombocita po volumenu *(engl. Platelet distribution width)*

IRF - udio nezrelih retikulocita (engl.*Immature reticulocyte fraction*)

VCS tehnologija - *engl. cell Volume, Conductivity, light Scatter*

PRP – plazma bogara trombocitima (*engl. Platelet rich plasma)*

ELISA - enzimomunoanaliza *(engl. Enzyme-linked immunosorbent assay)*

TMB – tetrametilbenzidin

ECCLS – Europski odbor za kliničke laboratorijske standarde *(engl. European Committee for Clinical Laboratory Standards*

HPLC - visokotlačna tekućinska kromatografija *(engl. High-performance liquid chromatography*

ROC – ROC krivulja *(engl. Receiver Operating Characteristic Curve)*

SPSS - programski paket namijenjen statističkoj analizi podataka *(engl. Statistical Package for Social Studies)*

EMA – Europska agencija za lijekove *(engl. Europien medicines agency)*

1. UVOD

1. UVOD

1.1. POVIJESNI RAZVOJ SHVAĆANJA DEPRESIVNOG POREMEĆAJA

Povijesni razvoj psihijatrije u širem smislu datira od samih početaka razvoja ljudskog društva. U početku su se psihički poremećaju razmatrali kroz prizmu djelovanja dobrih i zlih duhova koji ulaze u ljudsko tijelo.[1] U biblijskim pričama i mezopotamijskim spisima pronalazimo opis nekih simptoma depresije.[2] U antičkoj Grčkoj smatralo se da je duša materijalne prirode kao i tijelo te da je svaka bolest zapravo bolest cijelog tijela, a ne jednog organa. Hipokrat je dao prvu klasifikaciju duševnih poremećaja među kojima uz maniju i demenciju, spominje melankoliju. Nastanak bolesti opisuje kroz neravnotežu četiri tjelesne tekućine, a za melankoliju smatra da nastaje zbog suviška «crne žuči» te se tu pronalazi porijeklo riječi melankolija (grč. mélas + cholé). 1602. g. u nautičkom priručniku «Nautica mediterranea» Bartolomeo Crescenzio pisao je da morlački robovi na galijama umiru od melankolije.[3] 1638. g. engleski svećenik Robert Burton koji je i sam bolovao od depresije, u svom djelu „Anatomy of melancholy“ najdetaljnije do tada opisao melankoliju kroz prizmu psiholoških i socijalnih uzroka. 1665. g. Richard Baker u djelu «Chronicle» uvodi termin depresija. Srednji vijek se smatra mračnim dobom za duševne bolesnike jer se, između ostalog, melankolija tumačena kao grijeh i smatralo se da uljenjuje redovnike.[2] Duševni bolesnici se kažnjavaju, zatvaraju i nose okove. Francuski liječnik Phillipe Pinel koji je živio na prijelazu iz 18.-19. stoljeće smatra se ocem suvremene psihijatrije jer prema psihijatrijskim bolestima i poremećajima uvodi stručan i znanstveni pristup te tada započinje i humaniji odnos prema psihijatrijskim bolesnicima koji je tijekom srednjeg vijeka bio izuzetno nehuman. Do kraja 19. stoljeća opisi depresije isprepletali su se s opisima drugih psihičkih bolesti, a tada je njemački psihijatar Emil Kraepelin, promatrajući bolesnike, simptome i razvoj bolesti napravio klasifikaciju psihičkih bolesti i poremećaja koja se u svojoj osnovi zadržala do današnjih vremena.[4] Depresiju je opisao u okviru manično depresivne psihoze, a također opisao je tip depresije koji počinje kod žena nakon menopauze, te involutivnu depresiju. Kurt Schneider opisuje razliku između «reaktivne» endogene» depresije. Doprinos opisu i klasifikaciji depresije dao je početkom 20. stoljeća i švicarski psihijatar Eugen Bleuler koji u svojim opisima konačno izjednačava termin depresije i melankolije te razgraničava manično depresivnu psihozu od ostalih psihoza i afektivnih poremećaja. 20. stoljeće donosi napredak u razumijevanju nastanka duševnih bolesti i poremećaja iako egzaktnih i jasno definiranih odgovora u vezi nastavka

psihičkih bolesti još uvijek nema. 20. stoljeće je stoljeće ogromnog napretka u liječenju simptoma psihičkih bolesti i poremećaja i slobodno se može nazvati erom psihofarmakologije. Daljnji napredak psihijatrije očekuje se poglavito na području pronalaženja etiopatoloških uzroka psihičkih bolesti što će voditi i razvoju još boljeg farmakološkog i inog tretmana i liječenja.

1.2. EPIDEMILOGIJA DEPRESIVNOG POREMEĆAJA

Poremećaji raspoloženja među najučestalijim su "velikim" psihijatrijskim poremećajima. Broj osoba s depresivnim poremećajima raste kontinuirano od početka 20. stoljeća u svim industrijaliziranim zemljama svijeta. Depresivni se poremećaji mogu javiti u širokom dobnom rasponu od dječje dobi pa do duboke starosti, no ipak zadnjih desetljeća se dob nastupa depresije pomiče prema mlađim dobnim skupinama. Danas je depresija na 4. mjestu vodećih svjetskih zdravstvenih problema s udjelom od 4,5% u globalnom teretu bolesti. U razvijenim zemljama svijeta vjerojatno je i na jednom od prva tri mjesta.[5] Depresiji se veliki značaj pridaje i zbog toga što često ima ozbiljne posljedice na radnu sposobnost, osobnu, obiteljsku i socijalnu funkcionalnost, ali ono što se ipak izdvaja je značajan suicidalni rizik koji depresivni bolesnici imaju. Učestalost depresivnih poremećaja u općoj populaciji je 3,6-6,8%. Prevalencija velikog depresivnog poremećaja varira od 2-10%, no u zapadnim zemljama iznosi čak oko 15 %. a doživotni rizik obolijevanja je od 27-37%. Jedan od sedam ljudi tijekom svog života doživi depresivnu epizodu. Depresija je vodeći uzrok radne nesposobnosti u svijetu.[(6)] Žene češće obolijevaju od depresije pa omjer oboljelih žena prema muškarcima iznosi 1.5:1 do 2:1.[(7,8,9)] Razlog možda leži u povezanosti promjene raspoloženja s menstrualnim ciklusom, moguće da su u pitanju hormonalne razlike, psihosocijalni stresori koji su u žena još uvijek izraženiji nego u muškaraca (više životnih uloga). Istraživanja koja su provedena prije 20-ak godina upućivala su da je najviša prevalencija u srednjoj do starijoj životnoj dobi (50-64 godine), no novija istraživanja upućuju na sve mlađu životnu dob.[10,11,12] i upućuju da je danas najčešća životna dob u kojoj se depresija javlja od 24.-35. godine, s vrhuncem oko 27 godine. 40% depresivnih osoba prvu je depresivnu epizodu imalo prije 20-e godine, 50% je prvu epizodu imalo u dobi od 20- 50-e godine, a 10 % u dobi nakon 50-e godine života**.** [13]

Depresija je često neprepoznati poremećaj i visok je postotak neliječenih i neprimjereno liječenih ljudi tako da je stvaran broj bolesnika s depresijom zapravo nepoznat. Problem predstavlja neprepoznavanje simptoma depresije pravovremeno čak i od strane liječnika opće

medicine koji se više i češće bave tjelesnim tegobama i tjelesnim stanjima što je kod depresivnog bolesnika u većem postotku i narušeno. Uvidjelo se da ako se depresija i prepozna, često se neadekvatno liječi, a ako liječenje u općoj medicini i započne, izražena je sklonost subdoziranju antidepresivne terapije.

Depresija destabilizira čovjeka na mnogim životnim područjima. Dolazi do zakazivanja na osobnom, socijalnom, radnom, obiteljskom planu. Depresivni bolesnici imaju 1.8 puta veći rizik obolijevanja od drugih bolesti u godini po postavljanju dijagnoze. Depresija je čest pratilac različitih tjelesnih bolesti, javlja se u 20-45% kod malignih bolesti, 26-34% kod cerebrovaskularnih bolesti, 33-35% kod kronične boli, 15-33% kod infarkta miokarda i 40% kod Parkinsonove bolesti. Depresivni bolesnici imaju dva puta veću stopu mortaliteta od opće populacije iz razloga učestalijeg suicida (direktan razlog), a zatim i učestalijeg pobolijevanja od drugih bolesti i stanja (indirektan razlog).[14] Gotovo 75% depresivnih bolesnika pomišlja na suicid, a 15-20% završava svoj život počinjenjem suicida. Neka istraživanja upućuju na to da su 2/3 osoba koje počinile suicid bile klinički depresivne i njihovo stanje je zahtijevalo liječenje.[7,8] Posebno zabrinjava visoka stopa suicida mladih.

1.3. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI DEPRESIVNOG POREMEĆAJA

1.3.1. Klinička slika depresivnog poremećaja

Depresija spada u skupinu poremećaja raspoloženja (afektivni poremećaj). Raspoloženje je unutarnje i trajno emocionalno stanje koje određuje na koji način će osoba percipirati sebe i svijet oko sebe. Naš ukupni duševni život, voljno nagonski dinamizmi, kognitivno mnestičke funkcije, pažnja i psihomotorika određeni su našim raspoloženjem. Za razliku od raspoloženja, afekt predstavlja naše aktualno emocionalno stanje koje može biti vrlo kratkotrajno, a prezentira se mimikom lica, tonom glasa, gestikulacijom, držanjem tijela. Naše raspoloženje svakodnevno oscilira i u tim oscilacijama dakako da su moguća stanja tuge, tjeskobe, žalosti, zabrinutosti, ali to se održava u granicama kraćih vremenskih perioda i osoba takva raspoloženja može sama kontrolirati te ona spontano prolaze i ne onesposobljavaju osobu ni u kojem dijelu njezinog općeg funkcioniranja. U dijagnostici depresije važno je razlikovati takva kratkotrajnija snižena raspoloženja od kliničke slike depresije, a primarno u tome je odrediti težinu simptoma („otklon od uobičajenog raspoloženja“), vrijeme trajanja i brojnost simptoma te razinu oštećenja općeg

funkcioniranja. Klinička slika može se kretati od blažih oblika u kojima je dostatna kratkotrajna suportivna psihoterapija do teških oblika koji zahtijevaju bolničko liječenje uz kombinaciju farmakološkog, psihoterapijskog i psihosocijalnog tretmana. Ako izdvojimo iz kruga depresivnog poremećaja depresivnu epizodu možemo uvidjeti da je prati promijenjeno raspoloženje koje je u osnovi sniženo. Tegobe koje bolesnik kao prve najčešće iznosi su nervoza, napetost, tjeskoba, uznemirenost, a tek kada dobijemo uvid u njegov misaoni sadržaj vidimo je da bezvoljan, nezainteresiran, pretjerano zabrinut, nesiguran, nemotiviran. Opisujući svoje raspoloženje bolesnici koriste izraze kao loše, nesretno, utučeno, bespomoćno, tjeskobno, a jedan dio njih navodi teškoće u emocionalnom doživljavanju svoje okoline i osjećaj praznine.[15] Bolesnici gube interes za stvari koje su ih ranije veselile i u njima ne mogu niti približno uživati kao prije, udaljuju se emocionalno od svojih bližnjih što vrlo često potencira osjećaj krivnje i grižnje savjesti. Bolesnici često osjećaju krivnju i odgovornost za određene događaje iz prošlosti i sadašnjosti, uplašeni su za budućnost na koju često gledaju posve pesimistički. Za depresivne bolesnike je često da su skloni iskrivljavanju sjećanja u smislu da događaje iz prošlosti interpretiraju kroz prizmu aktualnog depresivnog raspoloženja što kod njih pojačava tjeskobu, osjećaj beznađa, manje vrijednosti, snižava im ionako nisko samopoštovanje.[16] Uznemirenost i agitacija često prate depresivno raspoloženje. Viđamo bolesnike koji ne mogu mirno sjediti, plaču, očajavaju, u izrazitoj su tenziji i tada govorimo o agitiranoj depresiji. O inhibiranoj depresiji govorimo kada je bolesnik usporen, snužden, reducirane motorike čak do stupora tj. katatonog stanja. U stanjima klinički značajnih simptoma depresije i vanjski izgled bolesnika se uklapa u kliničku sliku: lice im je opušteno, apatično, tužno, spušteni su usni kutovi, a tipični znak su bore na čelu u obliku grčkog slova omega.[15,16] Znaju biti neuredni i zapušteni s obzirom na nivo osobne brige, njege i higijene koja im je inače uobičajena. Depresivni bolesnici gube interes za svoje uobičajene svakodnevne aktivnosti, socijalni interesi i interakcije postaju skučene, gube osjećaj zadovoljstva koji vrlo često zahvaća gubitak seksualne želje i interesa. Poremećaji spavanja su prisutni u većine bolesnika. Spavaju nemirno, javljaju se smetnje usnivanja, prosnivanja te je uobičajeno ranojutarnje buđenje (tipično oko 3-4 h izjutra). Javlja se slabljenje apetita uz gubitak na tjelesnoj težini. U bolesnika s atipičnim simptomima depresije javlja se hipersomnija tj. pretjerana potreba za spavanjem. Depresivni bolesnici imaju teškoća u donošenju odluka, čak i najmanje zahtjevne, uobičajene i svakodnevne odluke (što odjenuti, što jesti, krenuti u dućan ili ne i sl.) čine ih frustriranima. Odgovori na postavljena pitanja depresivnom bolesniku često su «ne znam» upravo zbog navedenih tegoba odlučivanja, pa i na bazičnom

nivou. Smetnje koncentracije i zaboravljivost za svježe događaje česti su simptomi depresivnosti. U težim kliničkim slikama tegobe kognitivno mnestičkog funkcioniranja mogu ići do nivoa retardacije tj. pseudodemnecije.[17,18,19] Vitalni dinamizmi su sniženi, a kao najvažniji simptom u tom području pojavljuje se suicidalnost. Najveća pažnja pri pregledu bolesnika mora se usmjeriti upravo na procjenu suicidalnosti: postoje li suicidalna promišljanja, koja je mogućnost njihove kontrole, je li zadržana kritičnost i distanca prema suicidalnim promišljanjima; postoje li razrađeni ili neodređeni planovi, pripreme; je li je već bilo pokušaja suicida). Kliničar treba biti vrlo vješt u vođenju intervjua s bolesnikom kako bi dobio što detaljnije informacije o nivou suicidalnosti. Niz tjelesnih simptoma (bez odgovarajućeg organskog porijekla) može pratiti, a ponekad i maskirati sliku depresije (maskirana depresija), a prevladavaju glavobolja, bolovi mišićno koštanog sustava, tegobe vezane uz kardiovaskularni sustav (pritisak u prsima, palpitacije), gastrointestinalni sustav (bolovi u trbuhu), neodređeni simptomi („knedla u grlu“, „kamen u želucu“, „pritisak u glavi“), te vrlo često depresivni bolesnici u ambulantu dolaze nakon detaljne tjelesne obrade kojom nije nađeno razloga njihovih tegoba. Psihosomatske tegobe u okviru depresije češće su kod starije populacije. Depresivno raspoloženje može pogoršati opće stanje u okviru postojeću tjelesne bolesti, te može ometati tijek liječenja i oporavka. Postpartalna depresija javlja seu puerperiju i svakako treba na nju misliti u kliničkom radu. Važan je kriminogeni faktor u izvršenju čedomorstva, ali i značajan je suicidalni rizik za bolesnicu. Manifestira se raznolikom simptomatologijom među kojima su najčešći anksioznost, tjeskoba, afektivna labilnost.[15] Moguća je pojava pretjeranog i predimenzioniranog straha za dijete, ali i osjećaj nezainteresiranosti i nemogućnosti emocionalnog doživljavanja novorođenog djeteta.

Pod pojmom atipične depresije smatramo kliničku sliku depresije obilježenu hipersomnijom tj. povećanom potrebom za spavanjem, pojačanim apetitom, naglašenijim depresivnim raspoloženjem navečer. Bolesnici s atipičnom depresijom reagiraju na ugodne podražaje iz svoje okoline. Atipične depresije su češće su u jesen i u zimsko doba i nazivano ih sezonskim depresivnim epizodama. Za razliku od atipične depresije, pod pojmom melankolije podrazumijevamo depresivne simptome među kojima je najuočljivija anhedonija kod koje postoji gubitak interesa za gotovo sve aktivnosti i bolesnik na pozitivne poticaje iz okoline (one koji su ga ranije veselili) ne odgovara ni kratkotrajnim poboljšanjem raspoloženja. Prisutan je gubitak apetita, pad na tjelesnoj težini, ranojutarnje buđenje, psihomotorna usporenost ili agitacija.[15,20] O psihotičnoj depresiji govorimo kada kod bolesnika depresivne ideje (one koje su sukladne raspoloženju) dosegnu razinu

sumanutosti. Najčešće su to ideje krivnje, propasti, prijeteće katastrofe, neizbježne nesreće članova obitelji, izrazite ideje krivnje i osobnog utjecaja na propast i sl. Osim sumanutih ideja, mogu se javiti raspoloženju sukladne obmane osjetila. Najčešće se radi o slušnim halucinacijama,sadržaja obično propasti i krivnje. I sam pacijent, uz liječnika početkom liječenja, nastoji dokučiti zašto je depresivan. Često se čuje od pacijenta: "Sve mi je u životu dobro, nemam nekih problema, jednostavno ne znam što mi je". Danas još nije definiran odgovor na pitanje zašto i kako nastaje depresija. Stresan događaj, ma kakav on bio, neće kod svake osobe dovesti do depresivnog raspoloženja i pitanje koje traži racionalan, egzaktan odgovor, ostaje još uvijek neodgovoreno. Ipak s velikom sigurnošću možemo reći da je depresija rezultat interakcije bioloških, okolinskih, psihosocijalnih i razvojnih varijabli.

1.3.2. Dijagnoza i dijagnostički kriteriji depresivnog poremećaja

Današnja psihijatrija još se uvijek temelji na deskriptivnom modelu vezanom uz klinički sliku bolesti ili poremećaja, a razlog je još uvijek nedovoljno poznata etiologija i patogeneze psihičkih oboljenja u cjelini. Kroz intervju i klinički pregled bolesnika potrebno je detaljno procijeniti broj, vrstu i težinu simptoma, te procijeniti opseg uobičajenog svakodnevnog radnog, osobnog, obiteljskog i socijalnog funkcioniranja. O depresivnoj epizodi govorimo kada se depresija javlja prvi put, a simptomi koji su potrebni za dijagnosticiranje depresije trebaju trajati najmanje dva tjedna. Da bi dijagnosticirali novu depresivnu epizodu, potrebno je utvrditi da je između prethodne i nove epizode postojao razmak od dva mjeseca u kojem nisu bili prisutni simptomi depresije. Tada govorimo o ponavljajućem depresivnom poremećaju.

Dijagnoza depresije postavlja se na temelju dijagnostičkih kriterija, a danas se u psihijatrijskoj praksi koriste dvije klasifikacije bolesti:

1. Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih stanja: deseta revizija (MKB-10) International Clasification of desease, 10 th revision, ICD-10, WHO, 1993) službena klasifikacija koju koriste liječnici u svakodnevnoj kliničko praksi gotovo svuda po svijetu što svakako doprinosi standardizaciji dijagnostike i razumijevanju ma gdje se bolesnik liječio [21]
2. Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne bolesti - četvrta revizija – DSM IV (Diagnostic and Statistic manual, 4 th edition, APA 1994) – upotrebljava se u istraživanjima [22]

Kriteriji za veliku depresivnu epizodu (DSM-IV)

A. Pet ili više od sljedećih simptoma prisutni su tijekom dva tjedna i predstavljaju promjenu od ranijeg djelovanja: barem jedan od simptoma je ili (1) depresivno raspoloženje ili (2) gubitak zanimanja ili uživanja. U to nisu uključeni simptomi koji su posljedica općeg zdravstvenog stanja ili sumanutosti ili halucinacije sukladne raspoloženju.

1. Depresivno raspoloženje veći dio dana, gotovo svaki dan, što se vidi kao subjektivna žalba (npr. osjeća se tužno ili prazno) ili se vide drugi (npr. izgleda žalosno). U djece i adolescenata može biti prisutno razdražljivo raspoloženje.
2. Značajno smanjeno zanimanje ili uživanje u svim, ili gotovo svim aktivnostima veći dio dana, gotovo svaki dan, (što se navodi kao subjektivna pritužba ili to vide drugi ljudi
3. Značajan gubitak tjelesne težine bez dijete ili dobivanje na težini (npr. promjena više od 55% tjelesne težine u mjesec dana) ili smanjenje ili povećanje apetita gotovo svakog dana. U djece, gubitak se smatra nemogućnost dostizanja očekivane težine.
4. Nesanica ili hipersomnija gotovo svaki dan.
5. Psihomotorička agitacija ili retardacija gotovo svaki dan(što vide drugi, a ne samo subjektivni osjećaj nemira ili usporenosti).
6. Umor ili gubitak energije gotovo svakog dana.
7. Osjećaj bezvrijednosti ili velike neodgovarajuće krivnje (koja može biti sumanuta gotovo svakog dana (ne samo samoponižavanje ili krivnja zbog bolesti).
8. Smanjena sposobnost mišljenja ili koncentriranja, ili neodlučnost, gotovo svaki dan (bilo kao subjektivni osjećaj ili vidljivo od strane drugih).
9. Ponavljajuća razmišljanja o smrti (ne samo strah od smrti), ponavljajuće samoubilačke ideje bez specifičnog plana, ili pokušaj samoubojstva ili specifičan plan za izvršenje samoubojstva.

B. Simptomi ne zadovoljavaju kriterije za Miješanu epizodu bipolarnog poremećaja

C. Simptomi uzrokuju klinički značajne smetnje ili oštećenja u socijalnom, radnom ili drugom važnom području djelovanja.

D. Simptomi ne nastaju kao neposredni fiziološki učinak psihoaktivne tvari (npr. zlouporaba droga ili lijekova) ili općeg zdravstvenog stanja (npr. hipotiroidizam).

E. Simptomi se ne mogu pripisivati žalovanju, tj. ne nastaju nakon gubitka voljene osobe, simptomi traju duže od dva mjeseca i obilježeni su značajnim djelatnim

oštećenjem, bolesnom zaokupljenošću, bezvrijednošću, samoubilačkim idejama, psihotičnim simptomima ili psihomotoričkom usporenošću.

Težina kliničke slike određuje se prema broju simptoma koji se prepoznaju kod bolesnika; Blaga epizoda (dva od pet simptoma pod A, održano socijalno i radno funkcioniranje);

Srednje teška (dva od pet simptoma pod A, narušeno socijalno i radno funkcioniranje);

Teška (više od pet simptoma, narušeno socijalno i radno funkcioniranje);

Teška s psihotičnim simptomima (isto kao i teška uz prisutnost halucinacija i sumanutosti);[21]

DSM-IV klasifikacija također prepoznaje podtip depresije: atipičnu i melankoličnu depresiju.

Kriteriji za odrednicu melankoličnih obilježja:

A. Tijekom najtežeg razdoblja srednje epizode javlja se jedno od sljedećih:

1. Gubitak zadovoljstva u svim ili gotovo svim aktivnostima.
2. Pomanjkanje odgovora na obično ugodne podražaje (ne osjeća se mnogo bolje čak ni privremeno, kada se dogodi nešto dob.

B. Troje ili više od sljedećeg:

1. Posebna kvaliteta depresivnog raspoloženja (tj. depresivno raspoloženje se doživljava kao različito od onog što se osjeća nakon smrti voljene osobe).
2. Depresija se obično pogoršava ujutro.
3. Rano jutarnje buđenje (najmanje dva sata prije uobičajenog vremena).
4. Upadljivo psihomotoričko retardiranje ili agitiranje.
5. Upadljiva anoreksija ili gubitak težine.
6. Suvišna i neodgovarajuća krivnja.

Kriteriji za odrednicu atipičnih obilježja:

A. Odgovor u raspoloženju (tj. raspoloženje se popravlja kao odgovor na stvarni ili potencijalno pozitivan događaj).

B. Dva (ili više) od sljedećih obilježja:

1. Značajno dobivanje na težini ili povećanje apetita.
2. Hipersomnija.

3. Olovna paraliza (tj. osjećaj težine, olovnosti i umora u rukama ili nogama).
4. Dugotrajan obrazac osjetljivosti na odbacivanje od strane drugih ljudi (nije ograničen na pojedinačne epizode poremećaja raspoloženja) koji dovode do značajnog socijalnog ili radnog oštećenja. [22]

Razlike između DSM –IV i MKB-10 zapravo su male. U MKB -10 dijagnostičkim kriterijima sadržano je deset zahtjeva, za razliku od devet zahtjeva u DSM-IV (gubitak samopoštovanja odijeljen je od osjećaja neodgovarajuće krivnje) U MKB-10 kriterijima granica za blagu depresivnu epizodu je četiri od deset simptoma, za umjerenu šest od deset, a za tešku osam od deset simptoma (Tablica 1.).

Tablica 1. Razlike MKB-10 i DSM-IV dijagnostičkih kriterija

MKB – 10	DSM -IV
Depresivna epizoda	Velika depresivna epizoda
Blaga Umjerena Teška Teška s psihotičnim simptomima	Blaga Umjerena Teška Teška s psihotičnim simptomima
Druge depresivne epizode	
Atipična depresija	
Povratni depresivni poremećaj	Veliki depresivni poremećaj Povratni
Trenutno blaga Trenutno umjerena Trenutno teška Trenutno teška s psihotičnim simptomima	
Perzistirajući poremećaj Raspoloženja	Distimični poremećaj
Distimija Ciklotimija	
Drugi poremećaj raspoloženja	Depresivni poremećaj koji nije drugačije specificiran
Povratni kratki depresivni poremećaj	Povratni kratki depresivni poremećaj

(Tablica preuzeta iz Silić A. Povezanost metaboličkoga sindroma, trombocitnoga serotonina, kortizola i čimbenika upale u bolesnika s velikim depresivnim poremećajem, Doktorska disertacija 2013.)

Iskustva rada s depresivnim bolesnicima pokazuju nam i podjelu depresije kakva nije obuhvaćena aktualnim službenim klasifikacijama. Možemo razlikovati unipolarnu (bolesnici koji nikada nisu pokazivali simptome manije ili hipomanije) i bipolarnu depresiju (depresivna faza bipolarnog afektivnog poremećaja). Reaktivna depresija je reakcija na stresne životne događaje, a radi se zapravo o intenziviranju i depresivnom produbljivanju "normalnih"reakcija na stres (npr. produljenje žalovanja zbog gubitka bliske osobe). Pod sekundarnom depresijom podrazumijevamo depresivne simptome koji su se razvili u sklopu nekih drugih medicinskih stanja tj. tjelesnih bolesti. Sezonska depresija pojavljuje se češće u jesenskom i zimskom dijelu godine i obilježena je padom vitalnosti, pojačanom potrebom za spavanjem, smanjenjem aktivnosti uz porast tjelesne težine. Obilježja atipične depresije su pojačan apetit, porast tjelesne težine, somatizacijske tegobe. Kod pacijenata s distimijom može se dakako razviti i klinička slika prave depresije pa tada govorimo o dvostrukoj depresiji. Kod tzv. maskirane depresije dominiraju somatizacijske tegobe, a depresivno raspoloženje nije značajnije naglašeno.[23]

1.3.3. Diferencijalna dijagnoza

U postavljanju dijagnoze depresije valja biti vrlo oprezan jer su smjernice liječenja, osobito farmakološkog, drugačije kod različitih dijagnoza u kojima nailazimo na kliničku sliku koja trenutno zadovoljava dijagnostičke kriterije depresivne epizode. Sniženo raspoloženje, ali i ostali simptome depresije mogu biti dio kliničke slike različitih psihičkih stanja, bolesti i poremećaja, ali također i niza tjelesnih bolesti. Prvenstveno treba razlučiti radi li se o depresivnoj epizodi u okviru bipolarnog poremećaja. Aktualna klinička slika nije dovoljna za postavljanje dijagnoze, već treba uzeti detaljne anamnestičke i heteroanamnestičke podatke o tijeku bolesti, vremenskom trajanju i simptomatologiji, a važni su podaci i o obiteljskom psihijatrijskom hereditetu, eventualnom dotadašnjem liječenju antidepresivima i terapijskom odgovoru na njih.[24] Dijagnozu bipolarnog poremećaja ćemo postaviti ako dobijemo podatak da je kod bolesnika bila nekada prisutna jedna ili više maničnih, miješanih ili hipomaničnih epizoda. U diferencijalnoj dijagnostici potrebno je obratiti pažnju na poremećaje raspoloženja koji nastaju uslijed općeg zdravstvenog stanja, tj. njihovih neposrednih fizioloških učinaka. U tablici 2. navedeni su neurološki i opći zdravstveni uzroci depresivnih stanja, uz napomenu da neka od tih stanja nisu isključivo povezana s depresivnim simptomima, već i s manič nim. Poremećaji raspoloženja uzrokovani djelovanjem psihoaktivnih tvari često daju kliničku sliku depresivne

epizode. Detaljnim pregledom i razgovorom s bolesnikom potrebno je utvrditi eventualno postojanje simptoma koji bi upućivali na shizoafektivni poremećaj ili shizofreniju. U demencijama se često nailazi na kliničku sliku depresije, ali u diferencijalno dijagnostičkom smislu pomaže podatak o propadanju kognitivnih funkcija prije pojave simptoma depresivnosti. Dileme u diferencijalno dijagnostičkom smislu mogu zadavati distimija kod koje, da bi je dijagnosticirali, depresivno raspoloženje treba trajati barem dvije godine, ali bez zadovoljenja kriterija za veliku depresivnu epizodu. Kroz pažljivi razgovor s bolesnikom možemo razlučiti radi li se o poremećaju prilagodbe s nekim elementima depresivnosti. Žalovanje daje kliničku sliku ipak nešto manje tešku nego u depresiji, no svakako treba imati na umu da se žalovanje može pretočiti u depresivnu epizodu u svoj svojoj kliničkoj punini. U kliničkoj praski poglavito obiteljske medicine, postoji sklonost da se kratkotrajno sniženo raspoloženje ili kraće razdoblje tuge proglasi depresijom, no kriterij općeg funkcioniranja koje u takvim stanjima nije remećeno, može pomoći u diferencijalno dijagnostičkom smislu.

Tablica 2. Neurološki i opći zdravstveni uzroci depresivnih stanja

NEUROLOŠKI	Apneja u spavanju, cerebrovaskularne bolesti, demencija, epilepsija*, Fahrova bolest*, hidrocefalus, Huntingtonova bolest*, HIV*, neurosifilis*, migrene*, multipla skleroza*, neoplazme* Parkinsonova bolest, progresivna supranuklearna paraliza, trauma glave*, Wilsonova bolest*
ENDOKRINI	Cushingov sindrom, Addisonova bolest, hipealdosteronizam, paratiroidni poremećaji, postpartalni poremećaji*, hipo i hipertiroidizam*, hormonalne promjene vezane uz menstruaciju*
INFEKCIJE I UPALNI	Mononukleoza, virusne i bakterijske pneumonije, reumatoidni sindrom, sindrom kroničnog umora, HIV*, sistemski lupus eritematozus*, Sjögrenov arteritis, temporalni arteritis, tuberkuloza
RAZNOLIKI OPĆI ZDRAVSTVENI	Deficit vitamina B*, kardiopulmonalne bolesti, porfirija, uremija (i druge bubrežne bolesti)*, neoplazme (osobito gušterače i drugih dijelova GI sustava)

* ova stanja mogu biti povezana i s maničnim simptomima

1.4. ETIOPATOGENEZA DEPRESIVNOG POREMEĆAJA

Etiopatogeneza depresivnog poremećaja danas još nije do kraja poznata i razjašnjena.

Dosadašnja istraživanja nisu došla niti do jednog objašnjenja koje bi određeni mehanizam ili djelovanje nekog čimbenika mogli zasigurno proglasiti odgovornim za nastavak depresije. Zapravo se stalno potvrđuje teorija da je depresija posljedica djelovanja niza čimbenika nasljeđa, prirođenih i stečenih karakteristika osobe, naučenih modela ponašanja i životnog iskustva te biokemijskih čimbenika organizma koje rezultiraju određenim biokemijskim promjenama, ali i promjenama misaonog sadržaja i percepcije. Nema depresije bez depresivnih misli, a odgonetnuti je li depresija kao biokemijski poremećaj uzrokovala pojavu depresivnog raspoloženja i depresivnog misaonog sadržaja ili je obrnuto, za sada još nije moguće.[25] Naime, biokemijska neurotransmitorska neravnoteža u depresije može se uravnotežiti djelovanjem antidepresiva i drugih psihofarmaka, ali sve je više istraživanja koja pokazuju da psihoterapija također dovodi do uspostave biokemijske ravnoteže neurotransmitora čija je neravnoteža u količini i djelovanju povezana s depresivnim poremećajem. Klinička istraživanja korištenjem SPECT oslikavanja mozga pokazala su normalizaciju serotoninske aktivnosti kod depresivnih bolesnika liječenih dinamskom psihoterapijom..[26] Kako bilo, cilj istraživanja etiologije depresije zapravo je otvoriti put pronalasku najučinkovitijeg načina liječenja i pomoći oboljeloj osobi.

1.4.1. Psihosocijalne teorije depresije

1.4.1.1. Beckov kognitivni model

Beckov kognitivni model temelji se na konceptu ranih iskustava gubitka, kognitivnih distorzija (iskrivljenosti misaonih procesa) i kognitivne trijade koje sačinjavaju prema autoru primarni uzrok bolesti. Iskrivljenost misaonih procesa poput katastrofiziranja, pretjerane generalizacije, selektivne apstrakcije i dihotomnog mišljenja čine osobu sklonu razvoju negativnu percepcije sebe i svijeta, što rezultira emocionalnom i ponašajnom kliničkom slikom depresije. Negativne misli podržavaju depresivno raspoloženje koje se manifestira depresivnim ponašanjem, a i dolazi do filtriranja i iskrivljavanja informacija iz vanjskog svijeta u smislu da je osoba „prijemljiva“ za one informacije koje se uklapaju u njezin „depresivni svijet“. Beckovu kognitivnu trijadu čine: negativna očekivanja od okoline, negativno očekivanje i mišljenja o sebi te negativno očekivanje od budućnosti što zajedno čini značajan suicidalni rizik.[27]

1.4.1.2. Psihodinamske teorije depresivnosti

Prve koncepcije o primarnoj ulozi psihičkih činilaca u etiopatogenezi depresije, izveli su iz Karl Abraham i S. Freud. Polazište ovih koncepcija je u pretpostavci da su karakterne osobine te koje predisponiraju javljanju depresije, a to su simbiotička ovisnost o značajnim objektima i ambivalencija osjećaja prema tim objektima, a navedeno je posljedica fiksacija u individualnom psihološkom razvoju u najranijoj oralnoj fazi. Oralna fiksacija uvjetovana je emocionalnom traumom, tj. doživljajem djeteta da mu je uskraćena majčina ljubav ili strahom od gubitka objekta o kojem ovisi. Druga pretpostavka je da se depresija javlja kao reakcija osoba oralnih crta ličnosti na realni, imaginarni ili simbolični gubitak objekta, koji asocira na negativna iskustva u ranom djetinjstvu. [28,29]

1.4.1.3. Utjecaj okoliša i životnih događaja

Dugogodišnja klinička zapažanja dovela su do zaključka da stresni životni događaji često prethode prvoj epizodu poremećaja raspoloženja. Neke teorije objašnjavaju da izloženost dugotrajnom stresu dovodi do promjena u biologiji mozga u smislu izmjene funkcionalnosti neurotransmitera i neurotransmiterskih sustava, te da dolazi čak do gubitka neurona uz smanjenje sinaptičkih kontakata. Neki kliničari vjeruju da životni događaji igraju primarnu ulogu, no neki prema tome iskazuju skepsu i smatraju da životni događaji imaju ograničenu i manje bitnu ulogu u nastanku depresije.[30]

1.4.1.4. Faktori osobnosti

Svi ljudi bez obzira na tip ili osobine svoje ličnosti mogu oboljeti od depresije u određenim okolnostima. No istraživanja ipak upućuju na nešto veći rizik kod osoba koje imaju poremećaje osobnosti opsesivno kompulzivnog, histrioničkog ili graničnog tipa, naspram onih sa antisocijalnim ili paranoidnim poremećajem osobnosti. [31]

1.4.2. Biološki čimbenici depresije

1.4.2.1. Genetski faktori

Dosadašnja istraživanja upućuju na to da genetski faktori imaju važnu, iako ne presudnu ulogu u razvoju depresije.[32] Jasno je da se nasljeđuje predispozicija za depresiju, a ne sama

depresija kao bolest, te da tek kada se udruže razni drugi vanjski čimbenici depresije, može se očekivati pojava bolesti. U slučaju obolijevanja jednog od jednojajčanih blizanaca, drugi ima šansu od 50 % također oboljeti od depresije, a u slučaju obolijevanja člana obitelji u prvoj rodnoj liniji šansa za bolest je oko 10%.

Od posebnog je istraživačkog interesa povezanost gena s neurotransmitorskim (sertoninskim, dopaminskim i noradrenalinskim) sustavima. Mnoga istraživanja usmjerena su na proučavanje poliformizma gena za triptofan hidroksilazu, gena za monoaminooksidazu A, gena za serotoninski prijenosnik koji je glavni prijenosnik serotonina u neuronima, gena za BDNF i gena povezanih sa hipotalamo hipofiza adrenalnom osi.[33]

1.4.2.2. Neuroanatomski faktor

Razvoj slikovnih dijagnostičkih metoda prikaza tijela, posebice mozga kao što su CT (kompjuterizirana tomografija) i MR (magnetska rezonanca) te funkcionalne spektroskopske metode i u novije vrijeme PET (pozitronska emisijska tomografija), omogućile su istraživanja neuroanatomije i funkcijske neuroanatomije psihičkih bolesti, među njima i depresije. Frontalni i prefrontalni korteks, amigdala, bazalni gangliji i hipokampus područja su mozga od velikog su interesa u neurobiologiji depresivnog poremećaja. Kod depresivnih bolesnika zamijetilo se smanjenje volumena prefrontalnog dijela korteksa i smanjena aktivnost unutar te regije, a koja se normalizira nakon poboljšanja depresivnih simptoma. Kod starijih depresivnih bolesnika uočilo se smanjenje volumena u medijalnoj orbitofrontalnoj bijeloj tvari mozga, a u bolesnika s velikom depresivnom epizodom uočeno je smanjenje volumena medijalnog orbitofrontalnog korteksa. Hipokampus je od posebnog interesa u istraživanju neurobiologije mozga. Kod nekih depresivnih pacijenata nađen je smanjeni hipokampalni volumen, a koji je povezan s izloženosti traumatskim događajima u djetinjstvu i ranoj adolescenciji. Dužina trajanja depresije je u razmjeru s atrofijom hipokampusa. Mala veličina hipokampusa općenito može biti čimbenik rizika za nastanak depresije. U depresivnih bolesnika uočene su promjene u amigdalama. Nađen je obostrano povećan volumen amigdale u prvoj depresivnoj epizodi. Uočena je normalizacija povećane aktivnosti lijevog dijela amigdale tijekom evociranog gledanja, a nakon tretmana antidepresivima kod pacijenata s unipolarnom depresijom. Povećana aktivnost amigdala povezana je sa stres induciranim kortizolom u plazmi kod unipolarne i kod bipolarne depresije, te je također kod obje vrste depresije na amigdali nađena smanjena gustoća serotoninskog transportera. Kod depresivnih

bolesnika uočene su promjene na bazalnim ganglijima (osobito na putamenu i nukleus kaudatusu) u smislu smanjenja i volumena i aktivnosti. [34]

1.4.2.3. Psihoneuroendokrinološki faktori

Ustanovljeno se da kod depresivnih bolesnika dolazi do disfunkcije na osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda.[35,36] Depresivni bolesnici imaju patološki tj. pozitivan rezultat deksametazonskog testa, tj. kod oko 30-70 % pacijenata izostaje supresija kortizola nakon primjene deksametazona što je pouzdan pokazatelj depresije. Ti bolesnici imaju i niske vrijednosti ACTH. Sekrecija ACTH se pojačava u stanjima psihičkog ili fizičkog stresa (infekcija, tjelesna trauma, izloženost ekstremnim temperaturama, psihički stresor), te gotovo istovremeno dolazi do čak 20 puta veće sekrecije kortizola iz nadbubrežne žlijezde. Povišena koncentracija kortizola započinje metaboličke procese koji kao rezultat imaju ublažavanje štetnog djelovanja stresa na organizam. Povratnim djelovanjem kortizola na hipofizu i hipotalamus dolazi do stabilizacije koncentracije kortizola u plazmi. Kod depresije dolazi do povećanog oslobađanja kortizola u bazalnim uvjetima, a to rezultira disregulacijom supresijske aktivnosti na osi hipotalamus- hipofiza - nadbubrežna žlijezda, te povećanim oslobađanjem CRH (kortikotropin oslobađajućeg hormona). Zbog povišene koncentracije kortizola u serumu javlja se rezistencija kortikosteroidnih receptora u hipofizi i hipotalamusu te se smanjuje njihova senzitivnost na povišene koncentracije kortikosteroioda pa se javlja ispad funkcije negativne povratne sprege.[37]

1.4.2.4. Psihoneuroimunološki faktor

Na temelju dosadašnjih saznanja do kojih se došlo kroz brojna istraživanja, depresiju možemo smatrati psihijatrijskim poremećajem koji je povezan i s promjenama u funkcioniranju imunološkog sustava.[38] Početni zaključak te tvrdnje je izveden iz činjenice da se kod većine infektivnih stanja viđa simptomatologija koja je prisutna i u depresiji: umor, malaksalost, osjećaj gubitka snage, smanjenje apetita, bezvoljnost, poremećaj spavanja.[39,40] Citokina hipoteza depresije objašnjava da je za navedene promjene ponašanja u depresije odgovorno centralno djelovanje periferno izlučenih proinflamatornih citokina koji se luče i pri infekciji. Do sada provedena klinička istraživanja ustanovila su nedvojbeno da je kod depresivnih bolesnika povišen broj proinflamatornih citokina. Smatra se da su oni uključeni u promjene u serotoninergičkoj i noradrenergičkoj transmisiji u hipotalamusu, hipokampusu,

amigdalama i u prefrontalnom korteksu, dijelovima mozga koji su ključni za patogenezu depresije.[41] Proinflamatorni citokini su aktivatori osi hipotalamus-hipofiza - adrenalna žlijezda koja igra važnu ulogu u depresiji Citokinu teoriju potkrjepljuju i učinci sistemske i centralne primjene citokina (IL2, TNF- α, INF-α) pri kemoterapiji koju, između ostalog, redovito prati niz kognitivnih poremećaja koje susrećemo u depresiji.[42]

1.4.2.5. BDNF (brain-derived neurotrophic factor)

Do sada je provedeno niz studija i istraživanja u psihijatriji i neurologiji u kojima se određivala razina BDNF. Snižena razina BDNF-a nađena je u shizofreniji[43], BAP-u[44], Huntingtonovoj bolesti[45], Alzheimerovoj bolesti[46] i autizmu. Neke studije pokazale su značajnu razliku koncentracije BDNF-a između skupina ispitanika s depresivnim poremećajem skupina zdravih dobrovoljaca dok u nekim studijama nije nađena razlika.[47] Posljednja istraživanja koncentracije BDNF- a u depresiji pokazala su da koncentracija BDNF-a u depresiji može biti i dijagnostički značajna tj. što je niži BDNF to je izraženija depresija.[48]

1.5. NEUROTRANSMITERI U DEPRESIVNOM POREMEĆAJU

Monoaminska hipoteza depresivnog poremećaja bila je prva teorija koja je pokušala objasniti biološku osnovu depresivnog poremećaja. Po toj teoriji smatra se da je depresija posljedica deficita monoaminskih neurotransmitera noradrenalina, dopamina i serotonina u sinapsi. Antidepresivi utječu na povišenje neurotransmitera u sinapsi tako da inhibiraju ponovnu pohranu monoamina u presinaptičke završetke, inhibiraju enzim monoanimoksidazu ili djeluju na transporter monoamina.[49] Dokazano je da smanjena koncentracija monoamina u sinaptičkoj pukotini dovodi do povećanja broja receptora (tzv. up regulacija) i to se smatra biokemijskom osnovom depresije.[50] Antidepresivi svojim djelovanjem kroz 3-5 dana normaliziraju nivo monoamina, ali klinički značajan antidepresivni odgovor se čeka 3-4 tjedna. Kada se primijene antidepresivi, oni povise razinu monoamina i to dovodi do smanjenja broja receptora (down regulacija) za što je potrebno oko 3-4 tjedna, upravo toliko koliko je potrebno da se započne klinički značajno poboljšanje depresivnih simptoma. Novija istraživanja usmjerena su na molekularni i stanični nivo kojim bi se objasnila osnova depresije, osobito se ide u smjeru istraživanja djelovanja antidepresiva na regulacije signalizacije faktora transkripcije i djelovanja na ciljane gene.[51,52] U razvoju je neuroplastična hipoteza depresije koja objašnjava da različiti

antidepresivi imaju specifična mjesta djelovanja prema vrsti kinaze i prema lokaciji u mozgu. Aktivacija protein kinaze dovodi do ekspresije određenih gena što posljedično može dovesti do promjene volumena određenih moždanih regija.[53] Tijekom istraživanja, a razvojem magnetske rezonance, naime, pokazalo se da u osoba koje duže vremena pate od poremećaja raspoloženja mogu se registrirati redukcija volumena sive tvari medijalnog i orbitalnog prefrontalnog korteksa, atrofija hipokampusa i ventralnog strijatuma, te dilatacija treće komore. Također, registrirana je promjena volumena u fazi izražene depresije, a koja se povećava pri terapiji antidepresivima.[54]

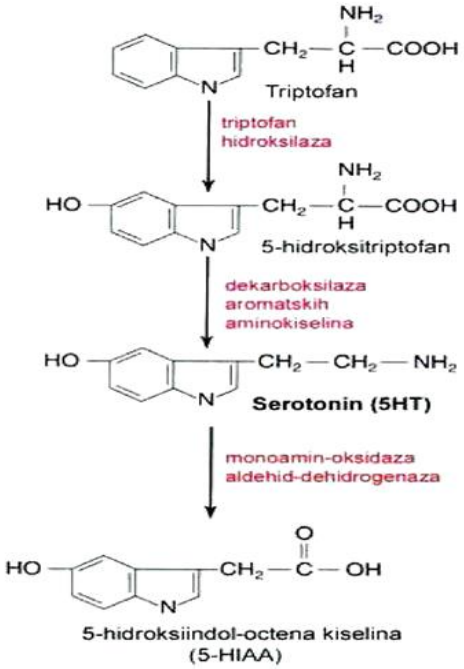
Osim na same neurotransmitere, istraživanja su usmjerena i na njihove metabolite kao što su 5-hidroksiindoloctena kiselina (5-HIAA), homovalična kiselina (HVA), 3-metoksi-4-hidroksifenilglikol (MHPG). Koncentracija neurotransmitera i njihovih metabolita može biti u granicama normale, ali moguća je neravnoteža koncentracije u različitim dijelovima CŽS-a (centralnog živčanog sustava) ili je moguće da postoji višak ili manjak receptora za neurotransmitere pa će se njihovo djelovanje manje ili više očitovati. Istraživanja pokazuju da se učinak antidepresiva ostvaruje „down regulacijom“ tj. oni svojim djelovanjem dovode do smanjene ekspresije monoaminskih receptora.[55,50]

1.5.1. Serotonin

Serotonin (5-HT, 5-hidroksitriptamin) je centralni i periferni neurotransmitor /neuromodulator koji ima vrlo važnu ulogu u zdravlju i bolesti jer su mu učinci na organizam kompleksni i brojni. Serotonin je važan kako u kontroli raspoloženja i ponašanja, spavanja, socijalnog funkcioniranja, seksualnih funkcija, tako i u kontroli disanja, rada srca, tonusa krvnih žila. Serotonin zapravo utječe na brojne psihofiziološke mehanizme i aktivnosti u našem organizmu i važan je za opću psihofizičku ravnotežu i zdravlje. Iz navedenog slijedi da je disfunkcija serotoninskog sustava važna u etiopatogenezi brojnih duševnih i tjelesnih poremećaja i stanja. Najviše je zastupljen u enterokromafinim stanicama gastrointestinalnog trakta, čak oko 90 %. Oko 10% serotonina se nalazi u mozgu, kralježnici, trombocitima, srcu, dišnom sustavu, slezeni, jetri i koži. Samo oko 1-2 % nalazi se u CŽS-u. Krvno moždana barijera je nepropusna za serotonin, ali propušta 5HT prekursor triptofan i metabolit 5-hidroksiindoloctenu kiselinu.[59,60,61,62,63]

Iz crijeva serotonin odlazi u krv gdje se 99% serotonina nalazi na trombocitima Kada trombociti prolaze kroz intestinalnu cirkulaciju gdje je lokalna koncentracija serotonina visoka, oni preuzimaju serotonin iz krvi putem aktivnog transporta.[64] Transporter za

serotonin koji regulira njegov unos u trombocite identičan je onome u CŽS. Najvažnije razradno mjesto serotonina su pluća. Serotonin se sintetizira iz aminokiseline triptofan koji se djelovanjem enzima triptofan hidroksilaze prevodi u 5-hidroksitrioptofan, a potom, djelovanjem enzima dekarboksilaze aromatskih kiselina, u serotonin, (5-hidroskitriptanim, 5 HT). U razgradnji serotonina ulogu ima enzim monoaminooksidaza čijim djelovanjem nastaje 5-hidroksiindolacetaldehid. On se posredstvom aldehid-dehidrogenaze prevodi u konačni metabolit serotonina-5- hidroksiindol- octenu kiselinu (5HIAA).



Slika 1. Prikaz metabolizma serotonina

U CŽS tijela serotoninskih neurona nalaze se u jezgrama u središnjem dijelu moždanog debla i u produženoj moždini (nuclei raphe). Serotoninski neuroni imaju široku distribuciju u CŽS inervirajući gotovo sve dijelovne mozga - najviše korteks, limbičku zonu, bazalne ganglije, hipotalamus – te kralježničku moždinu. Široka distribucija serotoninskih neurona objašnjava uključenost serotonina u regulaciju brojnih psihofizioloških sustava. Oslobođen serotonin djeluje preko specifičnih receptora, a njegov učinak može biti izravan ili neizravan putem stimulacije oslobađanja acetil-kolina. Postoji više od 15 molekularno identificiranih podtipova serotoninskih receptora te njihova aktivacija djeluje na različite sustave i psihofiziološke procese u tijelu.[65] Brojne su skupine lijekova koje svoj učinak ostvaruju preko serotoninskih receptora na periferiji i u CŽS.

1.5.2. Dopamin

Dopamin se sintetizira na presinaptičkom aksonalnom završetku iz tirozina koji se u neuron transportira aktivnom pumpom iz cirkulacije. Daljnji slijed čine enzimi tirozin hidroksilaza koja stvara DOPA, te DOPA dekarboksilaza koja iz DOPA-e stvara dopamin. Dopamin razgrađuju isti enzimi koji razgrađuju i noradrenalin: MAO i COMT. Postoji najmanje pet tipova dopaminergičkih receptora, a najistraživaniji je D2 receptor.[56]

Dopamin ima ulogu u regulaciji emocija, stvaranju osjećaja ugode i zadovoljstva, psihomotorici, organizaciji ponašanja i planiranja aktivnosti usmjerenih nekom cilju.[57] Navedena obilježja upravo su u depresiji narušena. Otkrića novih podtipova dopaminskih receptora i bolje razumijevanje pre i postinaptičke regulacije dopaminske funkcije pomaže i boljem razumijevanju veze između dopamina i depresije tj. poremećaja raspoloženja. Poznato je da su lijekovi i bolesna stanja koja smanjuju koncentraciju dopamina (npr. Parkinsonova bolest) povezana i s pojavom depresivnih simptoma, a nasuprot tome lijekovi i stanja koja povećavaju koncentraciju dopamina reduciraju depresivne.[58]

1.5.3. Noradrenalin

Noradrenalin je kateholamin koji se sintetizira na aksonalnom završetku noradrenergičkih neurona. Sinteza kreće od aminokiseline tirozina koja putem aktivne transportne pumpe ulazi iz krvi u noradrenergički neuron. Na tirozin u aksonalnom završetku djeluje enzim tirozin hidroksilaza i stvara se DOPA (dihidroksifenilalanin). Na DOPA-u djeluje DOPA dekarboksilaza i stvara dopamin, a dopamin hidroksilaza iz dopamina stvara noradrenalin. Enzimi koji razgrađuju noradrenalin su MAO (monoaminooksidaza) i COMT (katehol-O-metil- transferaza). Osim što aktivnost noradrenalina može biti blokirana razgradnjom enzima, može biti blokirana i transportnom pumpom (reuptake). Noradrenergički neuron je reguliran s multiplim receptorima, među kojima su najvažniji postsinaptički beta 1, alfa 1 i alfa 2. Alfa 2 je ujedno i jedini presinaptični (autoreceptor) koji kada prepozna noradrenalin blokira njegovo daljnje oslobađanje – negativa povratna sprega. S druge strane, stimulacija presinaptičkog alfa 2 receptora potiče oslobađanje noradrenalina.

Većina tijela noradrenergičkih neurona smještena su u moždanom deblu u locus ceruleusu. Funkcija tog dijela mozga očituje se u kontroli i usmjeravanju pažnje, kontroli kognicija, raspoloženja, pokreta i krvnog tlaka. Nedostatak noradrenalina u području

hipokampusa i locus ceruleusa i njegovih projekcija u različite dijelove mozga manifestira se poremećajem pažnje i koncentracije, poteškoćama zapamćivanja i procesiranja informacija iz tijela i okoline, depresivnim raspoloženjem, umorom i psihomotornom retardacijom.[56]

1.6. SEROTONIN I PSIHIJATRIJSKI POREMEĆAJI

Serotonin zajedno s drugim neurotransmiterima, osobito noradrenalinom i dopaminom igra važnu ulogu u razvoju psihijatrijskih poremećaja. Zapravo, radi se o neravnoteži koncentracija navedenim neurotransmiterskih sustava u CŽS-u, a ne o apsolutnim promjenama koncentracije neurostransmitera. Postoje dokazi da se u ponavljajućem depresivnom poremećaju radi o smanjenju aktivnosti serotoninskih, noradrenalinskih i dopaminskih funkcija, a u bipolarnom afektivnom poremećaju o hiperaktivnosti noradrenalinskog i dopaminskog sustava.[66] .Down regulacija 5 HT1A i up regulacija 5HT 2 receptora mogla bi imati ulogu u razvoju depresivne simptomatologije.[67] Neki dokazi upućuju da snižena aktivnost serotoninskog sustava predstavlja povećanu mogućnost razvoja depresivnog poremećaja, ali do klinički značajne simptomatologije dolazi tek kad se smanji aktivnost noradrenalina i serotonina. Istraživanja upućuju na to da hipersekrecija kortizola može dovesti i do promjena u serotoninskom sustavu u mozgu. Još uvijek postoji dilema radi li se kod generaliziranog anksioznog poremećaja o hipo ili hiperaktivnosti serotoninskog sustava.[68] Što se tiče paničnog poremećaja, poznato je da agonisti 5HT1A receptora smiruju simptomatologiju paničnog poremećaja, a da aktivacija 5HT 2C receptora inducira paničnu ataku.[69] U opsesivno kompulzivnom poremećaju važnu ulogu igra hipersenzitivnost postsinaptičkih serotoninskih receptora.[70] U posttraumatskom stresnom poremećaju također je prisutna destabilizacija serotoninskog sustava (deficit) što se potvrđuje i djelotvornim učinkom SIPPS-a u terapiji.[71] Disfunkcija serotoninskog sustava postoji i kod nekih poremećaja osobnosti, poremećaja kontrole poriva, poremećaja hranjenja, u demenciji. U shizofreniji čini se da su negativni simptomi posljedica disfunkcije serotoninskog sustava. U siucidalnosti važna je uloga serotoninskog sustava te brojna postmotrem istraživanja upućuju na smanjenu koncentraciju serotonina i njegovog glavnog metabolita – 5-hidroksiindoloctene kiseline (5-HIAA) u moždanom deblu, nuclei raphe, putamenu i hipotalamusu.[72] Neki radovi pokazuju kako je niža razina trombocitnog serotonina kod depresivnih bolesnika bila povezana sa suicidalnim ponašanjem.[73]

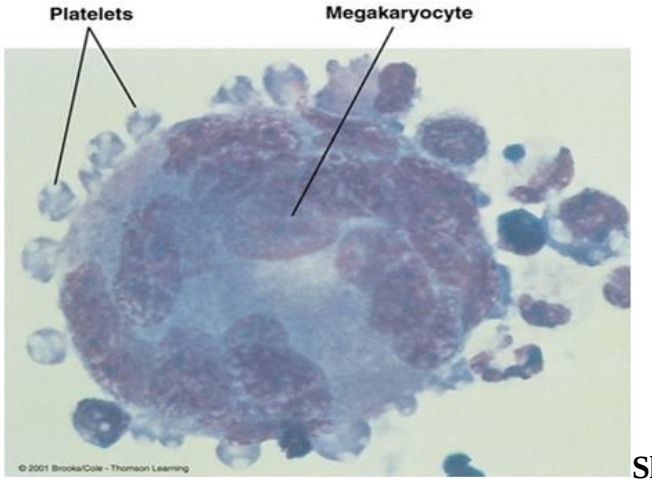
1.6.1. Serotonin u trombocitima

1.6.1.1. Trombociti

Enterokromafine stanice, koje uz 5HT neurone jedine sintetiziraju serotonin, otpuštaju ga u krvotok, a odatle serotonin vezan na svoj transporter velikim dijelom unose u sebe trombociti. Serotoninski sustav u trombocitima vrlo je sličan onom u neuronima, te je dio mehanizma trombocitnog odgovora koji je zapravo proces promjene oblika i agregacije trombocita.[74,75,76,77,78,79]

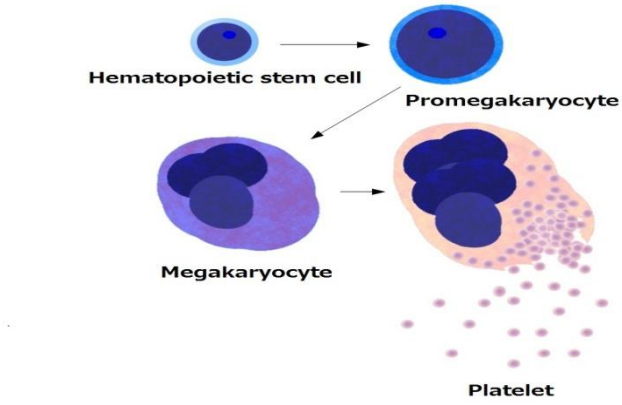
1.6.1.2. Razvoj trombocita

Uz brojne specifičnosti trombociti su jedine krvne stanice koje svoj broj dosežu već u fetalnoj krvi kada se još nije zbila proliferacija hepatocita pa je fetalna jetra glavni hematopoetski organ.[80] Nakon petog mjeseca gestacije glavni hematopoetski organ postaje koštana srž, a istovremeno se stvara višelinijska hematopoeza koja uključuje eritropoezu, granulopoezu, magakariopoezu i limfopoezu. Pluripotentna matična hematopoezna stanica je ishodišna stanica koja se diferencira u nezrele stanice mijelopoeznog i limfopoeznog sustava iz kojih procesima proliferacije i sazrijevanja nastaju funkcionalno zrele krvne stanice eritrociti, granulociti, monociti, trombociti, limfociti T, limfociti, B i NK stanice. Najnezrelija stanica koja pokazuje morfološke karakteristike trombocitne loze je megakarioblast u kojem započinje sinteza proteina koji su ključni u funkciji zrelih trombocita. Sljedeći razvojni oblik je megakariocit koji je najveća hematopoetska stanica u kojem već nastaju guste granule ili delta granule ispunjene između ostalog i serotoninom. (Slika 2.)



Slika 2. Megakariocit i trombocit

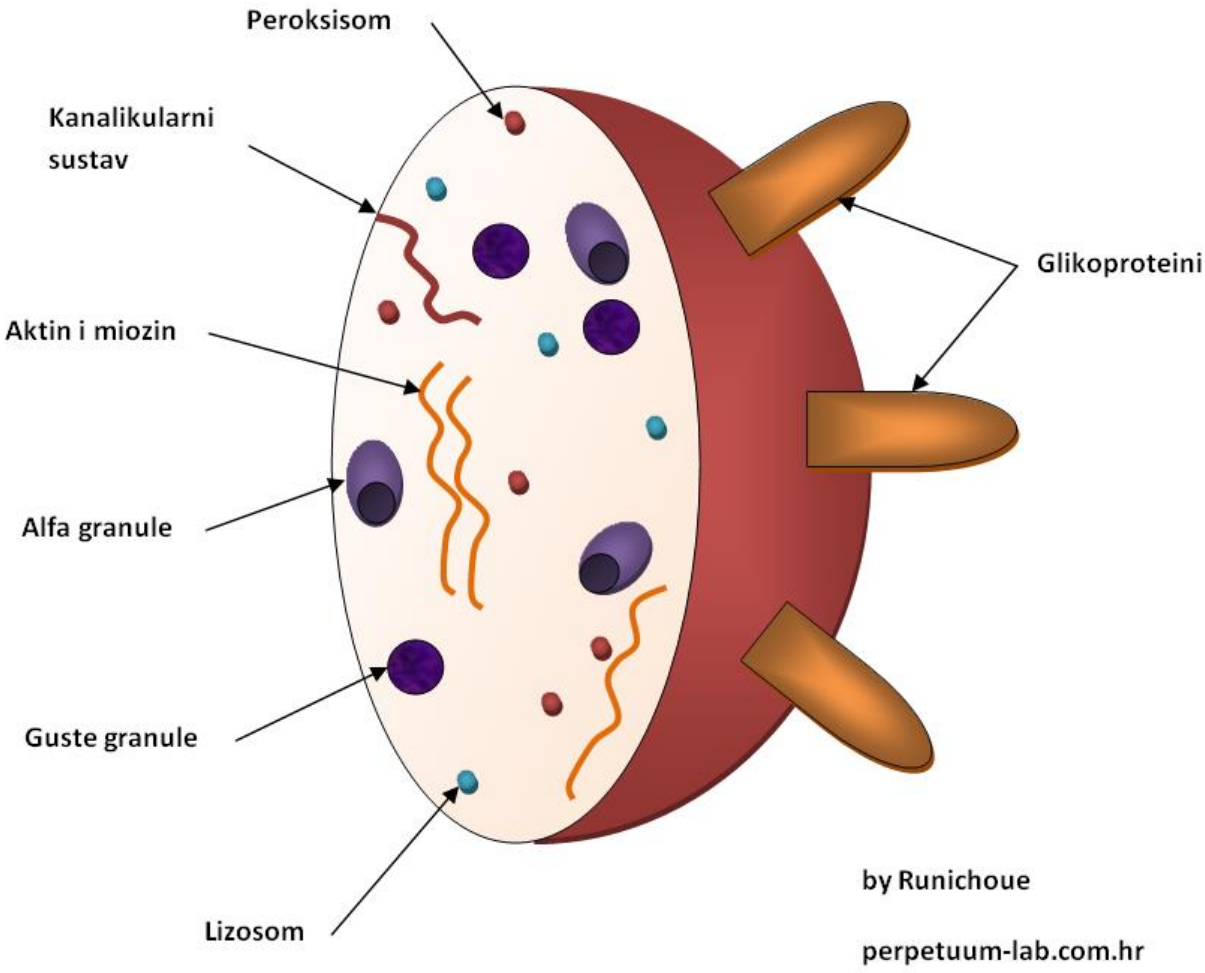
Kako je megakariocit stanica koja ne proliferira, ali ima višestruku endomitozu tako ima vrlo visoki sadržaj DNK. Sam mehanizam pokretanja endomitoze nije do kraja razjašnjen i karakterizira isključivo megakariocit. Tijekom sazrijevanja krajnji ishod magakariocita je otpuštanje trombocita u krvotok na što upućuje i njihov smještaj u koštanoj srži kao i stvaranje protrombocita. Protrombocitna teorija podrazumijeva nastajanje protrombocita kroz duge protruzije iz citoplazme megakariocita. U krajnjem stadiju koji traje oko 5 do 10 sati u već konvertiranoj citoplazmi s unutarstaničnim sadržajem tek niti spajaju formirane trombocite s citoplazmom protromobocita pa posljedično rupturi tih niti dolazi do otpuštanja trombocita u krvotok.(Slika 3.)



Slika 3. Otpuštanje trombocita

Oko 10 dana prođe od početka diferencijacije matične hematopoetske stanice do stvaranja trombocita, a velika fiziološka dinamika broja trombocita postaje jasnije ako se uzme u obzir da svaki megakariocit stvara 5 do 10 tisuća trombocita. Dužina života trombocita u perifernoj krvi je 9-11 dana.[81] Normalan broj trombocita je 250x 10^9 /L, srednji promjer je oko 1-2 mikrometra, a srednji stanični volumen je 8 lf. Morfologiju trombocita karakterizira diskoidni oblik stanice koja ne sadrži jezgru, endoplazmatski retikulum niti Golgijevo tijelo. Glikokaliks je pahuljasti omotač koji obavija perifernu zonu trombocita. Sadrži plazmatske proteine i faktore koagulacije (osobito I, V, VII, XII, XIII), fibrinolize i komplemenata. Dio tih molekula je adsorbiran na površini, neke su dio membrane. Ispod glikokaliksa je negativno nabijena membrana trombocita koja se sastoji od konglomerata lipidnih i proteinskih molekula-sol-gel zona. Kroz membranu trombocita se u krvotok izlučuju supstance trombocitnih granula, ali kroz nju se aktivno i unose supstance, među njima i serotonin. Skelet trombocita je gusti tubularni sustav ispod membrane sastavljen od

filamenata i mikrotubula. Važan je za skladištenje i regulaciju koncentracije kalcijevih iona, sintezu prostaglandina, tromboksana i ciklooksigenaze.[82] Postoji još jedan sustav mikrofilamenata koji sudjeluje u kontrakciji i sekreciji trombocita i uzrokuje promjenu

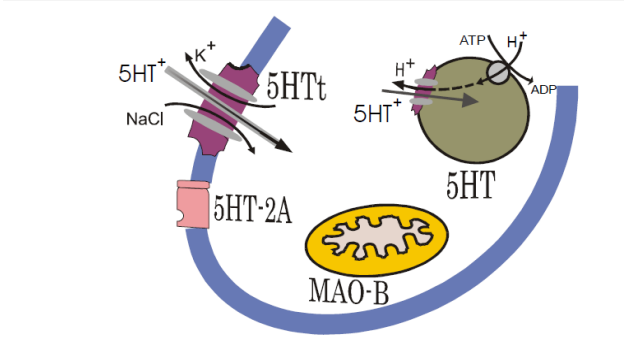


1.6.1.3. Serotoninski sustav u trombocitima

U trombocitima se nalazi oko 99% ukupnog serotonina u cirkulaciji te je u fiziološkom uvjetima koncentracija serotonina u krvi odraz koncentracije serotonina u trombocitima. Ljudski trombociti sadrže prosječno 150 do 600 ng serotonina u množini od 10^9 trombocita (drugim riječima, milijarda trombocita sadrži 150 do 600 ng serotonina).[83,62] Serotoninski sustav trombocita čine: serotoninski transmembranski prijenosnik (transporter), serotoninski receptor, enzim monoaminooksidaza i serotonin koji je pohranjen u delta granulama. Serotonin u trombocite ulazi i nakuplja se posredovanjem dvaju prijenosnika.[84] Proteinski 5 HT prijenosnik (5HTt) nalazi se na membrani trombocita i omogućava unos serotonina i drugih endogenih amina npr. dopamina iz krvne plazme u citoplazmu trombocita.[85] Nakon aktivnog unosa serotonin može biti dijelom podvrgnut enzimskoj razgradnji posredovanoj

enzimom MAO-B koji se nalazi na vanjskoj strani membrane trombocitnih mitohondrija te dijelom pohranjen u delta granule.[86,87](Slika 5.)

Pohrana u delta granule odvija se preko tvz. vezikularnog prijenosnika smještenog na membrani granula. Ovaj aktivni prijenos omogućava visoko učinkovita protonska ATP-aza. [87, 88, 89, 90, 91]. Taj mehanizam identičan je unosu serotonina u neuronske vezikule.[60, 92,93]



5HT serotonin u gustim granulama, **5HTt** serotoninski prijenosnik
MAO-B monoanimooksidaza B, **5HT-2A** serotoninski receptor

Slika 5. serotoninski sustav u trombocitima

U složenom procesu koagulacije krvi sudjeluje i serotonin. Prilikom procesa koagulacije iz delta granula trombocita se procesom egzocitoze oslobađa se serotonin .Na sličan se način egzocitozom serotonin otpušta iz sinaptičkih vezikula za vrijeme kemijske transmisije. Dosadašnjim istraživanjima je utvrđeno 15 različitih 5HT receptora i oni pripadaju familiji G proteinskih receptora, a na površini trombocita nalazi se samo 5 HT2A receptor koji je vezno mjesto za serotonin te za antidepresive – inhibitore aktivnog unosa serotonina.[65,88,94,95,96] Vezivanje serotonina kao agonista za 5HT receptor dovodi do trombocitnog odgovora koji podrazumijeva reakciju otpuštanja i pojačanu agregaciju trombocita pri čemu dolazi i do promjene oblika trombocita.[88,95] Serotonin također posjeduje sposobnost pojačavanja trombocitnog odgovora u prisutnosti drugih agonista.[79,97] Antagonisti 5HT2A receptora na periferiji pokazuje antimigrenozni učinak (profilaksa migrene), koriste se u liječenju astme, a koriste se i u kontroli karcionidnog tumora.[64] U središnjem živčanom sustavu 5 HT 2A receptori se nalaze u korteksu i imaju ulogu u senzornoj percepciji. Aktivacija tih receptora u CŽS dovodi se u vezu sa smanjenjem apetita, pojavom tjeskobe, panike.[98] Antagonisti 5HT2A receptora u CŽS pokazuju antidepresivni, ali i antipsihotički, anksiolitički i hipnotski učinak.

1.6.1.4. Morfološki trombocitni pokazatelji

Trombociti imaju ključnu ulogu u procesu hemostaze, te je određivanje njihovih kvantitativnih i kvalitativnih pokazatelja uključeno u rutinsku pretragu krvnih stanica. Pod kvantitativnim pokazateljima podrazumijeva se: broj trombocita (Plt), srednji volumen trombocita (MPV) i trombokrit (Pct). Rutinski dostupan pokazatelj heterogenosti trombocita je širina raspodjele po volumenu (PDW). Metode koje se koriste automatskim hematološkim analizatorima u određivanju broja trombocita u jedinici volumena krvi temelje se na mjernim principima koji mogu pouzdano razlučiti ove izrazito male stanice od potencijalnih krhotina drugih stanica te čestica koje imaju volumen manji od 6 fL. Kako te metodologije podržavaju i volumetrijsko mjerenje stanica tako se mjeri i volumen stanica te se aritmetička sredina izbrojenih stanica izražava kao MPV. Razvojem tehnologije dosegnuta je izrazita analitička točnost i preciznost u određivanju broja trombocita i njihovog volumena.

1.6.1.5. Broj trombocita - Plt

Broj trombocita je apsolutni broj cirkulirajućih trombocita u jedinici volumena krvi. U organizmu se nalazi 2/3 trombocita u cirkulirajućoj krvi, dok se 1/3 skladišti u slezeni neposredno nakon otpuštanja iz koštane srži. Fiziološke vrijednosti kreću se u rasponu 150 – 400 $X10^9$ /L krvi i već je naveden razlog zbog kojeg broj ne ovisi o životnoj dobi. Uzorak za određivanje svih krvnih stanica danas je standardiziran vrstom antikoagulansa (K3EDTA) kojim su obložene stijenke epruvete u koje se uzorkuje krv. Radi brze *in* vitro aktivacije trombocita određivanje njihovog broja i pokazatelja treba se izvršiti u periodu od 5 sati nakon uzimanja krvi. Za pretrage funkcionalne aktivnosti trombocita kao što je agregacija uz različite agoniste, određivanje koncentracije serotonina, te raznih metabolita koristi se plazma bogata trombocitima (PRP) dobivena postupkom neagresivnog koncentriranja trombocita. Najraširenije metode određivanja broja trombocita su impedancijska (na temelju promjene otpora koje stanice svojim protokom izazivaju) i optička (temeljem rasapa monokromatske laserske zrake u protočnici stanica). Sve metodologije koje se danas upotrebljavaju imaju izrazitu analitičku točnost za broj trombocita (CV = 3%) u fiziološkom rasponu vrijednosti te su u sustavu unutarnje i vanjske laboratorijske kontrole kvalitete. [99]

1.6.1.6. Srednji volumen trombocita - MPV (engl. mean platelet volume)

Cirkulirajući trombociti izrazito su heterogeni po veličini kao odraz metaboličke i funkcionalne aktivnosti. Mikroskopskim pregledom trombocita nije moguće egzaktno odrediti njihov volumen koji se izražava u femtolitrima (fL) pa je razvoj tehnologije staničnih analizatora unatrag 20 godina omogućio volumetriju ovih stanica. Izrazito brza promjena oblika trombocita nakon uzimanja uzorka na antikoagulans K3EDTA koji veže slobodne $Ca2^{+}$ ione kako u krvi tako i na membrani trombocita, ima za posljedicu promjenu oblika, a time i volumena u više od 1/5 stanica uzorka krvi. Nakon sat vremena dolazi do stabilizacije i MPV ostaje stabilan oko 8 h. Uočena je varijabilnost veličine/volumena trombocita u korelaciji s brojem trombocita: povećani volumen prati sniženi broj trombocita. Referentne vrijenosti se kreću od 6,8-104 f/L. Kliničko značenje MPV-a je u pretpostavci da su veći trombociti reaktivniji i uzrok su nastanka više trombogenih faktora.[100,101] Postoje kontradiktorni literaturni podaci o povezanosti MPV-a i životnog vijeka trombocita prema kojima su mlađi trombociti većeg volumena kao odraz ubrzane trombopoeze. Indirektan pokazatelj starosti trombocita bilo bi određivanje koncentracije serotonina. Naime, pokusi na psima pokazali su da stariji trombociti nakupljaju više serotonina, što je kasnije potvrđeno i na humanim trombocitima. Razumljivo je da takvo praćenje životnog vijeka trombocita ostaje tek na razini eksperimentalne hematologije.[102,103] Više je istraživanja usmjereno prema kliničkom značaju MPV-a kao potencijalnom prediktivnom pokazatelju aktiviranja trombocita kao sastavnice patogeneze ateroskleroze i razvoja akutnog koronarnog sindroma.

1.6.1.7. Trombokrit - Pct

Trombokrit predstavlja volumni udjel trombocita u jedinici volumena krvi. Analogiju nalazimo s hematokritom kao konvencionalnim načinom izražavanja volumnog udjela eritrocita. Izračunava se isključivo matematički umnoškom MPV –a i broja trombocita. Referentni interval je u rasponu 0.214±0.40%. Novija istraživanja uključuju ga u prediktivne biljege kronične koronarne bolesti.[99]

1.6.1.8. Raspodjela trombocita po volumenu – PDW (engl. platelet distribution width)

Ovaj pokazatelj je mjerilo za različitosti trombocita po veličini i koristi se u kliničkoj praksi u diferencijalnoj dijagnostici reaktivnih i primarnih trombocitoza dok se sve više

radova usmjereno na ispitivanje njegovog značaja u svrhu prediktivnog pokazatelja trombofilija. Vrijednost ovog pokazatelja dobiva se iz krivulje raspodjele po volumenu i predstavlja širinu te krivulje. Normalna krivulja raspodjele trombocita po volumenu je ulijevo ukošena Gausova krivulja. Može se zaključiti da je veći broj trombocita kao i srednja vrijednost volumena ispod 10 fl, a manji dio trombocita po volumenu (time i po veličini) veći su trombociti i predstavljaju mlađe trombocite. Varijabilnost rezultata proizlazi iz načina izražavanja ove vrijednosti na različitim analizatorima (kao CV ili SD). Neovisno o načinu izražavanja predstavljaju mjeru varijacije volumena mjerene u izbrojenoj populaciji trombocita. Za kliničku interpretaciju potrebno je prihvatiti rezultate najveće baze ispitivanja PDW –a iz studije NHANTES III koja definira referentni interval od 15% do 17,7 % (izraženo kao CV).[104]

1.7. MODEL TROMBOCITNOG SEROTONINA U NEUROBIOLOGIJI

Kako je već ranije spomenuto, neravnoteža unutar serotoninskog, ali i drugih neurotransmiterskih sustava, igra vrlo veliku ulogu u razvoju psihičkih poremećaja, među njima i depresije. Provođenja istraživanja serotonina iz CŽS-a vrlo su ograničena zbog nepristupačnosti uzimanja uzoraka za analizu, stoga se sve više koriste istraživanja elemenata trombocitnog serotoninskog sustava. Sličnost između ta dva serotoninska sustava ustanovljena je sredinom prošlog stoljeća.[105] Utvrđena je sličnost (ali ne i identičnost) osnovnih elemenata: enzima monoaminooksidaze, serotoninskog prijenosnika, 5HT2A receptora. Ono što nam ne dozvoljava da govorimo o identičnosti već samo o sličnosti ta dva sustava je to što serotonin u trombocitima razgrađuje MAO-B, a u neuronima ga razgrađuje MAO-A. Daljnja razlika je što trombocit ne može sam sintetizirati serotonin zbog nedostatka triptofan hidroksilaze.[106,107] Trombocitni serotonin predstavlja lako dostupan biološki pokazatelj, a brojne studije nastoje proučiti njegovu povezanost s različitim oblicima depresivnog poremećaja, suicidalnim ponašanjem te postoji li povezanost s predviđanjem odgovora na farmakoterapiju.[108]

1.8. DOSADAŠNJE STUDIJE

U nekim od dosadašnjih studija rezultati su pokazali da se kod bolesnika s velikim depresivnim poremećajem mjeri snižena koncentracija trombocitnog serotonina, te da terapija antidepresivima mijenja neke trombocitne pokazatelje. Tako je studija Takakshi, 1976. rađena na 20 bolesnika s unipolarnom depresijom i 19 bolesnika s involutivnom

depresijom, od kojih je 20 njih imalo prvu depresivnu epizodu, a u studiji je bilo i 118 zdravih ispitanika, pokazala da je koncentracija trombocitnog serotonina kod unipolarne i involutivne depresije niža nego kod zdravih dobrovoljaca.[109] Studija Sarrias i sur, 1987. pokazala je da koncentracija trombocitnog serotonina značajno niža nego kod zdravih dobrovoljaca, a u studiju je bilo uključeno 18 bolesnika s melankolijom, a 20 je bilo zdravih dobrovoljaca.[110] Studija Quintana i sur. 1992. koja je obuhvaćala 25 neliječenih depresivnih bolesnika i 25 zdravih dobrovoljaca pokazala je da je koncentracija trombocitnog serotonina niža u depresivnih bolesnika.[111] Studija Maurej- Spurej i sur 2004. koja je obuhvaćala 27 depresivnih bolesnika od kojih je 13 bilo neliječenih, a 14 su uzimali SSRI, pokazala je nižu koncentraciju trombocitnog serotonina u neliječenih depresivnih bolesnika.[108]

U radu Ataoglu i Canon iz 2009. kojim su pratili 15 bolesnika s velikim depresivnim poremećajem u usporedbi s kontrolnom grupom zdravih dobrovoljaca ustanovljeno je da je srednji volumen trombocita značajno viši u grupi pacijenata s depresijom, ali nije nađeno statistički značajne razlike između depresivnih pacijenata i kontrolne grupe što se tiče broja trombocita.[112] Također nađeno je značajno smanjenje MPV nakon osmotjednog tretmana s escitalopramom, ali i značajno smanjenje broja trombocita. MPV je nakon osam tjedana tretmana još uvijek bio viši nego u kontrolne skupine. Povezanost promjena na MADRS (Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale) skali i MPV-a nije bila statistički značajna**.** Bolesnici s preboljenim infarktom miokarda i oni s nestabilnom anginom pectoris imaju povišene vrijednosti MPV-a u usporedbi s bolesnicima sa stabilnom anginom pectoris ili s onima koji imaju bol u prsištu nekardiogenog porijekla. Povišeni MPV također je prepoznat kao nezavisni faktor rizika od srčanog ili moždanog udara.[113]

U studiji Canac i sur. iz 2011. g. ispitivao se odnos između MPV-a kao pokazatelja aktivnosti trombocita - i depresije, u odrasloj populaciji u Turskoj.[114] U studiju je bilo uključeno 2286 ispitanika. Utvrđene su statistički značajno (p=0,001) povišene vrijednosti MPV- a u bolesnika s depresijom nego u kontrolne skupine zdravih dobrovoljaca. Po isključenju drugih parametara koji su mogli utjecati na povišenje razine MPV, vrijednost MPV-a kod depresivnih bolesnika bila je i dalje povišena. U studiji Song i sur. iz 2012. određivao se broj trombocita nakon terapije escitalopramom, venlafaksinom i bupropionom i nađen je značajno smanjen broj trombocita mjesec dana nakon terapije escitalopramom, dok kod druga dva lijeka promjene nisu bile značajne.[115]

Tablica 3. Prikaz rezultata nekih istraživanja kod ispitanika s depresivnim poremećajima

AUTORI	Hoo Rim Song, Young-Eun Jung, Hee-Ryung Wang, Young Sup Woo, Tae-Youn Jun, Won-Myong Bahk	Ahmet Ataoglu, Fatih Canan	Fait Canan, Suber Dikici, Ali Kutlucan, Gokhan Celbek, Adem Gungor, Yusuf Aydin, Gulsen Kocaman
NAZIV RADA	Platelet count alterations associated with escitalopram, venlafaxin, and bupropion in depressive patient	Mean platelet volume in patient with major depression – Effects of escitalopram treatment	Asocciation of mean Platelet volume with DSM-IV major depression in a large community – based polupation: The MELEN study
GODINA	2012.	2009.	2011.
ČASOPIS	Psychiatry and clinical neuroscineces	Journal of Clinical psychopharmacology	Journal of Psychiatric research
DIJAGNOZE	Veliki depresivni poremećaj, Distimija, Neodređen depresivni poremećaj	Veliki depresivni poremećaj	Veliki depresivni poremećaj
BROJ ISPITANIKA ž/m	Escitalopram 42 (28ž/14m) Venlafaxin 50 (31ž/19m) Bupropion 39 (23ž/16m) 131 (82ž/49m)	15 (11ž/ 4 m)	287 (230ž/57m)
KONTROLNA SKUPINA ž/m	ne	17 (11ž / 6 m)	1999 (1234ž/765m)
Plt	da	da	da
MPV	ne	da	da
METODE	Usporedba demografskih, kliničkih karakteristika i Plt između grupa ispitanika tretiranih escitalopramom, venlafaxinom i bupropionom kroz četiri tjedna	Usporedba dobi, Plt, MPV, BMI i rezultata na MADRS skali nakon 8 tjedana tretmana escitalopramom	Usporedba MPV,Plt, uk. kolesterola, triglicerida, HDL, LDL, BMI i opsega struka između depresivnih bolesnika i kontrolne skupine
REZULTATI	Plc u grupi ispitanika tretiranih escitalopramom značajno je niži nego u grupi ispitanika tretiranih venlafaksinom i bupropionom,	MPV je značajno viši u grupi ispitanika s depresijom. Nakon tretmana s escitalopramom značajno smanjenje MPV i Plt, značajno poboljšanje skora na MADRS skali, nema povezanosti promjene MPV-a s rezultatima na MADRS skali.	MPV, uk. kolesterol, HDL, LDL značajno viši u bolesnika s depresivnim poremećajem, postoji povezanost između vrijednosti MPV i depresije

1.9. LIJEČENJE DEPRESIVNOG POREMEĆAJA LIJEKOVIMA KOJI DJELUJU NA SEROTONINSKI SUSTAV

Unazad 50- ak godina pratimo intenzivan razvoj farmakoterapije depresije. Antidepresivi su raznolika skupina lijekova različitog mehanizma djelovanja, a zajedničkog svojstva da kod depresivnih osoba dovode do djelomičnog ili potpunog povlačenja depresivne simptomatogije.

Triciklički antidepresivi zauzeli vrlo značajno mjesto u povijesti antidepresiva jer su bili baza za daljnja istraživanja te se preko njih utvrdila bazična važnost inhibicije ponovne pohrane serotonina i noradrenalina za antidepresivno djelovanje. No, imali su utjecaj i na razne druge receptore i neurotransmiterske sustave što je pridonosilo širokom profilu nus pojava i stoga slabijoj podnošljivost lijeka. U samom antidepresivnom učinku nije se daleko odmaklo od navedenih „starih“ lijekova, ali s druge strane, bolja podnošljivost povećava suradljivost bolesnika, te se terapija lakše i sigurnije provodi potrebno vrijeme bez prekida zbog nuspojava, pa je time i antidepresivni učinak bolji i potpuniji osobito u prevenciji recidiva u čemu je nužan kontinuitet i trajanje terapije antidepresivima. U tablici 4. prikazana je podjela antidepresiva prema mehanizmu djelovanja.[116]

Tablica 4. Prikaz podjele antidepresiva prema mehanizmu djelovanja

SKUPINA ANTIDEPRESIVA	PREDSTAVNICI	MEHANIZAM DJELOVANJA
TCA triciklički antidepresivi	Amitriptilin, klomipramin, Maprotilin (tetraciklički) dezipramin	Inhibicija ponovne pohrane serotonina i noradrenalina, antimuskarinski i antihistaminski učinak, blokada natrijevih kanala, blokaba adrenergičkih α1 receptora
MAO inhibitori monoaminooksidaze	Mokolobemid, fenelzin, tranilciporomin	Inhibicina enzima MAO-A
SIPPS selektivni infibitori ponovne pohrane serotonina	Citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin	Blokada serotonionskih transportera
NRI blokatori ponove pohrane noradrenalina	Reboksetin	Blokada noradrenergičkih transportera
SNRI selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina	Duloksetin, venlafaksin, milnacipram	Blokada serotoninskih i noradrenergičkih transportera
NDRI inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina	Bupropion	Blokada noradrenergičkih i dopaminergičkih transportera
NASSA blokatori specifičnih noradrenergičkih i serotoninskih receptora	Mirtazapin	Blokada serotoninskih 5HT2A, 5HT2C receptora i noradrenergičkih α2 receptora
Modulatori unosa serotonina	Tianeptin	Indirektan utjecaj na glutamatni dopaminski sustav
Agonisti melatoninskih receptora i antagonisti 5HT2C receptora	Agomelatin	Agonizam na melatoninske receptore tipa 1 i 2 i indirektan utjecaj na dopaminski sustav

(tablica preuzeta iz Šagud M, Peleš AM, Vuksan ĆB, Brataljenović T. Mehanizam djelovanja antidepresiva, Medix 2013, 156-159)

Među navedenim antidepresivima, danas se najviše primjenjuju SIPPS-i (selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina) koji su svi međusobno slični i ne razlikuju se bitnije u antidepresivnom djelovanju, ali se razlikuju u profilu nuspojava. 1988. g. u kliničku praksu uveden je fluoksetin i vrlo brzo dolazi do promjena u farmakološkom liječenju bolesnika s obzirom na ranije. Mehanizam djelovanja SIPPS-a je blokada serotoninskog transportera.

Navedeni proces u CŽS-u događa se u raznim područjima gdje završavaju serotoninergički neuroni čije je polazište u nuclei raphe. Porast ekstracelularne koncentracije serotonina u frontalnom korteksu dovodi do antidepresivnog djelovanja, u bazalnim ganglijima ima učinak na simptomatologiju opsesivno kompulzivnog poremećaja, u limbičkom korteksu ima učinak kod paničnog poremećaja, a u hipotalamusu porast ekstracelularne koncentracije serotonina ima učinak na poremećaje hranjenja. Antidepresivni učinak se postiže kada blokada serotoninskog transportera bude oko 80%, a svi danas na tržištu prisutni SIPPS-i već i u dozama manjim od preporučenih postižu blokadu serotoninskog transportera u navedenom postotku. Posljedično dolazi do povećanja koncentracije serotonina u sinapsama što za posljedicu ima djelovanje na postsinaptičke 5HT2A, 5HT2C i 5HT3 receptore što rezultira nuspojavama prvih tjedana uzimanja lijeka. Agonističko djelovanje SIPPS-a na postsinaptičke 5HT1A i 5HT4 receptore dovodi do antidepresivnog i anksiolitičkog učinka. SIPPS-i na početku terapijskog razdoblja djeluju i na stimulaciju 5HT1A presinaptičkih autoreceptora što za posljedicu ima smanjenje aktivnosti serotoninskih neurona. Kroz nekoliko tjedana dolazi do desenzitizacije postsinaptičkih serotoninskih receptora što za posljedicu ima ublažavanje ili potpuno povlačenje nuspojava. Početak antidepresivnog djelovanja povezan je s time da se aktivnost serotonergičkih neurona vraća na normalu, a potom povećava, zbog desenzitizacije presinaptičkih 5HT1A receptora. Unatoč biološkom učinku koji SIPPS-i imaju, ipak se kod određenog broja bolesnika ne postiže zadovoljavajući antidepresivni učinak (procjenjuje se da kod 30-50 % bolesnika SIPPS-i neće pokazati antidepresivni učinak) pa se iz tog razloga primijenjuju lijekovi drugačijeg mehanizma djelovanja. Odabir lijeka mora biti individualiziran s obzirom na svakog pacijenta i njegovu kliničku sliku te moguće nuspojave koje bi upravo taj pacijent mogao razviti što bi moglo remetiti tijek liječenja i oporavak.

Kod nas su registrirani slijedeći SIPPS lijekovi, a njihove primarne karakteristike po kojima se međusobno i razlikuju jesu:

1. Fluoksamin - najveći afinitet za sigma receptore, a njihova stimulacija dovodi do povećanja kolinergičke i glutaminergičke transmisije koja ima važan učinak na kognitivno funkcioniranje koje je često u depresiji narušeno.[117]
2. Fluoksetin - inhibitor je serotoninskih 5HT2C receptora čime dolazi do povoljnog učinka na sporovalno spavanje, poboljšanje kognitivnih funkcija, antidepresivni učinak, ima umjereni učinak na MAO A i MAO B.[118.]
3. Paroksetin – umjereni afinitet prema noradrenergičkim receptorima, ima antikolinergički

učinak, oba navedena učinka su ovisna o dozi lijeka, najpotentniji je SIPPS.[119, 120, 121]

4. Sertralin - inhibira dopaminski transporter, povećava razinu dopamina u nukleus acumbens, ima učinak na sigma receptore i na adrenergičke alfa 1 receptore. [119,122]

5. Citalopram - vrlo snažan inhibitor ponovne pohrane serotonina, najjači afinitet za H1 histaminske receptore od svih SIPPS-a te u višim dozama svakako treba obratiti pažnju na sedaciju i porast tjelesne težine kao nuspojave.

6. Escitalopram – najselektivniji inhibitor ponovne pohrane serotonina, čak niti u visokim dozama ne djeluje ni na jedan drugi receptor, transporter ili enzim.

Tablica 5. Prikaz doza, mehanizma djelovanja, nuspojava i cyp enzima preko kojih se SIPPS-i metaboliziraju

SIPPS	DOZE	MEHANIZAM DJELOVANJA	NUSPOJAVE	CYP
FLUOKSAMIN	100mg	SRI, σ, 1A2,	Mučnina, glavobolja, insomnija, suhoća usta,	Cyp 3A4
FLUOKSETIN	20mg	SRI, 5HT2C, NRI	Mučnina, sedacija, glavobolja, suhoća usta, anksioznost	Cyp 3A4
PAROXETIN	20mg	SRI, NRI, NOS, mACH	Mučnina, sedacija, glavobolja, suhoća usta, insomnija	Cyp 2D6
SERTRALIN	50mg	SRI, DRI, σ	Mučnina, glavobolja, dijareja, seksualna disfunkcija, somnolencija	Cyp 2D6
CITALOPRAM	10mg	SRI, H1	Glavobolja, suhoća usta, umor, porast tjelesne težine	Cyp2C19, Cyp3A4
ESCITALOPRAM	10mg	SRI	Mučnina, promjene apetita	Cyp2C19, Cyp2D6, Cyp3A4.

U tablici 5. prikazane su standardne doze SIPPS lijekova, mehanizam djelovanja, nus pojave pojedinih SIPPS-a i navedeno je na koji enzim iz skupine citokroma P 450 djeluju. Navedeno je potrebno detaljno poznavati kako bi pacijentu u okviru njegove kliničke slike te s obzirom na druge lijekove koje uzima, mogli odabrati odgovarajući lijek, te kako nuspojave ne bi pogoršale kliničku sliku i remetile liječenje. Razlike su minimalne, ali dovoljne da

profil podnošljivosti i vrsta nuspojava od pacijenta do pacijenta bude različita. Važno je napomenuti da je većina nuspojava najčešće kratkotrajna i prolazna i da se pažljivim odabirom doze najčešće mogu bitno reducirati. Teže, dugotrajnije i opasnije nuspojave i komplikacije pri primjeni SIPPS lijekova su moguće, ali su vrlo rijetke te ako se pacijent redovito prati i ako se imaju na umu kao iako rijetke, ipak moguće, na vrijeme ih se može eliminirati. Značajnija razlika proizlazi iz farmakokinetskih svojstava svakog pojedinog lijeka iz grupe SIPPS-a. Poluvrijeme eliminacije za citalopram, sertralin, fluoksamin i paroksetin iznosi 24 sata, a iznimka je fluoksetin čije poluvrijeme eliminacije iznosi 2-4 dana, a za njegov metabolit norfluoksetin 7 do 15 dana. Bitne razlike proizlaze iz sposobnosti svakog SIPPS-a da inhibira enzime CYP 450. Npr. sertralin, a još manje citalopram, imaju minimalan učinak na enzime CYP 450, dok je fluvoksamin nejneselektivniji i može drastično povisiti koncentraciju lijekova koji se metaboliziraju s CYP 3A4. Paroksetin utječe na CYP 2D6 enzim, a inhibicija traje oko 3 dana.[123]

Karakteristike ostalih skupina antidepresiva jesu:

Dualni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina**:** venlafaksin - ovisno o dozi, djeluje samo na serotoninski transporter (niža doza) te na noradrenergički transporter (viša doza). Također ima učinak blokade MAOI B enzima;[118] duloksetin - antidepresiv koji je registriran i za liječenje neuropatske boli, a taj se učinak ostvaruje preko blokade serotoninskog i noradrenalinskog transportera.[124]

Noradrenergički i specifični serotoninergički 5HT2Ai 5HT2C blokator (NASSA): mirtazapin - ovisno o dozi, djeluje kao blokator histaminskih receptora (niska doza), serotoninskih 5HT2A i 5HT2C receptora (srednja doza), adrenergičkih alfa 2 receptora (visoka doza).

Modulatori unosa serotonina: tianeptin - mehanizam djelovanja mu je još uvijek nedovoljno poznat, a smatralo se da djeluje tako da smanjuje količinu raspoloživog serotonina tako što povećava ponovnu pohranu serotonina u neuron, no to još nije jasno znanstveno potvrđeno.[125] Ima malo nuspojava i dobro je podnošljiv lijek, u antidepresivnom smislu jednako učinkovit kao i SIPPS.

Agonisti melatoninskih MT1 i MT2 receptora i antagonist 5HT2C receptora: agomelatin – nema učinka na druge receptore, a za antidepresivni učinak je odgovorno međudjelovanje između navedenih receptora, pri čemu agomelatin zapravo ne utječe na razinu serotonina, već mijenja razinu povišenja dopamina i noradrenalina, a djeluje i na neuroplastičnsot.[126]

Pri upotrebi lijekova koji djeluju na serotoninski sustav valja biti jako oprezan poradi

mogućnosti razvoja toksičnog serotoninskog sindroma koji se javlja zbog povišene serotoninske aktivnosti, hiperstimulacije serotoninskih receptora osobito 5HT1A u kralježnici i moždanom deblu. Također pojačano oslobađanje noradrenalina, glutamata i dopamina koje nastaje kao posljedica pojačane serotoninske aktivnosti daje simptome u okviru toksičnog serotoninskog sindroma.[127] Rijetko će SIPPS-i u pojedinačnoj primjeni u terapijskoj dozi izazvati serotoninski sindrom. Prvenstveno se radi o interakciji viših doza više lijekova koji djeluju na serotoninski sustav. Simptomi toksičnog serotoninskog sindroma su: psihički (smetenost, konfuzija, nemir, disforično ili hipomano raspoloženje), neuromišićni (tremor, drhtavica, mioklonizmi, mišićni rigiditet, midrijaza, dizartrija, glavobolja, poremećaj koordinacije pokreta), gastrointestinalni (povraćanje, mučnina, nadutost), kardiovaskularni (tahikardija, hipo ili hipertenzija), hipertermija.[128] Liječenje se sastoji u promptnom prekidu terapije koja utječe na serotoninski sustav i u simptomatskom liječenju. Smatra se da je toksički neuroleptički sindrom u kontinuumu sa malignim neuroleptičkim sindromom te valja biti posebno oprezan pri primjeni SIPPS-a s antipsihoticima.

2. CILJEVI I HIPOTEZE

2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

2.1. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Odrediti koncentraciju serotonina u trombocitima, broj trombocita i trombocitne pokazatelje u zdravih ispitanika i bolesnika s depresivnim poremećajem.
2. Ispitati povezanost koncentracije trombocitnog serotonina i trombocitnih pokazatelja s kliničkom slikom depresivnog poremećaja.
3. Ispitati postoji li promjena koncentracije trombocitnog serotonina i pokazatelja trombocitnih svojstava tijekom terapije serotoninergičkim antidepresivima u bolesnika s depresivnim poremećajem.

2.2. HIPOTEZE

1. Koncentracija serotonina u trombocitima, broj trombocita i trombocitni pokazatelji su različiti u bolesnika s depresivnim poremećajem i zdravih ispitanika.
2. Postoji povezanost koncentracije trombocitnog serotonina i trombocitnih pokazatelja s kliničkom slikom depresivnog poremećaja.
3. Postoji promjena koncentracije trombocitnog serotonina i pokazatelja trombocitnih svojstava tijekom terapije antidepresivima u bolesnika s depresivnim poremećajem.

3. MATERIJALI I METODE

3. MATERIJALI I METODE

3.1. ISPITANICI

Ova prospektivna klinička studija provedena je u Kliničkom bolničkom centru „Sestre milosrdnice“ u razdoblju od 1. siječnja do 31. prosinca 2011. g. U studiju je bilo uključeno 60 bolesnika liječenih u bolničkim uvjetima, a kriteriji za uključivanje bili su da se radi o bolesnicima s depresivnom epizodom koji su barem tri mjeseca prije uključivanja u studiju bili bez psihijatrijske medikacije, te koji u svojoj anamnezi nemaju neki drugi komorbidni psihijatrijski poremećaj. Kontrolnu skupinu je činilo 63 zdravih dobrovoljaca Hrvatskog zavoda za transfuzijsku medicinu, obaju spolova, bez somatskih i psihijatrijskih bolesti u anamnezi. Dob ispitanika obje skupine je bila od 18-55 godina. Istraživanje je odobrilo etičko povjerenstvo KBC „Sestre milosrdnice“. Nakon što su svi ispitanici obje skupine detaljno informirani o svrsi studije, načinu kako će se ona provesti te o svojim pravima da u svakom trenutku bez posebnog obrazloženja od sudjelovanja u studiji mogu odustati, potpisali su suglasnost za sudjelovanje u studiji.

3.2. DIJAGNOSTIČKI INSTRUMENTI

U ovoj studiji koristio se strukturirani upitnik sa sociodemografskim i anamnestičkim varijablama: spol, dob, stručna sprema, radni i bračni status, mjesto stanovanja, obiteljski hereditet psihijatrijskih poremećaja, dob kada je započela prva depresivna epizoda, trajanje bolesti, ukupni broj epizoda depresivnog poremećaja. Općim medicinskim i neurološkim pregledom isključile su se somatsko-neurološke bolesti. Svim bolesnicima sudionicima u istraživanju depresivni poremećaj se dijagnosticirao pomoću MINI upitnika - Kratki međunarodni neuropsihijatrijski registar (Mini International Neuropsychiatric Inventory, MINI). MINI je kratka strukturirana dijagnostička ljestvica pomoću koje se dijagnosticiraju psihički poremećaji u skladu s DSM-IV i MKB-10 za potrebe multicentričnih kliničkih i epidemioloških studija. Radi se o kratkom instrumentu podijeljenom na module u skladu s dijagnostičkim kategorijama koje se promatraju.[129] Pomoću tog upitnika odredio se i podtip depresivnog poremećaja (melankolični, atipični, psihotični) te tijek poremećaja (povratni, samo jedna epizoda).

Kao dodatno dijagnostičko sredstvo u postavljanju dijagnoze i procjeni težine depresivnog poremećaja (blagi, srednji ili teški) koristila se Hamiltonova ocjenska ljestvica depresije

(Hamilton rating scale for depression – HAM-D). Postoji skala sa 7, 17 i s 21 česticom, ali u svakodnevnoj uporabi je znatno više ona sa 17 čestica. Prema skali HAM-D 17 ukupan zbroj bodova kod blage depresije ne prelazi 18, u umjereno teškoj depresiji zbroj bodova je 18-25, u teškoj depresiji zbroj bodova je više od 25, a maksimalan zbroj bodova je 56. Koristili smo Hamiltonovu ocjensku ljestvicu za anksioznost (Hamilton Rating Scale for Anxiety, HAM-A) koja ima 14 čestica, a posljednja čestica ponašanje tijekom kliničkog intervjua. Temelji na somatskim simptomima i bazira se na subjektivnom iskazu pacijenta. U depresivnih pacijenata treba se koristiti zajedno sa skalom za depresiju HAM-.[129] Prema HAM-A skali ukupan broj bodova kod blage anksioznosti ne prelazi 17, kod blage do umjerene je između 18-24, indikator umjerene do teške anksioznosti je 25-30 bodova, a maksimalan zbroj bodova je 56.[130] Ocjenska ljestvica općeg kliničkog učinka (Clinical Global Impression -CGI) koristila se za procjenu težine depresivne epizode (raspon od 1- nije bolestan do 7 –izuzetno teško bolestan) i za procjenu odgovora na liječenje (raspon od 1- izuzetno poboljšanje do 7- izuzetno pogoršanje).

3.3. LABORATORIJSKE METODE

Biokemijske analize krvi potrebne za ovu studiju izvršene su u Kliničkom zavodu za kemiju Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ Uzorci krvi uzimani su od dobrovoljnih darivatelja krvi prilikom rutinskog darivanja krvi u Hrvatskom zavodu za transfuzijsku medicinu u Zagrebu u vremenu od 7 do 9 sati ujutro. Uzorci su dopremljeni u vremenu od jednoga sata od uzimanja u fiksiranim stalcima bez pothlađivanja. Svim se ispitanicima natašte, 12 sati nakon posljednjeg obroka, u jutarnjim satima od 8 do 9 sati ujutro izvadila venska krv u dva plastična spremnika zapremine 3 ml, a u kojima se nalazio K3EDTA antikoagulans. Hemolitični i lipemični uzorci isključeni su iz daljnjeg istraživanja. Valjani uzorci bili su uskladišteni do početka testiranja na -25ºC. Uzorci krvi su se analizirali sat vremena od uzimanja krvi od ispitanika jer u tom periodu dolazi do male promjene MPV-a u in vitro uvjetima, te je on nakon toga stabilan oko 8 h na 25ºC. Učinjene su sve pretrage koje pripadaju kompletnoj krvnoj slici i dodatne pretrage trombocita (PDW i Pct) koje su uključene u istraživanje.

3.3.1. Određivanje broja trombocita i MPV-a

Plt, MPV i PDW u svim uzorcima venske krvi odredili smo na hematološkom analizatoru Beckman Coulter LH 750 (Beckman Coulter, Miami, SAD). Beckman-Coulter 750 je

automatski hematološki analizator za *in vitro* dijagnostiku u kliničkim hematološkim laboratorijima. Analizator određuje 24 hematološka parametara pri čemu se izravno mjere u krvi: broj leukocita (WBC), broj eritrocita (RBC), koncentracija hemoglobina (HGB), broj trombocita (PLT), broj retikulocita (RTC), broj eritroblasta (NRBC), prosječni volumen eritrocita (MCV), prosječni volumen trombocita **(**MPV**)** i prosječni volumen retikulocita (MRV), dok se ostali parametri (HCT, MCH, MCHC, RDW, PCT, PDW, IRF) izračunavaju iz podataka o izmjerenim parametrima. Instrument radi po načelu impedancije i volumetrijskog brojenja krvnih stanica. Razrijeđena suspenzija stanica prolaskom kroz strujni krug izaziva promjene otpora koje izazivaju promjene napona, što se bilježi detektorima, a nastali se signali prevode u električne impulse koji se broje. Količina volumena izotonične elektrolitne otopine koju stanice izbijaju svojim prolaskom analogna je visini električnog impulsa i rabi se za određivanje staničnog volumena.

Temeljem principa VCS-tehnologije, prema kojem se ujedinjuju karakteristike stanica leukocitne loze tako da se volumen stanice određuje impedancijskom metodom, a nukleocitoplazmatski omjer, granuliranost stanica i gustoća jezgre razlikama u vodljivosti radiofrekventnih signala, analizator prikazuje dvodimenzionalni citogram. Taj prikaz grupira stanične populacije, a broj točkica u svakoj populaciji označuje koncentraciju pojedine vrste stanica i naziva se *scate-gram.* Računalnom obradom dobiva se peterodijelna diferencijalna krvna slika koja razlučuje populacije neutrofilnih granulocita, limfocita, monocita, eozinofilnih i bazofilnih granulocita. Rezultat se izražava u relativnim (%) i apsolutnim (10^9/L) vrijednostima leukocitnih populacija. U analizi svakog uzorka analizator automatski sve parametre određuje tri puta u zasebnim komoricama i kao rezultat izdaje srednju vrijednost određivanja. Analizator određuje još pet parametara krvnih stanica koji još nisu usvojeni za upotrebu u kliničkim hematološkim laboratorijima. Ti parametri imaju oznaku @ koja se nalazi ispred kratice parametara ispisanih na pregledniku:

- @ HLR **%** = high light scatter reticulocytes %
- @ HLR **#** = high light scatter reticulocytes #
- @ MSCV = mean sphered cell volume
- @ Pct = plateletcrit
- @ PDW = platelet distribution width

Broj trombocita i MPV određivani impedancijskom metodom akreditirane su pretrage

Kliničkog zavoda za kemiju KBCSM prema HR EN ISO 15189:2006. Nepreciznost za broj trombocita i MPV izražena kao koeficijent varijacije na godišnjoj razini za 2010. godinu bila je: CV (trombociti) = 2,92%, dok je za MPV bila CV = 1,01%.

3.3.2. Određivanje Pct

Trombokrit je parametar koji je rezultat umnoška broja trombocita i njihovog MPV-a. Izražava kao se numerička frakcija te stoga nema mjerne jedinice.

3.3.3. Određivanje PDW

Na Beckman Coulterovima analizatorima raspodjela trombocita po volumenu izražava se kao koeficijent varijacije volumena i rezultat je matematičkog izračuna prema formuli: PDW = 10 V kod 16% / V kod 84% konst. (konst = faktor korekcije koincidencije).

3.4. ODREĐIVANJE TROMBOCITNOG SEROTONINA

3.4.1. Priprema plazme bogate trombocitima (PRP)

Nakon što smo u svakom uzorku venske krvi odredili trombocitne pokazatelje na hematološkim analizatorima, uzorak smo centrifugirali 10 min na 200 G (500 okretaja/min) na temperaturi od 20 °C. Odvojili smo gornji dio supernatanta kojeg čini plazma bogata trombocitima (PRP). Broj trombocita odredili smo na hematološkom analizatoru neposredno nakon odvajanja uz prethodno protresanje.

3.4.2. Postupak suspendiranja trombocita

Nakon određivanja broja trombocita odvojili smo 200 μL PRP i dodali 800 μL fiziološke otopine. Taj smo uzorak centrifugirali 10 minuta na 4500 G (4000 okretaja/min) na 4 °C.

Nakon centrifugiranja uklonili smo supernatant i na talog dodali 200 μL destilirane vode. Zatim smo u električnoj miješalici (*engl. vortex mixer*) uzorak miješali 1 minutu. Iz ovako pri-premljene suspenzije trombocita skladištili smo 100 μL na temperaturu –20 °C do određivanja koncentracije serotonina. Vrijeme skladištenja bilo je najduže 4 tjedna.

3.4.3. Određivanje koncentracije serotonina u trombocitima enzimoimunoanalizom

(engl. enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA).

Koncentraciju serotonina u trombocitima određivali smo testom ELISA FAST, verzija 2, 2009/ 2010 proizvođača DRG (DRG Instruments Gmbh, Njemačka). Prije određivanja količine serotonina, uzorke suspenzije trombocita termostatirali smo na sobnu temperaturu i centrifugirali 2 min na 10.000 okretaja/min. Postupak određivanja količine serotonina u trombocitima ovom metodom pretpostavlja kvantitativno aciliranje serotonina u svim uzorcima. Aciliranje kontrolnih uzoraka, standarda i uzoraka suspenzije trombocita izvodi se dodatkom:

1. 25 μL acilirajućeg reagensa
2. pufera 250 μL acilirajućeg pufera
3. 25 μL uzorka.

Nakon toga se reakcijska smjesa neprekidno miješa tijekom 15 minuta na temperaturi od 20 do 25 °C. Ovako pripremljeni standardi, kontrole i uzorci pipetiraju (25 μL) se u jažice mikrotitarske ploče na čijim se stijenkama nalazi vezana definirana količina antigena (serotonin). Dodatkom 100 μL antiseruma sa serotoninskim antitijelima i inkubiranjem na 20–25 °C uz stalno protresanje u trajanju od 1 sata dolazi do kompetitivnog vezivanja serotonina iz suspenzije trombocita i vezanog na stijenke jažica. Nakon što je postignuta reakcijska ravnoteža, suvišak slobodnog antigena (serotonina) i kompleksa antigen – antiserum ispere se trostrukim ispiranjem svaki put s 300 μL pufera za ispiranje. Mikrotitarske ploče se nakon ispiranja prislone na apsorbirajuću podlogu. U svaku jažicu doda se 100 mL enzimskog konjugata i inkubira 30 minuta uz protresanje. Enzimski konjugat sastavljen je od anti-zečjih IgG-peroksidaza koji se veže na antitijela vezana na antigen na stjenkama. Peroksidaza katalizira oksidaciju TMB (tetrametilbenzidina) pri čemu se formira obojeni kompleks, a sama se reakcija zaustavlja dodatkom 100 mL otopine koja sadrži 0,25 M H_2SO_4. Nakon dodatka otopine za zaustavljanje enzimske reakcije količina stvorenog obojenog kompleksa određuje se očitanjem ekstinkcija u mikrotitarskoj ploči na automatskom čitaču mikrotitarske pločice (Humana – Microreader, Njemačka) fotometrijski na 450 nm. Kalibracijska se krivulja izrađuje sa šest standardnih otopina u rasponu vrijednosti od 0 do 2500 ng/mL serotonina. Interpoliranjem vrijednosti ekstinkcije uzorka na krivulju, očitava se vrijednost količine serotonina u ispitivanom uzorku.

3.4.4. Izračunavanje koncentracije serotonina u trombocitima

Ukoliko se koncentracija serotonina želi izraziti na broj trombocita potrebno je koncentraciju serotonina u ng/mL dobivenu očitanjem iz krivulje pomnožiti s 1000 i podijeliti s brojem trombocita u PRP – u izraženim na $10^{9.}$

Formula: $$\frac{\text{koncentracija serotonina (ng/mL) x 1000}}{\text{broj trombocita u PRP } (10^9)}$$

3.4.5. Postupak kratke evaluacije analitičkog sustava i metode ELISA

Postupak je učinjen prema protokolu ECCLS. Nepreciznost je ispitana na 10 ponavljanja u seriji. Kao uzorak korištena je komercijalna kontrola (Control 1) proizvođača DRG (DRG Instruments Gmbh, Njemačka). Netočnost je ispitana određivanjem količine serotonina u komercijalnim kontrolama (Control 1 i Control 2) proizvođača DRG (DRG Instruments Gmbh, Njemačka) s dvije razine vrijednosti u razdoblju od 12. 01. 2010. do 23. 01. 2011. godine. Verifikacija referentnog intervala provedena je s rezultatima koncentracije serotonina dobivenih u 144 zdrava ispitanika. Odabrana metoda za usporedbu u ovom je radu bila metoda visokotlačne tekućinske kromatografije (HPLC). Učinjena je usporedba s 44 uzorka ispitanika s vrijednostima iz cijeloga koncentracijskog područja.

3.5. STATISTIČKE METODE

U statističkoj obradi podataka korištene su deskriptivne statističke metode kako bi se opisale sociodemografske i kliničke karakteristike ispitanika. U daljnjoj obradi pomoću Kolmogorov-Smirnoljevog testa ispitana je normalnost distribucije parametrijskih podataka. Neparametrijske varijable i one koje odstupaju od normalne raspodjele analizirane su pomoću χ^2-testa. Varijable koje pokazuju normalnu distribuciju uspoređivane su pomoću t-testa. Da bi utvrdili povezanost između varijabli korištene su logistička regresija i linearna regresijska analiza. Dijagnostičku specifičnost i senzitivnost ispitali smo pomoću ROC analize. Ukoliko je p vrijednost bila 0.05 (na razini 5%) smatrali smo rezultat statistički značajnim. Analize su učinjene pomoću komercijalnog statističkog paketa SPSS verzija 20.

4. REZULTATI

4. REZULTATI

4.1. Sociodemografske i kliničke karakteristike ispitanika

U istraživanje je uključeno ukupno 123 ispitanika i to 60 u fenotipski zdravoj kontrolnoj skupini te 63 bolesnika s velikim depresivnim poremećajem. Sociodemografske i kliničke karakteristike ispitanika s depresivnim poremećajem te kontrolne skupine vidljive su u Tablici 5. U skupini depresivnih bolesnika bilo je 66,7% muškaraca i 33,3% žena, te u kontrolnoj skupini 73,3% muškaraca i 26,7% žena. Nije bilo statistički značajne razlike između skupina prema spolu. U skupini depresivnih bolesnika, prosječna dob u godinama bila je 48,98 godina, a u kontrolnoj skupini 45,60 godina. Nije bilo statistički značajne razlike između skupina prema dobi. Jednako tako nije bilo statistički značajne razlike između ispitanika prema stručnoj spremi, bračnom statusu, sredini u kojoj žive niti prema hereditetu. Vezano uz status zaposlenja, dobivena je statistički značajna razlika između depresivnih bolesnika i kontrolne skupine, $\chi 2=17,38$; df=2, $p<0.01$.(Tablica 5).

Tablica 5. Sociodemografske karakteristike ispitanika

	DEPRESIJA N = 63	**KONTROLA N = 60**	**STATISTIKA**
SPOL N (%) muški ženski	 42 (66,7%) 21 (33,3%	 44 (73,3%) 16 (26,7%)	χ^2 =0.649 df =1 p = 0.439
STRUČNA SPREMA N (%) srednja viša visoka	 8 (12,7%) 42 (66,7%) 13 (20,6%)	 3 (5,0%) 33 (55,0%) 24 (40,0%)	 χ^2 =6,554 df =2 p = 0,038
BRAČNI STATUS N (%) oženjen/udata neoženjen/neudata razvedeni/udovci	 38 (60,3%) 17 (27,0%) 8 (12,7%)	 42 (70,0%) 16 (26,7%) 2 (1,6%)	 χ^2 = 3,759 df=2 p = 0.153
SREDINA N (%) grad selo	 47 (74,6%) 16 (25,4%)	 41 (68,3%) 19 (31,7%)	χ^2 = 0,593 df =1 p = 0.549
RADNI STATUS N (%) zaposlen nezaposlen umirovljenik	 28 (44,45) 21 (33,3%) 14 (22,2%)	 48 (80,0%) 5 (8,3%) 7 (11,7%)	 χ^2 = 17,380 df = 2 p < 0.01
ŽIVOTNA DOB u godinama	48,98 ± 13,174	45,60 ± 10,990	t = 1,543 df = 121 p = 0.125

U tablici 6. vidljive su kliničke karakteristike depresivnih bolesnika. Ispitivali smo dotadašnji odgovor na terapiju, procjenjivali aktualnu suicidalnost, suicidalni rizik, te dotadašnje pokušaje suicida. Također smo procjenjivali radi li se kod ispitanika radi o depresiji s melankoličnim obilježjima, postoji li obiteljski hereditet i na kraju koliko je bilo kod ispitanika depresivnih epizoda te koliko je prosječno trajanje bolesti. Utvrdili smo da je 17 bolesnika (27%) do sada imalo potpun odgovor na terapiju, njih 32 (50,8%) djelomičan odgovor, a kod 14 (22,2%) bolesnika smo utvrdili rezistenciju na terapiju. Kod 25 (39,7%) bolesnika smo utvrdili aktualnu suicidalnost, a kod njih 38 (60,3%) ona nije utvrđena. 20 bolesnika (31,7%) u svojoj je anamnezi imalo pokušaj suicida, a njih 43 (68,3%) bilo je bez pokušaja suicida u anamnezi. U procjeni suicidalnog rizika ustanovili smo da u 29 (46%) ispitanika suicidalni rizik nije bio prisutan, kod 9 njih (14,3%) bio je prisutan u niskom i srednjem stupnju, a kod 16 ispitanika (25,4%) bio je prisutan visoki suicidalni rizik. Depresiju s melankoličnim obilježjima utvrdili smo kod 53 (84,1 %) ispitanika, a kod njih 10 (15,9%) nisu se ustanovila obilježja navedenog oblika depresije. 31 bolesnik (49,2%) imao je pozitivan obiteljski hereditet, a u 32 (50,8%) pozitivan obiteljski hereditet nismo utvrdili. Gledajući broj depresivnih epizoda kod naših bolesnika utvrdili smo da se kod njih radilo o prosječno 3,5 depresivnih epizoda bolesti, a bolest je trajala u prosjeku 2,2 godine. Rezultat na CGI ljestvici je bio 5.3, na Hamiltonovoj ljestvici za depresivnost iznosio je 19,7, a na Hamiltonovoj ljestvici za anksioznost rezultat je bio 22,98.

Tablica 6. Kliničke karakteristike depresivnih bolesnika (N=63)

KLINIČKE KARAKTERISTIKE		STATISTIKA
DOSADAŠNJI ODGOVOR NA TERAPIJU: N (%)	potpun djelomičan terapijska rezistencija	17 (27,0%) 32 (50,8%) 14 (22,2%)
AKTUALNA SUICIDALNOST: N (%)	da ne	25 (39,7%) 38 (60,3%)
POKUŠAJ SUICIDA: N (%)	da ne	20 (31,7%) 43 (68,3%)
SUICIDALNI RIZIK: N (%)	ne nizak srednji visok	29 (46,0%) 9 (14,3%) 9 (14, 3%) 16 (25,4%)
DEPRESIJA S MELANKOLIČNIM OBILJEŽJIMA: N (%)	da ne	53 (84,1%) 10 (15,9%)
HEREDITET N (%)	pozitivan negativan	31 (49,2%) 32 (50,8%)
BROJ EPIZODA	mean ±SD	3,6 ± 3,209
TRAJANJE BOLESTI	mean ±SD	2,21 ± 1,628
CGI	mean ±SD	5,03 ± 1,123
HAM D	mean ± SD	19,75 ± 7,312
HAM A	mean ± SD	22,98 ± 7,222

U tablici 7. prikazane su laboratorijske karakteristike trombocita ispitanika. Analizirana je plazma bogata trombocitima i puna krv u smislu da se određivao broja trombocita (PRP i TRB), MPV (srednji volumen trombocita), Pct (trombokrit) i PDW (širina raspodjele trombocita po volumenu). U tim parametrima između bolesnika i kontrolne grupe nisu nađene statistički značajne razlike.

Tablica 7. Trombocitni pokazatelji u PRP i punoj krvi u skupini bolesnika s depresivnim poremećajem i zdravoj kontrolnoj skupini

PARAMETAR	**DEPRESIVNI ISPITANICI**	**KONTROLNA GRUPA**	**STATISTIKA** Student t-test
PRP			
PRP* (mean ± SD)	521,39 ± 162,37	518,80 ± 125,85	t = 0,095 df = 121 p = 0,925
MPV (mean ± SD)	8,64 ± 1,38	8,605 ± 0,89	t = 0,165 df = 121 p = 0,869
PDW (mean ± SD)	16,44 ± 0,68	16,56 ± 0,45	t = -1,063 df= 121 p = 0,290
PCT (mean ± SD)	0,42 ± 0,12	0,44 ± 0,10	t = - 0,862 df= 121 p = 0,391
PUNA KRV			
TRB** (mean ± SD)	226,80 ± 68,01	219,74 ± 42,66	t = 0,670 df = 121 p = 0,504
MPV (mean ± SD)	8,63 ± 1,33	8,527 ± 0,94	t = 0,509 df = 121 p = 0,612
PDW(mean ± SD)	16,60 ± 0,74	16,50 ± 0,48	t = 0,905 df = 121 p = 0,368
PCT (mean ± SD)	0,188 ± 0,054	0,18 ± 0,29	t = 0,505 df = 121 p = 0,614

***PRP** - broj trombocita u plazmi bogatoj trombocitima

****TRB** - broj trombocita u punoj krvi

Također, učinili smo analizu i usporedbu između bolesnika i kontrolne grupe s obzirom na koncentraciju serotonina po ml krvi i po trombocitu te nismo našli statistički značajne razlike (tablica 8.)

Tablica 8. Koncentracija serotonina u ml pune krvi i u trombocitu u skupini bolesnika s depresivnim poremećajem i zdravoj kontrolnoj skupini

KONCENTRACIJA SEROTONINA	DEPRESIVNI ISPITANICI	KONTROLA	STATISTIKA Student t-test
ml krvi (mean ± SD)	61,11 ± 71,4	90,36 ± 100,09	t = -1,70 df = 121 p = 0,08
Serotonin po trombocitu (mean ± SD)	351,55 ±375,2	494,09 ± 401,0	t= -1,98 df= 121 p = 0,049

U tablici 9. prikazani su rezultati na ocjenskim skalama CGI, HAM- D i HAM- A u bolesnika prije i poslije SIPPS terapije te je u usporedbama za sve tri skale zabilježena statistički značajna razlika ($p < 0,01$) tj. poboljšanje rezultata na skalama što govori u prilog poboljšanja depresivne simptomatologije.

Tablica 9. Rezultati depresivnih ispitanika na ocjenskim skalama za depresiju prije i poslije SIPPS terapije

OCJENSKE LJESTVICE	PRIJE TERAPIJE	POSLIJE TERAPIJE	STATISTIKA Student t- test
CGI (mean ± SD)	5,26 ± 0,98	2,74 ± 1,22	t =10,032 p< 0,01
HAM D (mean ± SD)	20,48 ± 7,29	15,238 ± 7,92	t = 5,150 p< 0,01
HAM A (mean ± SD)	23,44 ±7,92	17,6923 ± 8,69	t = 4,439 p< 0,01

U tablici 10. prikazane su vrijednosti pokazatelja trombocita bolesnika u PRP prije i poslije SSRI terapije, a tiču se broja trombocita, srednjeg volumena trombocita, širine raspodjele trombocita po volumenu i trombokrita. Između uspoređivanih parametara nisu nađene statistički značajne razlike.

Tablica 10. Trombocitni pokazatelji u PRP depresivnih ispitanika bolesnika prije i poslije SIPPS terapije

PARAMETAR	PRIJE TERAPIJE	POSLIJE TERAPIJE	STATISTIKA Student t-test
PRP (mean ± SD)	526,12 ± 170,04	532,95 ± 131,13	t = -0,241 p= 0,810
MPV (mean ± SD)	8,64 ± 1,44	8,13 ± 0,99	t = 2,561 p= 0,13
PDW (mean ± SD)	16,53 ± 0,72	16,28 ± 0,73	t = 2,248 p= 0,30
PTC (mean ± SD)	0,42 ± 0,13	0,41 ± 0,11	t = 0,746 p= 0,460

U tablici 11. prikazane su laboratorijske vrijednosti pokazatelja trombocita bolesnika u punoj krvi prije i poslije terapije SIPPS-ima. Uočena je statistički značajna razlika u smanjenju srednjeg volumena trombocita na račun smanjenja vrijednosti MPV-a nakon primjere SSRI terapije (p= 0,008). Broj trombocita, širina raspodjele trombocita po volumenu i trombokrit u punoj krvi nisu se statistički značajno promijenili.

Tablica 11. Srednja vrijednost trombocitnih pokazatelja u punoj krvi depresivnih bolesnika prije i poslije SIPPS terapije

PUNA KRV	PRIJE TERAPIJE	POSLIJE TERAPIJE	STATISTIKA Student t-test
TRB (mean ± SD)	228,36 ± 70,24	240,65 ± 54,71	t = -1,265 p= 0,212
MPV (mean ± SD)	8,65 ± 1,34	8,06 ± 1,11	t = 2,728 p= 0,008
PTC (mean ± SD)	0,19 ± 0,05	0,19 ± 0,036	t = -0,462 p= 0,646
PDW (mean ± SD)	16,69 ± 0,75	16,49 ± 0,63	t = 1,847 p= 0,071

U tablici 12. prikazane su vrijednosti koncentracije serotonina u bolesnika po ml krvi i po trombocitu prije i poslije SSRI terapije. Uočena je statistički značajna razlika vrijednosti koncentracije serotonina po trombocitu i to u smislu statistički značajnog smanjenja nakon terapije sa SIPPS-ima (p< 0,012).

Tablica 12. Koncentracija serotonina u ml pune krvi i po trombocitu u depresivnih bolesnika prije i poslije terapije SSRI

KONCENTRACIJA SEROTONINA	**PRIJE TERAPIJE S**	**POSLIJE TERAPIJE**	**STATISTIKA** Student t-test
ml krvi (ng/ml) (mean ± SD)	59,85 ± 66,62	49,07 ± 52,48	t = 0,852 p= 0,399
u trombocitima (ng/10^9 trombocita) (mean ± SD)	355,36 ± 377,13	217,29 ± 224,45	t = 2,920 p< 0,012

4.2. Ispitivanje povezanosti koncentracije serotonina u trombocitima i koncentracije serotonina po ml krvi s dijagnostičkim obilježjima prisutnosti ili neprisutnosti depresije

Da bi utvrdili povezanost koncentracije trombocitnog serotonina i serotonina izraženog po ml krvi s dijagnostičkim obilježjima prisutnosti ili neprisutnosti depresije učinili smo logističku regresiju. (Tablica 13.) Dakle, model u kojem je zavisna varijabla prisutnost ili neprisutnost poremećaja, a prediktivna varijabla koncentracija serotonina u trombocitu ili u ml krvi pokazala je statističku značajnost (χ^2= 26,396; df=2, p< 0,01) što pokazuje da model razlikuje koncentraciju serotonina izraženu po broju trombocita ili po ml krvi s obzirom na prisutnost ili neprisutnost depresivnog poremećaja. Model u cjelini objašnjava 19,7 do 26,3 % varijance (Cox i Snell r^2=0,197, Nagelkerke r^2=0,263) i ispravno kvalificira 66,7% slučajeva.

Tablica 13. Koeficijenti logističke regresivne analize povezanosti koncnetracije trombocitnog serotonina i serotonina izraženog po ml krvi s dijagnostičkim obilježnija prisutnosti ili neprisutnosti depresije

	NESTANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI		**STANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI**	**p**	**GRANICE POUZDANOSTI** (CI) 95%	
	B	St. greška	ß		donja vrijednost	gornja vrijednost
Ser/trc	0,003	0,001	5,923	0,015	1,001	1,006
Ser/ml krvi	0,002	0,008	0,061	0,805	0,987	1,017

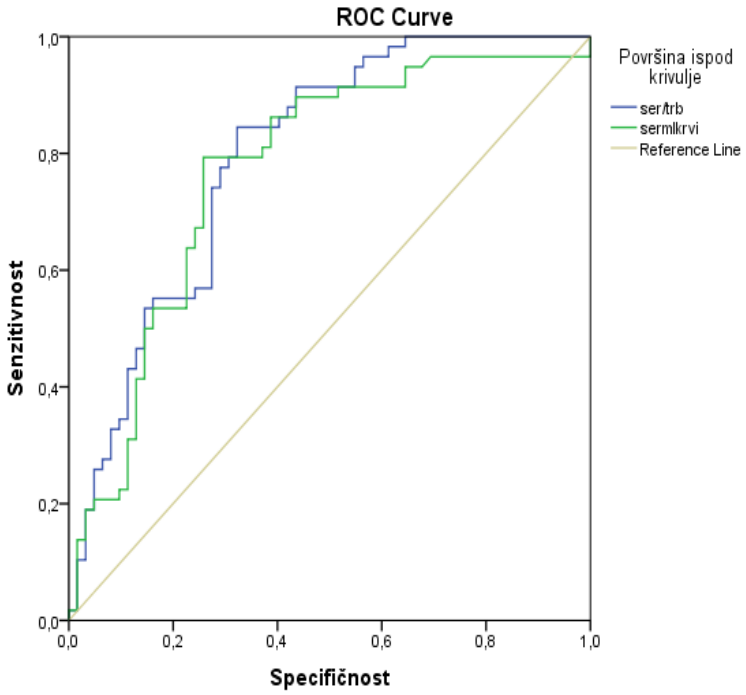
4.2. Ispitivanje dijagnostičke točnosti koncentracije serotonina u trombocitima i serotonina po ml krvi

Dijagnostičku točnost pretrage određivanja koncentracije serotonina u trombocitima i serotonina po ml krvi provjerili smo smo ispitivanjem mjera dijagnostičke točnosti:

1. Ispitivanje osjetljivosti i specifičnosti pretrage,
2. Određivanjem granične vrijednosti (*engl. cut off*) koja bi razgraničavala zdrave osobe i osobe s depresivnim poremećajem
3. Ispitivanje prediktivne vrijednosti.

S obzirom da osjetljivost i specifičnost neke pretrage nisu konstantne mjere dijagnostičke točnosti već se mijenjaju s izborom granične vrijednosti napravili smo ROC krivulju za određivanja optimalnih vrijednosti osjetljivosti i specifičnosti koncentracije serotonina u trombocitima i serotonina po ml krvi (ROC – akronim od *engl. Recevier Operating Characteristic Analysis).*

Na slici 4. prikazan je grafikon ROC krivulje koncentracije trombocitnog serotonina i serotonina pol ml krvi obzirom na specifičnost i osjetljivost navedene varijable u dijagnostici bolesnika s depresivnim poremećajem.



Slika 4. ROC krivulja koncentracije trombocitnog serotonina i serotonina po ml krvi prema dijagnosticiranom depresivnom poremećaju

Analizom površine ispod ROC krivulje određena je vrijednost od 129,9 ng serotonina/10^9 kao točka u kojoj su osjetljivost i specifičnost koncentracije trombocitnog serotonina za predikciju velikog depresivnog poremećaja u optimalnoj ravnoteži. Ukupna točnost predikcije depresije (AUC površina ispod ROC krivulje) temeljem koncentracije trombocitnog serotonina vrlo je dobra i iznosi 0,796 (P=<0,001). U tablici 14. prikazano je testiranje statističke značajnosti dijagnostičke vrijednosti koncentracije trombocitnog serotonina.

Tablica 14. Testiranje statističke značajnosti dijagnostičke vrijednosti koncentracije trombocitnog serotonina i serotonina po ml krvi

	POVRŠINA ISPOD KRIVULJE	ST. POGREŠKA	p	95%-TNI INTERVAL POUZDANOSTI	
				donja granica	gornja granica
Ser/trc	0,796	0,041	<0,001	0,716	0,875
Ser/ml krvi	0,771	0,044	<0,001	0,685	0,857

Pri navedenoj graničnoj vrijednosti od 129,9 ng serotonina/10^9 trombocita, pretraga ima manju specifičnost od 64,5% koja ne zadovoljava dijagnostičke potrebe prema kojoj postoji određena vjerojatnost da će zdrava osoba dobiti lažno pozitivan rezultata pretrage, odnosno određenu vjerojatnost da će zdrave osobe imati vrijednost serotonina u trombocitima ispod granične vrijednosti. Osjetljivost pretrage pri ovoj graničnoj vrijednosti je 98,3 % i ona je prihvatljiva jer se u bolesnih osoba u dijagnozu depresivnih poremećaja uključuje psihijatrijsko promatranje. Drugim riječima, kod ove granične vrijednosti postoji minimalna mogućnost uključivanja osoba koje su lažno negativne. To znači da pretraga sigurno prepoznaje depresivne bolesnike.

Što se tiče koncentracije serotonina po ml krvi, pri graničnoj vrijednosti od 38,6 serotonina/ml krvi, pretraga ima manju specifičnost od 39% koja ne zadovoljava dijagnostičke potrebe prema kojoj postoji određena vjerojatnost da će zdrave osobe imati vrijednost serotonina u ml krvi ispod granične vrijednosti. Osjetljivost pretrage pri ovoj graničnoj vrijednosti je 82% i ona isto nije prihvatljiva jer se u bolesnih osoba s dijagnozom depresivnog poremećaja ne bi se označili kao depresivni tj. postoji mogućnost lažno negativnih rezultata.

4.3. Povezanost koncentracije serotonina u trombocitima s rezultatima na HAM-D i HAM-A

Da bi utvrdili utjecaj depresivnosti mjereno HAM-D i anksioznosti mjereno HAM-A na količinu serotonina u trombocitima učinjena je multipla linearna regresija u kojoj je koncentracija serotonina u trombocita bila ovisna varijabla, a rezultat na HAM-D i HAM-A prediktorske varijable. Multiplom linearnom regresijskom analizom utvrđeno je da je varijanca zavisne promjenjive varijable objašnjena s 1,1% (r^2=0,011), drugim riječima količina serotonina u trombocitima može se objasniti 1,1% depresivnosti i anksioznosti mjereno HAM-D i HAM-A.

U sljedećem koraku multiple linearne regresije učinjena je analiza varijance koja je pokazala da model u kojem je količina serotonina ovisna varijabla, a rezultati na HAM-D i HAM-A prediktorske varijable statistički nije značajan (F=0,242 p= 0,786) znači da je pokazano da količina serotonina u trombocitima ne ovisi o depresivnost i anksioznosti mjereno HAM-D i HAM-A. Koeficijenti linearne regresijske analize nalaze se u sljedećoj tablici 15.

Tablica 15. Koeficijenti linearne regresijske analize za bolesnike. Prediktorska varijabla je rezultat na HAM-D i HAM-A, a ovisna varijabla je količina trombocitnog serotonina

	NESTANDARDIZIRANI KOEFICIJENT		**STANDARDIZIRANI KOEFICIJENT**	**t**	**p**	**GRANICE POUZDANOSTI (CI) 95%**	
	B	**Stand. greška**	b			Donja granica	Gornja granica
HAM-D	4,712	7,163	0,156	0,658	0,514	- 9,733	19,158
HAM-A	-2,657	7,386	-0,085	-0,360	0,721	-17,552	12,238

4.4. Povezanost koncentracije serotonina u ml krvi s rezultatima na HAM-D i HAM-A

Da bi utvrdili utjecaj depresivnosti mjereno HAM-D i anksioznosti mjereno HAM-A na količinu serotonina u ml krvi učinjena je multipla linearna regresija u kojoj je koncentracija

serotonina u ml krvi bila ovisna varijabla, a rezultati na HAM-D i HAM-A prediktorske varijable. Multiplom linearnom regresijskom analizom utvrđeno je da je varijanca zavisne promjenjive varijable objašnjena sa 6,6 % (r^2=0,066), drugim riječima količina serotonina u ml krvi može se objasniti sa 6,6% depresivnosti i anksioznosti mjereno HAM-D i HAM-A.

U sljedećem koraku multiple linearne regresije učinjena je analiza varijance koja je pokazala da model u kojem je količina serotonina u ml krvi ovisna varijabla, a rezultati na HAM-D i HAM-A prediktorske varijable statistički nije značajan (F=1,529 p=0,228) što znači da je količina serotonina u ml krvi ne ovisi o depresivnosti i anksioznosti mjereno HAM-D i HAM-A (tablica 16.).

Tablica 16. Koeficijenti linearne regresijske analize za bolesnike. Prediktorska varijabla je rezultat na HAM-D i HAM-A, a ovisna varijabla je količina serotonina po ml krvi.

	NESTANDARDIZIRANI KOEFICIJENT		**STANDARDIZIRANI KOEFICIJENT**	t	p	GRANICE POUZDANOSTI (CI) 95%	
	B	Stand. greška	beta			Donja granica	Gornja granica
HAM-D	1,908	1,107	0,397	1,724	0,092	- 0,324	4,140
HAM-A	-1,727	1,104	-0,349	-1,513	0,137	-4,028	0,574

5. RASPRAVA

5. RASPRAVA

Poremećaji raspoloženja među najučestalijim su psihijatrijskim poremećajima. Broj osoba s depresivnim poremećajima raste kontinuirano od početka 20. stoljeća u svim industrijaliziranim zemljama svijeta. Danas je depresija na 4. mjestu vodećih svjetskih zdravstvenih problema s udjelom od 4,5% u globalnom teretu bolesti. Etiopatogeneza depresivnog poremećaja još nije do kraja poznata i razriješena. Dosadašnja istraživanja nisu došla do objašnjenja koje bi određeni mehanizam ili djelovanje nekog čimbenika mogli zasigurno proglasiti odgovornim za nastanak depresije. Zapravo se stalno potvrđuje teorija da je depresija posljedica djelovanja niza čimbenika nasljeđa, prirođenih i stečenih karakteristika osobe, naučenih modela ponašanja i životnog iskustva, a što sve zajedno rezultira određenim biokemijskim promjenama i promjenama misaonog sadržaja i percepcije, a koji zajednički dovode do simptoma depresije. Brojna istraživanja govore o tome kako je depresija bolest koja se teško prepozna pa čak i od strane psihijatara jer klinička slika depresije može biti maskirana brojnim drugim tegobama, osobito tjelesnim. Zabrinjavajući podatak je da je u oko 35% depresivnih bolesnika prošlo oko 10 godina od javljanja bolesti pa do postavljanja dijagnoze.[131] Dakako da tako dug vremenski period od početka javljanja bolesti pa do postavljanja dijagnoze i početka liječenja direktno utječe na uspjeh liječenja, posebno stoga što osoba koja dugo vremena trpi simptome depresije bude značajno narušenog općeg radnog, socijalnog i obiteljskog funkcioniranja, a i sklonija je razvijanju raznih tjelesnih bolesti ili pogoršanju već postojećih. Do sada, kako je već rečeno, nije nađen egzaktan odgovor na pitanje o etiologiji depresivnog poremećaja, te egzistiraju mnoge teorije koje to pokušavaju objasniti. Nastoje se pronaći biološki pokazatelji depresije koji bi bili primjenjivi u svakodnevnom radu i koji bi doprinijeli razumijevanju etiologije depresije, olakšali prepoznavanje tj. dijagnosticiranje depresije i koji bi nam poslužili za što preciznije određivanje metoda liječenja, a u konačnici i olakšali praćenje liječenja depresije. Jedna od bioloških teorija depresije je i teorija o neravnoteži neurotransmiterskog sustava u čemu vrlo vjerojatno serotonin igra osobito važnu ulogu. Serotonin je bitno lakše dostupan za istraživanje od drugih neurotransmitera za koje se smatra da imaju ulogu u razvoju depresivnog poremećaja. Poznat nam je trombocitni serotoninski sustav koji je sličan, ali ne i istovjetan, serotoninskom sustavu u CŽS. Analiza serotoninskog sustava iz CŽS-a ljudi je vrlo ograničena zbog nepristupačnosti uzimanja uzoraka za analizu, pa je interes medicinskih istraživanja usmjeren prema vanstaničnim sadržajima serotonina kao što su plazma, serum i urin. Koncentracija serotonina u trombocitima ovisi o koncentraciji slobodnog serotonina u

krvnoj plazmi, te o drugim čimbenicima kao što su, između ostalog, aktivnost 5HT transportera na trombocitnoj membrani, mehanizam pohrane serotonina u guste granule, individualne razlike otpuštanja serotonina iz trombocita u plazmu. Ovim radom pokušali smo istražiti bi li serotonin u krvi i trombocitima, te pokazatelji trombocita bili ti biološki pokazatelji depresije lako dostupni i primjenjivi u svakodnevnom radu. Pokušali smo istražiti bi li koncentracija serotonina u krvi i trombocitima, te pokazatelji trombocita mogli razlikovati depresivne od zdravih osoba, te bi li kroz proučavanje koncentracije perifernog serotonina kako u plazmi tako i u trombocitima, te po pokazateljima trombocita mogli pratiti djelovanje i tijek terapije SIPPS-ima. S obzirom da tijek oporavka kod mnogih tjelesnih bolesti može biti kompliciran pojavom depresije, a što je osobito izraženo kod kardiovaskularnih bolesti, pravovremeno prepoznavanje depresije i uspješno liječenje ima direktan utjecaj na oporavak, a u konačnici i na mortalitet jer je depresija povezana i s povećanom smrtnosti tih bolesnika. Osim što je zbog depresivnog raspoloženja narušen oporavak bolesnika s obzirom da depresivno raspoloženje reducira osobni angažman u oporavku, suradljivost i motivaciju, vrlo je važna uloga i samog serotonina u patogenezi kardiovaskularnih bolesti, poglavito koronarne bolesti srca i pratećih komplikacija. Serotonin u trombocitu jedan je od faktora u mehanizmu zgrušavanja krvi koji je pak jedan od najvažnijih mehanizama koji povezuje depresiju s koronarnom bolesti srca. Prevalencija depresije u bolesnika s koronarnom bolesti srca je u rasponu od 16-23%. Brojna istraživanja dokazala su da je uz hiperlipidemiju, hipertenziju, prekomjernu tjelesnu težinu, dijabetes i pušenje, depresija nezavisan faktor rizika za koronarnu bolest.[132,133, 134] Prisutnost depresije je loš prognostički pokazatelj za bolesnike s preboljenim srčanim udarom. Depresivni bolesnici imaju 3-4 puta veći rizik od razvoja kardiovaskularnih komplikacija u usporedbi s nedepresivnim bolesnicima.[135,136, 137] Trombociti igraju centralnu ulogu u razvoju ateroskloeroze, tromboze i akutnih koronarnih sindroma.[138] Smatra se da je jedan od razloga navedenog povećanog rizika disfunkcija tj. pojačana aktivnost trombocita u depresivnih bolesnika.[139,140,141] Serotonin kojeg luče delta granule trombocita vrlo je potentan vazokonstriktor te povećava kardiovaskularni rizik i vjerojatnost formiranja tromba. Neke promjene fizioloških osobina trombocita koje su prisutne u depresivnih pacijenata, kao što su mobilizacija kalcija unutar trombocita, upregulacija serotoninskih receptora i alfa 2 adrenoreceptora, downregulacija serotononskih transportera, promijenjen signal drugog glasnika, odnosno promijenjena koncentracija monoanima i kateholamina u trombocitima mogu negativno utjecati na funkciju trombocita u smislu pojačanja procesa zgrušavanja krvi i formiranja tromba.[142] Stoga možemo zaključiti da serotonin igra važnu ulogu kako u

neurobiologiji depresije, tako i u trombogenezi.[143,144, 145, 146] Postoje radovi koji su pokušali objasniti vezu između razine trombocitnog serotonina u akutnom koronarnom sindromu kod pacijenata s depresivnim simptomima i bez njih te utvrditi postoji li linearni odnos. U studiji Sannera i sur. iz 2013. g. linearni odnos nije pronađen. U zaključku studije stoji da odnos između trombocitnog serotonina, depresivnih simptoma i akutnog koronarnog sindroma još uvijek nije posve objašnjen, ali niz je pokazatelja koji na tu povezanost upućuju.[147] SIPPS-i svojim djelovanjem smanjuju raspoloživost serotonina što se ogleda snižavanjem koncentracije serotonina u trombocitima. Podaci za pojedine SIPPS-e govore da npr. sertralin in vitro uzrokuje inhibiciju agregacije trombocita ovisno o dozi.[148] Nakon 6 tjedana terapije paroksetinom uočena je normalizacija reaktivnosti trombocita u depresivnih bolesnika kako s koronarnom bolešću srca tako i bez koronarne bolesti srca.[149,150] Također, studija Glassman i sur. iz 2002. g. pokazuje da su depresivni bolesnici s preboljenim srčanim udarom, a liječeni sertralinom tijekom 24 tjedna imali brojčano manje akutnih koronarnih incidenata u odnosu na pacijente koji su dobivali placebo.[151] Razlika ipak nije bila statistički značajna, ali s obzirom na vrlo veliku učestalost kardiovaskularnih bolesti (osobito ishemijske bolesti srca) među pučanstvom i ta brojčana razlika nije zanemariva.

Pozitivni pokazatelj trombocitne aktivnosti je MPV.[152] U studiji Ataoglu, Canan rezultati su pokazali sniženje vrijednosti MPV-a nakon 8-tjednog tretmana escitalopramom.[112] Povišene vrijednosti MPV-a nađene su u bolesnika s nestabilnom anginom pectoris i bolesnika koji su preboljeli i srčani udar. Zapravo je povišeni MPV prepoznat kao nezavisni faktor rizika od srčanog i moždanog udara.[153, 154, 155] Pokazalo se da veličina trombocita, mjereno kao srednja vrijednost volumena trombocita (MPV), korelira s njihovom reaktivnošću.[156,157]
Sukladno navedenom, postavlja se bazično pitanje može li liječenje depresije SIPSS-ima smanjiti rizik obolijevanja od ishemijskih bolesti, osobito koronarne bolesti srca te od nastanka komplikacija. Također, s pravom se pitamo obraća li se kod bolesnika s ishemijskom bolesti dovoljna pažnja na simptome depresije, liječe li se bolesnici adekvatno, te koriste li se zamijećene prednosti i djelovanje SIPPS lijekova kao dobrobit u liječenju spomenutih bolesnika. Svakako je važno napomenuti prednost primjene SIPPS-a s obzirom na druge skupine antidepresiva, a prednost se ogleda u tome što SIPPS-i nemaju neželjenih učinaka na kardiovaskularni sustav.[158, 159]

U naše istraživanje bilo je uključeno ukupno 123 ispitanika i to 63 bolesnika s velikim depresivnim poremećajem i 60 ispitanika u fenotipski zdravoj kontrolnoj skupini.

Sudjelovao je gotovo jednak broj ispitanika obaju spolova te kroz analizu sociodemografskih varijabli utvrdili smo da se bolesnici i kontrolna skupina statistički značajno ne razlikuju po spolu, bračnom statusu, sredini u kojoj žive, životnoj dobi te se radi o jednom homogenom i reprezentativnom uzorku. Dalje analizirajući sociodemografske podatke došli smo do zaključka da je statistički značajna razlika između te dvije skupine ispitanika bila prisutna u vezi zaposlenja – značajno više zaposlenih u kontrolnoj skupini, te školske spreme – značajno više s višom i visokom školskom spremom u kontrolnoj skupini. Depresija je bolest koja ima implikacija na redukciju općeg radnog, osobnog, obiteljskog i socijalnog funkcioniranja pojedinca tako da se osobe oboljele od depresivnog poremećaja teže zapošljavaju, ali i teže zadržavaju posao. S obzirom da se depresija zadnjih desetljeća dijagnosticira kod sve mlađe dobne skupine dakako da postoji implikacija utjecaja depresije na uspjeh u školovanju te konačnom nivou školske spreme.

U ovom smo radu utvrđivali kliničke karakteristike ispitivanih depresivnih bolesnika i utvrdili da su svi već bili liječeni te da je 27% njih pokazalo potpun odgovor na primijenjenu terapiju, 50,8% je pokazalo djelomičan odgovor na terapiju, a kod 22,2% je utvrđena terapijska rezistencija. Primarni cilj liječenja depresije potpuno je povlačenje simptoma. No, kliničko iskustvo i podaci iz literature pokazuju da mali postotak pacijenata postiže punu remisiju simptoma. Rezultati nekih istraživanja pokazuju da samo 50% pacijenata reagira na prvu antidepresivnu terapiju, a još manji postotak postiže klinički značaju remisiju. U trećoj su skupini bolesnici kod kojih, unatoč primjeni svih danas dostupnih farmakoloških i inih metoda liječenja nikada neće doći do potpunog ozdravljenja, tj. radi se o bolesnicima s rezistencijom na terapiju. O terapijskoj rezistenciji, a po definiciji EMA (Europska agencija za lijekove) možemo govoriti kada se u tretmanu dovoljno dugo vremena primijene najmanje dva lijeka s različitim mehanizmom djelovanja.[160] Terapijska rezistencija predstavlja značajan klinički problem koji ima reperkusija i u širem socijalnom smislu zbog troškova liječenja, te radne, osobne i obiteljske insuficijentnosti tih bolesnika, a i bolesnici rezistentni na terapiju imaju značajno viši rizik samoubojstva od bolesnika koji dobro reagiraju na terapiju.[161,162] Jasnije definiranje i preciziranje etiologije depresije imperativ je daljnjih istraživanja, jer bi odgovori na ta pitanja direktno vodili pronalaženju i djelotvornijih metoda liječenja, kako farmakoterapijskih, tako i socio i psihoterapijskih.

Procjenjivana je aktualna suicidalnost depresivnih ispitanika uključenih u ovo istraživanje, te smo ustanovili da je 39,7% njih pokazivalo znakove suicidalnosti, a čak 25,4% njih je pokazivalo visoki suicidalni rizik. Među ispitivanim bolesnicima bilo je 31,7% onih koji su

već pokušali suicid. Istraživanja pokazuju da čak 75% depresivnih bolesnika pomišlja na suicid, a 15-20% završava svoj život počinjenjem suicida. Neka istraživanja upućuju na to da su 2/3 osoba koje su počinile suicid bile klinički depresivne i njihovo stanje je zahtijevalo liječenje.[163,8] Posebno zabrinjava visoka stopa suicida mladih depresivnih bolesnika. Među rezultatima ispitivanih varijabli vezanih uz depresivne bolesnike ističe se podatak o gotovo podjednakom broju bolesnika s pozitivnim i s negativnim obiteljskim hereditetom što nas upućuje na zaključak kako su za nastanak depresije važni, osim nasljednih čimbenika i drugi čimbenici kao što su primarne osobine ličnosti, biopsihosocijalni faktori i utjecaj okoline. Naši ispitivani depresivni bolesnici imali su u prosjeku trajanje bolesti nešto više od dvije godine, a prosječan broj epizoda bolesti je bio 3,6. Po nekim istraživanjima, vjerojatnost recidiva nakon prve epizode je 50%, a nakon druge epizode vjerojatnost premašuje 90%. [164]

Za procjenu težine depresivnosti služili smo se skalama CGI gdje je prosječni rezultat depresivnih ispitanika prije SIPPS terapije bio 5,03 (± 1,123) što odgovara rezultatu „značajno bolestan“, a rezultati na HAM-D su iznosili 19,75 (± 7,312) - umjereno teška depresija. Također smo se koristili skalom HAM-A na kojoj je prosječan rezultat ispitivanih depresivnih bolesnika bio 22,98 (±7,22) - umjerena anksioznost.

U daljnjem tijeku našeg istraživanja usporedili smo laboratorijske vrijednosti trombocitnih pokazatelja depresivnih bolesnika i kontrolne grupe. Određivali smo Plt, MPV, Pct, PDW, a analizirali smo navedene parametre u ml pune krvi i plazmi bogatoj trombocitima (PRP). Koristili smo se student t-testom za nezavisne uzorke te nismo ni u jednom ispitivanom trombocitnom pokazatelju između bolesnika s depresivnim poremećajem i kontrolne skupine utvrdili razliku koja bi bila statistički značajna.

Neke studije pokazuje drugačije rezultate.

U studiji autora Ataoglu i Canan iz 2009. g. u kojem su ispitivali 15 bolesnika s velikim depresivnim poremećajem u usporedbi s kontrolnom grupom zdravih dobrovoljaca ustanovljeno je između ostalog da je MPV bio značajno viši u grupi pacijenta s depresijom.[112]

U studiji Canan F, Dikici S i sur. iz 2011. g. također je utvrđeno također da je MPV bio značajno viši u bolesnika s depresivnim poremećajem.[114]

Kod naših zdravih ispitanika MPV bio je u granicama referentnih vrijednosti i u punoj krvi je iznosio 8,52±094, a u PRP 8,60±0.89, a kod depresivnih bolesnika u punoj je krvi iznosio 8,63±1,33, a u PRP 8,64±1,38 iz čega proizlazi da razlika koja bi bila statistički značajna

nije utvrđena.

Povišene vrijednosti MPV-a su nađene u bolesnika s nestabilnom anginom pectoris i bolesnika koji su preboljeli srčani udar. Povišeni MPV prepoznat kao nezavisni faktor rizika od srčanog i moždanog udara.[165,166] Pozitivan je pokazatelj trombocitne aktivnosti.[167] Uočena je njegova povezanost s težinom akutnih ishemijskih cerebrovaskularnih zbivanja. Dokazano je da veličina trombocita, mjereno kao srednja vrijednost volumena trombocita, korelira s njihovom reaktivnošću. Veći trombociti imaju veću masu, gušće granule, enzimatski i metabolički su aktivniji od manjih trombocita, te veći trombociti brže agregiraju od manjih.[168] Navedeno nas upućuje na zaključak da je izuzetno važno procijeniti depresivnost bolesnika s kardiovaskularnim bolestima, osobito s koronarnom bolešću srca, te ako je ustanovimo, potrebno je svakako pristupiti liječenju depresije u čemu važno mjesto zauzimaju SIPPS-i koji mijenjaju parametre koncentracije serotonina i MPV-a prema vrijednostima koje smanjuju rizik od komplikacija vezanih uz vazokonstrikciju i pojačano zgrušavanje krvi.

U daljnjem tijeku našeg istraživanja određivali smo koncentraciju serotonina po ml pune krvi i po trombocitu u PRP kod depresivnih bolesnika i kontrolne grupe. Valja ponoviti da je u trombocitima pohranjeno više od 99% ukupnog serotonina u cirkulaciji pa je najvećim dijelom koncentracija serotonina u krvi odraz sadržaja serotonina u trombocitima. Prosječna vrijednost koncentracije serotonina u trombocitu iznosila je u našem istraživanju za zdrave ispitanike 494,09±401,0 ng/10^9, a u krvi 90,36 ± 100,09 ng/mL. Podaci iz studija o srednjoj vrijednosti distribucije frekvencije vrijednosti koncentracije serotonina u trombocitima navode raspon od 474 do 730 ng/10^9 trombocita. U tablici 17. navedeni su podaci iz nekih dosadašnjih studija i naši podaci te smo usporedbom istih utvrdili dobru podudarnost.

Tablica 17. Podaci o srednjim vrijednostima koncentracije serotonina u trombocitima i u ml krvi iz nekih dosadašnjih studija

REFERENCA	N	5HT u trombocitima (ng/10^9trombocita)	5HT u krvi (ng/mL)
Ortiz i sur. 1988.g.[62]	75	711±319	187±87
Flachaire i sur.1990g[169]	56	670±164	/
Cook i sur. 1993.g [95]	98	/	181±53
Jernej 2000.g.[170]	483	579±169	130±42
Getaldić 2011.g.[171]	179	549±255	103±45
Ovaj rad	**60**	**494,09±401,0**	**90,36±100,09**

Kod bolesnika s depresivnim poremećajem prosječne vrijednosti koncentracije serotonina u trombocitima iznosile su 351,55±375,2 ng/10^9 trombocita, a koncentracija serotonina u krvi bila je 61,11± 71,4 ng/ml. Pri usporedbi koncentracije serotonina po ml pune krvi i po trombocitu između depresivnih bolesnika i kontrolne grupe služili smo se student-t testom te nismo utvrdili razliku koja bi bila statistički značajna. U nekim od dosadašnjih studija rezultati su bili drugačiji u smislu da je kod bolesnika s velikim depresivnim poremećajem mjerena snižena koncentracija trombocitnog serotonina.

Studija Takakshija, 1976. g. rađena na 20 bolesnika s unipolarnom depresijom i 19 bolesnika s involutivnom depresijom, od kojih je 20 imalo prvu depresivnu epizodu, a usporedba se vršila s 118 zdravih ispitanika, pokazala je da je koncentracija trombocitnog serotonina kod unipolarne i involutivne depresije niža nego kod zdravih dobrovoljaca.[109]

Studija Sarrias i sur., 1987. pokazala je da je koncentracija trombocitnog serotonina značajno niža nego kod zdravih dobrovoljaca, a u studiju je bilo uključeno 18 bolesnika s melakolijom, u usporeddbi s 20 zdravih dobrovoljaca.[110]

Studija Quintana i sur., 1992. g. koja je obuhvaćala 25 neliječenih depresivnih bolesnika u usporedbi s 25 zdravih dobrovoljaca pokazala je da je koncentracija trombocitnog serotonina niža u depresivnih bolesnika.[111]

Studija Maurej- Spurej i sur., iz 2004. g. koja je obuhvaćala 27 depresivnih bolesnika od kojih je 13 bilo neliječenih, a 14 su uzimali SSRI, pokazala je nižu koncentraciju trombocitnog serotonina u neliječenih depresivnih bolesnika.[108]

Također, novije istraživanje ruskih autora iz 2014. g. kazuje o nižoj koncentraciji trombocitnog serotonina u depresivnih bolesnika (n=30) nego kod zdravih ispitanika, te je utvrđeno da koncentracija serotonina u trombocitima korelira s ozbiljnosti depresije.[165]

S obzirom da postoji raznolikost rezultata istraživanja u vezi koncentracije trombocitnog serotonina depresivnih bolesnika i zdravih ispitanika, još uvijek sa sigurnošću ne možemo reći sa bi koncentracija perifernog/trombocitnog serotonina bila posve siguran biološki pokazatelj depresije, ali naznake da bi tome moglo biti tako postoje. Potrebna su daljnja istraživanja i usavršavanje preciznijih metoda laboratorijskog mjerenja koncentracije serotonina u krvi i trombocitima jer je moguće da bi taj parametar bio lako dostupan i relativno jednostavno mjerljiv biološki pokazatelj depresije koji bi uvelike pomogao u ranijem otkrivanju depresije, upotpunjavanju dijagnoze, ranijem početku liječenja i praćenju tijeka liječenja.

Naše istraživanje nastavljeno je nakon osmotjednog liječenja depresivnih bolesnika SIPPS-ima, a analizirani su rezultati na CGI, HAM-D i HAM-A skalama, analizirani su trombocitni pokazatelji, te koncentracija serotonina u trombocitima i u punoj krvi.

Rezultati na CGI, HAM-D i HAM-A skalama su pokazali poboljšanje tj. razlika s obzirom na rezultate prije primjene SIPPS-a je bila statistički značajna ($p<0,01$) i upućivala je na jasno poboljšanje simptoma depresije. Ukupni rezultat na HAM-D skali nakon terapije bio je 15,238 ± 7,92 što odgovara „blagoj depresiji“, na HAM-A skali rezultat je bio 17,692 ± 8,69 što odgovara „blagoj do umjerenoj anksioznosti“, a na CGI skali rezultat je bio 2,74 ± 1,22. što odgovara kliničkoj impresiji „granično do blago bolestan“.

Daljnji tijek našeg istraživanja išao je u smjeru analiziranja trombocitnih pokazatelja, te koncentracije serotonina u trombocitima i u PRP prije i poslije terapije SIPPS-ima.

Analizirajući broj trombocita, MPV, Pdw i Ptc u PRP prije i poslije terapije SIPSS-ima kod depresivnih bolesnika, nismo našli statistički značajnih razlika u rezultatima. Analizirajući broj trombocita, MPV, PDW i Ptc u punoj krvi prije i poslije terapije ustanovili smo statistički

značajno smanjenje srednje vrijednosti MPV-a (p=0,008). U dosad provedenim sličnim studijama izdvaja se rad Ataoglu i Canon iz 2009. u kojem su pratili 15 bolesnika s velikim depresivnim poremećajem te je također nađeno značajno smanjenje MPV-a u punoj krvi nakon osmotjednog tretmana s escitalopramom, ali i značajno smanjenje broja trombocita.[112] U studiji Hoo Rim Songa iz 2012. g. u kojoj su ispitivali 131 depresivnog bolesnika podijeljenih u grupe ovisno jesu li dobivali escitalopram, venlafaxin ili bupropion, ustanovili su snižen broj trombocita nakon terapije escitalopramom.[115]

Dosadašnjim radovima i istraživanjima osobito na području hematologije uočena je varijabilnost veličine trombocita izražene kroz MPV u usporedbi s brojem trombocita i obrnuto, no u ovom radu tu povezanost mi nismo dokazali.

Da bi se pripremila PRP, uzorak venske krvi se centrifugira 10 minuta na 200 g (500 okretaja u minuti na temperaturi od 20^0 C). Odvaja se gornji dio supernatanta koji čini plazma bogata trombocitima (PRP). Takva laboratorijska priprema (a i postupci koji slijede nakon navedenog) u određenoj mjeri utječe mehanički na promjenu volumena trombocita tj. utječe na vrijednosti MPV-a koji time ne oslikava pravu sliku vrijednosti veličine trombocita u venskoj krvi koja se određuje kao vrijednost MPV-a. Manipulacija trombocitima koja moguće utječe na promjenu veličine trombocita u uzorku pune krvi koji se priprema za analiziranje na uređajima puno je manja i stoga je rezultat vrijednosti MPV-a u takvom uzorku zapravo vjerodostojniji i precizniji. Svakako treba imati na umu da postoje faktori koji potencijalno mogu utjecati na vrijednosti MPV- a, a to su šećerna bolest tipa II, pušenje, hipertenzija, prekomjerna tjelesna težina, koronarna bolest srca, metabolički sindrom, atrijska fibrilacija.[172]

Također, istraživanja su pokazala povezanost povišenog MPV-a i depresije u tjelesno zdravih depresivnih pacijenata, a mogući razlog je povećana simpatička aktivnost u depresiji koja se može utvrditi vrlo preciznim mjerenjima. Istraživanje Hausberga i sur. doprinijelo je spoznaji da SIPPS terapija smanjuje simpatičku aktivnost. Povećana simpatička aktivnost nekim do sada još nedovoljno objašnjenim mehanizmima utječe na povišenje MPV-a, a time i na povećanje kardiovaskularnog rizika, stoga je terapija SIPPS-ima kod depresivnih bolesnika s kardiovaskularnim bolestima svakako vrlo važna jer, osim što dakako djeluje na depresivne simptome i time olakšava oporavak tjelesne bolesti, ujedno smanjuje kardiovaskularni rizik.[173]

Dosadašnja istraživanja među koja se može uključiti i ovo naše, jasno pokazuju utjecaj SIPSS terapije na smanjenje vrijednosti MPV-a, a svakako je potrebno u daljnjim istraživanjima

detaljnije istražiti samo polazište vrijednosti MPV-a tj. definirati sve postojeće faktore pojedinog bolesnika, a koji bi mogli utjecati na polazne vrijednosti MPV-a.

Ovo saznanje o smanjenju MPV-a nakon terapije SIPPS-ima koje smo i mi potvrdili u našem istraživanju od velike je važnosti za liječenje depresivnih bolesnika koji boluju od kardiovaskularnih bolesti, osobito od koronarne bolesti jer smanjenje MPV-a implicira i smanjenu aktivnost trombocita u procesu zgrušavanja krvi. Time se, kako je već u radu naglašeno, smanjuje postotak komplikacija oporavka, ali i novih kardiovaskularnih incidenata.

Daljnji postupak našeg istraživanja sastojao se od određivanja koncentracije serotonina u punoj krvi i određivanju koncentracije serotonina u trombocitima depresivnih bolesnika, a nakon osmotjedne terapije SIPPS-ima.

Koncentracija serotonina u ml pune krvi iznosila je 59,85± 66,62 prije terapije, a nakon terapije je iznosila 49,07± 52,48 (t=0,852, p=0,399) te nije utvrđena statistički značajna razlika između navedenih vrijednosti.

Koncentracija serotonina u trombocitima prije terapije je iznosila 355,36±377,13, a nakon terapije 217,29±224,45 te se radi o statistički značajnoj razlici (t= 2,920, p< 0,012).

U radu autora Li X. Fan Y. i sur . iz 2015. g kazuje se o statistički značajnom smanjenju koncentracije trombocitnog serotonina nakon terapije SIPPS-om citalopramom u usporedbi s kontrolnom grupom i depresivnim bolesnicima koji nisu znali koje lijekove dobivaju, no autori upućuju da trombocitni serotonin kao periferni pokazatelj ne reflektira ujedno i stanje razine serotonina u CŽS-u jer su u svoj rad uključili praćenje promjena koncentracije trombocitnog serotonina na štakorima prije i poslije terapije citalopramom, te su ujedno i određivali koncentraciju serotonina u prefrontalnom korteksu i u nuclei raphe gdje nisu uočili statistički značajne razlike prije i poslije terapije citalopramom.[174] Trombocitni serotoninski sustav nije identičan onom u CŽS- u zbog toga što serotonin u trombocitima razgrađuje MAO-B, a u neuronima MAO-A, zatim trombocit ne može sintetizirati serotonin jer ne sadrži triptofan hidroksilazu, a razlika je i u enzimu koji razgrađuje serotonin u trombocitu i u neuronu, no sustav je ipak sličan i pristupačan za istraživanje kod ljudi. Rezultati nekih studija, kako je već rečeno, ne potvrđuju da bi trombocitni serotoninski sustav bio refleksija zbivanja u CŽS što se tiče koncentracije serotonina. Nužna su daljnja istraživanja, poglavito jer dosadašnja nisu konzistentna u rezultatima što zapravo daje nadu da bi sofosticiranijim i preciznijim metodama i novijim tehnikama trebali moći preciznije određivati razlike i

sličnosti ta dva sustava, a s čime bismo imali bolji uvid u zbivanja u CŽS-u koji nam je za istraživanja ovakve vrste u većem dijelu nedostupan.

Da terapija SIPPS-ima utječe na smanjenje koncentracije trombocitnog serotonina, utvrđeno je u studiji koja se bavi analizom krvi dobrovoljnih darivatelja s obzirom da je manjak trombocitnog serotonina povezan s većim rizikom krvarenja pa postoje prijepori mogu li osobe koje su bile ili su na terapiji SIPPS-ima mogu biti dobrovoljni darivatelji krvi.

Studija Reikvam AG, Hustad S i sur. iz 2012. g. utvrdila je da je koncentracija trombocitnog serotonina kod osoba dobrovoljnih darivatelja krvi na SIPPS terapiji značajno niža nego u dobrovoljnih darivatelja krvi koji nisu koristili SIPPS terapiju.[175] Veći broj istraživanja se bavi ispitivanjem povezanosti rizika krvarenja i utjecaja SIPPS terapije na trombocite te se taj rizik povezuje upravo s utjecajem SIPPS terapije na smanjenje koncentracije trombocitnog serotonina.

Koncentracija serotonina u ml pune krvi nije se statistički značajno promijenila što je razumljivo jer se sveukupna koncentracija serotonina u cirkulaciji zapravo ne mijenja, već je kod depresije u pitanju neravnoteža koncentracije serotonina u organizmu. SIPPS-i djeluju na inhibiciju pohrane serotonina u trombocitima stoga je koncentracija serotonina u trombocitima nakon primjene SIPPS-a smanjena, te serotonin koji se nije pohranio u trombocite zapravo bude slobodan na mjestima gdje i očekujemo njegovo antidepresivno djelovanje, tj. na sinapsama u CŽS.

Obzirom da se po primjeni SIPPSA-a mjeri smanjena koncentracija serotonina u trombocitima, a koja je praćena i smanjenjem MPV-a u PRP, a što smo i mi u svom istraživanju pokazali, jasno je kolika je važnost ranog prepoznavanja depresije kod bolesnika s kardiovaskularnim bolestima, osobito s koronarnom bolešću u kojoj trombocitni serotonin igra vrlo značajnu negativnu ulogu kao snažan vazokonstriktor. SIPPS-i imaju značajno mjesto u liječenju depresije kod bolesnika nakon koronarnog incidenta jer pridonose kako psihičkom tako i sigurnijem fizičkom oporavku bolesnika. Potrebno je ponovo naglasiti da navedenim načinom djelovanja na trombocite SIPPS-i blago povisuju rizik krvarenja, osobito u kombinaciji s drugim faktorima rizika pojačanog krvarenja te je potrebno pažljivo nadzitrati bolesnika po svim pravilima liječenja i struke.

U daljnjem tijeku našeg istraživanja određivali smo povezanost koncentracije serotonina u trombocitima i koncentracije serotonina po ml krvi s dijagnostičkim obilježjima prisutnosti ili

neprisutnosti depresije**.** Da bismo utvrdili povezanost koncentracije serotonina u trombocitima i koncentracije serotonina po ml krvi s dijagnostičkim obilježjima prisutnosti ili neprisutnosti depresije učinili smo logističku regresiju. Model u kojem je zavisna varijabla dihotomna, prisutnost ili neprisutnost poremećaja, a prediktivna varijabla numerička – koncentracija serotonina u trombocitima ili u ml krvi, pokazao je statističku značajnost ($\chi 2=26,396$; df=2, $p<0,01$) što upućuje da model razlikuje koncentraciju serotonina izraženu po broju trombocita ili po ml pune krvi s obzirom na prisutnost ili neprisutnost depresije. Model u cjelini objašnjava 19,7 do 26,3 % varijance (Cox i Snell $r^2= 0.197$, Negelkerke $r^2= 0.263$) i ispravno kvalificira 66,7% slučajeva. To je vrlo važna spoznaja jer u praksi tj. pristupu i liječenju depresivnih bolesnika umnogome bi pomogao model po kojem bismo mogli jasno i sigurno upotpuniti dijagnozu depresivnog poremećaja i koji bi bio biološki pokazatelj/prediktor depresije. Po našim rezultatima, koncentracija serotonina u trombocitima i u punoj krvi mogla bi biti taj pokazatelj koji bi, a nakon što drugim metodama, prvenstveno psihijatrijskim pregledom uz utvrđivanje kliničkih simptoma depresije, postavimo radnu dijagnozu depresije.

Dijagnosticiranje neke bolesti ili poremećaja predstavlja skup najrazličitijih postupaka koji kreću od anamneze i kliničkog pregleda preko jednostavnijih, minimalno ili nimalo invazivnih testova, pa preko sofisticiranih laboratorijskih pretraga te raznih drugih tehnika. Da bi se utvrdila učinkovitost nekog testa, potrebno je ispitati njegovu osjetljivost i specifičnost, te utvrditi njegovu prediktivnu vrijednost. Stoga smo u daljnjem tijeku našeg istraživanja ispitivali dijagnostičku točnost koncentracije serotonina u trombocitima i u punoj krvi i zaključili smo da bi koncentracija trombocitnog serotonina mogla imati prediktivnu vrijednost za prepoznavanje depresivnog poremećaja.

Osjetljivost nekog testa tj. pretrage općenito znači sposobnost dijagnostičke pretrage da osobe s određenom bolešću razvrsta kao pozitivne tj. osjetljivost opisuje vjerojatnost da će neka osoba s ciljanim poremećajem na ispitivanju biti pozitivna. Određivali smo specifičnost pretrage koja predstavlja sposobnost dijagnostičke pretrage da razvrsta osobe bez oboljenja kao negativne, tj. opisuje vjerojatnost da će pojedinac bez ciljanog poremećaja po ispitivanju biti negativan. S obzirom da osjetljivost i specifičnost nisu konstantne mjere nego se mijenjaju izborom granične vrijednosti, poslužili smo se ROC krivuljom za određivanje optimalnih vrijednosti osjetljivosti i specifičnosti koncentracije serotonina u trombocitima i punoj krvi. Određena je granična vrijednost od 129,9 ng serotonina/10^9 kao točka u kojoj su osjetljivost i specifičnost koncentracije trombocitnog serotonina u optimalnoj ravnoteži za

predikciju depresivnog poremećaja. Ukupna točnost predikacije depresije na temelju koncentracije trombocitnog serotonina iznosi 0,796 ($p< 0,001$) i možemo je ocijeniti kao vrlo dobrom. Kod granične vrijednosti od 129,9 ng serotonina/10^9 minimalna je mogućnost uključivanja osoba koje su lažno negativne. Naime, osjetljivost pretrage pri graničnoj vrijednost od 129,9 ng serotonina/10^9 je 98,3% i ona je zaista prihvatljiva s obzirom da se u bolesnika pri dijagnosticiranju depresivnog poremećaja uključuje i detaljan psihijatrijski pregled. Zaključak do sada navedenog je da pretraga sigurno prepoznaje depresivne bolesnike. Pri navedenoj graničnoj vrijednosti pretraga ima manju specifičnost od 64,5% te ona ne zadovoljava dijagnostičke potrebe prema kojoj postoji određena vjerojatnost da će zdrava osoba dobiti lažno pozitivan rezultat pretrage, odnosno određenu vjerojatnost da će zdrava osoba imati vrijednost serotonina u trombocitima ispod granične vrijednosti.
Pri graničnoj vrijednosti od 38,6 ng serotonina/ ml krvi pretraga određivanja koncentracije serotonina u ml krvi ima manju specifičnost od 39% te ne zadovoljava dijagnostičke potrebe prema kojoj postoji određena vjerojatnost da će zdrava osoba imati vrijednosti serotonina u ml krvi ispod graničnih vrijednosti. Pri ovoj graničnoj vrijednosti osjetljivost pretrage iznosi 82% i nije prihvatljiva jer dio osoba s depresivnim poremećajem ne bi označili kao depresivne, odnosno postoji mogućnost lažno negativnih rezultata.
Ne smijemo nikada zaboraviti da su dijagnostičke pretrage pomoć kliničkoj procjeni i da nam one zapravo služe da bismo potvrdili ili otklonili neku pretpostavku, a nikako da bismo neki poremećaj dijagnosticirali ili ga pak isključili.

Naše istraživanje pokazalo je da uz kliničko poboljšanje depresivnih simptoma po primjeni SIPPS terapije dolazi i do promjene koncentracije serotonina u trombocitima Kroz daljnji tijek našeg istraživanja istražili smo stoga povezanost koncentracije serotonina u trombocitima s rezultatima na HAM-D i HAM-A skalama koristeći se multiplom linearnom regresijskom analizom uz analizu varijance, te smo po dobivenim rezultatima zaključili da količina serotonina u trombocitima ne ovisi o depresivnosti i anksioznosti mjereno HAM-D i HAM-A skalama. Također, upotrebom iste statističke metode, dobiveni rezultati nas upućuju da ni količina serotonina u punoj krvi ne ovisi o depresivnosti i anksioznosti mjereno HAM-D i HAM-A skalama. Naši rezultati su u skladu s podatcima iz literature koji također ne povezuju koncentraciju serotonina u trombocitima i u punoj krvi s rezultatima na navedenim skalama.[176]

Svako istraživanje, pa tako i ovo ima svoja ograničenja. Kao prvo što bih u vezi ovog rada navela jest da analizu dobivenih rezultata nismo proveli s obzirom na spol i dob ispitanika, te da nije uzeta u obzir eventualna SIPPS terapija u ranijim depresivnim epizodama naših depresivnih ispitanika. Također, nismo napravili distinkciju s obzirom na vrstu SIPPS-a kojeg su depresivni ispitanici dobivali tijekom ovog istraživanja. U nekom budućem radu slične tematike bilo bi potrebno uzeti u obzir sve lijekove izvan skupine SIPPS-a i sva stanja zdravlja ispitanika koja na bilo koji način mogu utjecati na analizirane parametre povezane s trombocitima i pokazateljima trombocita.

6. ZAKLJUČAK

6. ZAKLJUČAK

1. Koncentracija serotonina u trombocitima i u punoj prvi, te trombocitni pokazatelji nisu različiti u depresivnih ispitanika i kontrolne grupe.

2. Nakon osmotjedne terapije SIPPS-ima kod depresivnih ispitanika utvrdili smo smanjenje vrijednosti MPV-a u punoj krvi, te sniženje koncentracije trombocitnog serotonina.

3. Postoji povezanost između koncentracije trombocitnog serotonina i serotonina u punoj krvi s dijagnostičkim obilježjima prisutnosti ili neprisutnosti depresije, te je moguće ispravno kvalificirati 66,7% slučajeva. S obzirom da navedeni rezultat upućuje da bi koncentracija serotonina u trombocitima i u punoj krvi mogla biti valjani biološki marker depresije, kroz daljnja istraživanja potrebno je još preciznije definirati tu povezanost.

4. Kroz naše istraživanje utvrdili smo da je dijagnostička točnost koncentracije serotonina u trombocitima zadovoljavajuća s obzirom da smo ustanovili da je osjetljivost pretrage 98.3 % pri graničnoj vrijednosti serotonina od 129,9 ng serotonina /10^9**.** Ukupna točnost predikcije je vrlo dobra i iznosi 79,6% te je navedeni rezultat našeg istraživanja još jedan doprinos razvoju dijagnostičkih pretraga tj metoda kojima vrlo sigurno možemo upotpuniti dijagnosticiranje depresije.

5. Kroz ovo istraživanje nismo utvrdili povezanost koncentracije serotonina u trombocitima i krvi s težinom depresivnosti i anksioznosti mjereno Hamiltonovim ocjenskim skalama.

6. Značajna je važnost prepoznavanja depresije kod bolesnika s kardiovaskularnim bolestima, osobito s koronarnom bolesti srca jer liječenje SIPPS-ima utječe na sniženje vrijednosti MPV-a u punoj krvi i na sniženje koncentracije serotonina u trombocitima. Oba navedena parametra faktori su rizika komplikacija oporavka i ponavljanja kardiovaskularnih incidenata pa se djelovanjem na sniženje njihovih vrijednosti smanjuje mogućnost komplikacija i poboljšava tijek oporavka tih bolesnika.

7. LITERATURA

7. LITERATURA

1. Morić-Petrović S. Psihijatrija. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1987.
2. Muzur A. Depresija. Medix. 2013;106:125-126.
3. Lawlor C. From melancholia to prozac, a history of depression. New York: Oxford university press; 2012.
4. Hudolin V. Psihijatrija, Zagreb: Jugoslavenska medicinska naklada; 1981.
5. World Health Organization. Global burden of mental disorders and the need for a comprehensive, coordinated response from health and social sectors at the country level [internet]. New York: WHO; 2011 [cited 2015 October 4]. Available from: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB130/B130_9-en.pdf.
6. Marcus M., Taghi Yasamy M, van Ommeren M, Chisholm D, Saxena S. Depression: a global public health concern [internet]. New York: WHO Department of Mental Health and Substance Abuse; 2012 [cited 2015 January 15]. Available from: http://www.who.int/mental_health/management/depression/who_paper_depression_wfmh_2012.pdf.
7. World Heatlth Organization. Burden of mental and behaviour disorders. In: The world helath report 2001 – Mental Health: New Understanding, New Hope. Geneva: WHO; 2001:19-45.
8. YAHOO NEWS, december 2011., http://news.yahoo.com/women-depression-factors-contribute-depression-234700836.html
9. LehtinenV, Joukamaa M. Epidemiology of depression: prevalence, risk factors and treatment situation. Acta Psychiatr Scand. 1994;377:7-10.
10. Puura K, Almqvist F, Tamminen T, Piha J, Rasanen E, Kumpulainen K, et al. Psychiatric disturbances among prepubertal children in souther Finland. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 1998;33:310-8.
11. Lewinsohn PM, Hops H, Roberts RE, Seeley JR, Andrews JA. Adolescent psychopathology. I: Prevalence and incidence of depression and other DSM-III-R dosorders in high school students. J Abnorm Psychol. 1993;10:133-44.
12. Steffens DC, Skoog I, Norton MC, Hart AD, Tschanjz JT, Plassman BL, et al. Prevalence of depression and its treatment in an elderly polulation: the cache county study. Arch Gen Pscychiatry. 2000;57:601-7.

13. Alonso J. Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. 12-month comorbidity patterns and associated factors in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. Acta Psychiatr Scand Suppl. 2004;420:28-37.
14. Cuipers P, Smit F. Excess mortality in depression:a meta-analysis of community studies. J Affect Disord. 2002;72:227-36.
15. Jakovljević M. Depresivni poremećaji: od ranog prepoznavanja do uspješnog liječenja. Zagreb: Pro mente; 2003. p. 29-48.
16. Dodig G. Klinička slika bipolarnog poremećaja raspoloženja. In: Hotujac LJ, editor. Bipolarni afektivni poremećaj. Zagreb: Belupo; 2007. p. 43-47.
17. Siegle GJ, Thomson W, Carter CS, Steinhauer SR, Thase ME. Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD responses in unipolar depression: related and independent features. Biol Psychiatry. 2007;61:198-209.
18. McAllister TW, Price TR. Severe depressive pseudodementia with and without dementia. Am J Psychiatry. 1982;139:626-9.
19. Wells CE. Pseudodementia. Am J Psychiatry. 1979;136:895-900.
20. Sadock BJ, Sadock VA. Mood disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. Kaplan & Sadock`s synopsis of Psychiatry. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2007. p. 527-578.
21. Svjetska zdravstvena organizacija. Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema, MKB-10. Zagreb: Medicinska naklada; 1994.
22. Američka psihijatrijska udruga. DSM-IV: Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, četvrto izdanje. Jastrebarsko: Naklada Slap; 1996.
23. Mihaljević Peleš A, Šagud M. Antidepresivi u kliničkoj praksi. 1. Izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
24. Stahl SM. Mood disorders. In: Stahl SM, editor. Stahl´s Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Application. 3th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2008. p. 453-510.
25. Roca M, Vives M, Lopez-Navarro E,Garcia-CampayoJ,Gili M.Cognitive impairments and depression. Actas Esp.Psiquiatr. 2015;43:187-93
26. Viinamaki H, Kuikka J, Tiihonen J, Lehtonen J. Change in Monoamine Transporter Density Related to Clinical Recovery: a Case-control Study. Nord J Psychiatry. 1998;52:39-44.

27. Hawton K, Salkovskis PM, Kirk J, Clark DM. Cognitive Behaviour Therapy for Psychiatric Problems, a Practical Guide. New York: Oxford University Press; 1989.
28. Abraham K. Notes on the Psycho-analytic Investigation and Treatment of Manic-depressive Insanity and Allied Conditions. In Abraham K, editor. Selected Papers.Vol 1: Selected Papers on Psychoanalysis. New York: Basic Books; 1955.
29. Freud S. Mourning and Melancholia. In: Strachey J, editor. Standard Edition of the Complete Psyhological Works of Sigmund Freud, vol. 14. London: Hogarth Press; 1961.
30. Haagsma JA, Scholten AC, Andriessen TM, Vos PE, Van Beeck EF, Polinder S. Impact of depression and post-traumatic stress disorder on functional outcome and health-related quality of lifeof patients with mild traumatic brain injury. J Neurotrauma. 2015;32:853-62.
31. Brunault P, Champagne AL, Huguet G, Suzanne I, Senon JL, Body G, et al. Major depressive disorder, personality disorders, and coping strategies are independent risk factors for lower quality of life in non-metastatic breast cancer patients. Psychooncology. 2015 Sep 10 [cited 2015 Oct 4]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
32. Mitchell P, Waters B, Morrison N, Shine J, Donald J, Eissman J (1991) Close linkage of bipolar disorder to chromosome 11 markesr is excluted in two large Australian pedigrees. J Affect Dis 20:23.32
33. Mihaljević Peleš A, Šagud M. Antidepresivi u kliničkoj praksi. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. p. 18-19.
34. Karlović D. Neurobiologija depresivnog poremećaja. In: Mihaljević Peleš A, Šagud M, editors. Antidepresivi u kliničkoj praksi. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. p. 17-19.
35. Rush AJ, Giles DE, Schlesser MA. The dexamethasone suppresion test in patients with mood disorder. J Clin Psychiatry. 1996;57:470-84.
36. Young M, Stanford J. The dexamethasone suppresion test for detection, diagnosis and managment of depression. Arch Intern Med. 1984;100:309-14.
37. Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF. The texbook of mood disorders. Washington: APA; 2007.
38. Schieper O, Wichers M, Maes M. Cytokines and major depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2005;29:201-217.
39. Dantzer R, O` Conor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression. Nat Rev Neurosci. 2008;9:46-56.

40. Mesquita AR, Corriea-Neves M, Roque S, Castro AG, Vieira P, Pedrosa J, et all. IL-10 modulates depressive-like behavior. J Psychiatr Res. 2008;43:89-97.
41. Maes M. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. Prog Neuropsychopharnacol Biol Psychiatry. 1995;19:11-38.
42. Schiepers O, Wichers M, Maes M. Cytokines and major depression. Prog Neuropsychopharnacol Biol Psychiatry. 2005;29:201-17.
43. Ikeda Y, Yahata N, Ito I, Nagano M, Toyota T, Yoshikawa T, et al. Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor and epidermal growth factor in patients with chronic schizophrenia. Schizophr Res. 2008;101:58-66.
44. Machado-Vieira R, Dietrich MO, Leke R, Cereser VH, Zanatto V, Kapczinski F, et al. Decreased plasma brain derived neurotrophic factor levels in unmedicated bipolar patients during manic episode. Biol Psychiatry. 2007;61:142-4.
45. Ciammola A, Sassone J, Cannella M, Calza S, Poletti b, Frati L, et al. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of Huntington´s disease patients. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2007;144:574-7.
46. Yasutake C, Kuroda K, Yanagawa T, Okamura T, Yoneda H. Serum BDNF, TNF-alpha and IL-1 beta levels in dementia patients: Comparison between Alzheimer´s disease and vascular dementia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2006;256:402-6.
47. Jevtović S. Trombocitni serotonin i moždani neurotrofni čimbenik u bolesnika s velikim depresivnim poremećajem. Zagreb: Stomatološki fakultet; 2011.
48. Karlović D, Serretti A, Jevtović S, Vrkić N, Serić V, Peleš AM. Diagnostic accuracy of serum brain derived neurotrophic factor concentration in antidepressant naive patients with first major depression episode. J Psychiatr Res. 2013;47:162-7.
49. Schatzberg AF, Nemeroff CB. The American Psychiatryc Publishing texbook of psychopharmacology, 4th edition. Whasington: American Psychiatric Publishing; 2009.
50. Stahl SM. Receptors and enzymes as the target of drug action. In: Stahl SM, editor. Stahl´s Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Application. 3th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2008. p. 35-75.
51. Olie JP, Costa e Silva JA, Macher JP. Neuroplasticity: a new approach to the pathophysiology of depression. London: Science Press Ltd; 2004.
52. Den Boer JA, Westenberg HGM. Antidepressants: selectivity or multiplicity?. Amsterdam: Benecke N.I.; 2001.

53. Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: Implications in the cognitive-emotional features of mood disorder. Curr Opin Neurobiol. 2001;11:240-9.
54. Duman RS. Introduction: Theories of depression - from monoamines to neuroplasticity. In: Olie JP, Costa e Silva JA, Macher JP, editors. Neuroplasticity: a new approach to the pathophysiology of depression. London: Science Press Ltd; 2004.
55. Naughton M, Molrooney JB, Leonard BE. A review of the role of serotonin receptors in psychiatric disorders. Hum Psychopharmacol. 2000;15:397-415.
56. Zorumski CF, Paul SM, Izumi Y, Covey DF, Mennerick S. Neurosteroids, stress and depression: potential therapeutic opportunities. Neurosci Behav Rev. 2012;37:109-22.
57. Szabo ST, Gould TD, Manji HK. Introduction to neurotransmitters, receptors, signal transduction, and second messengers. In: Nemeroff CB, Schatzberg Af, editors. Textbook of psychopharmacology. 3rd ed. Arlington: The American Psychiatric Publishing; 2004. p. 3-52.
58. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. Arch Neurol. 2006;63:969-73.
59. Artigas F, Sarrias MJ, Martinez E, Gelpi E. Serotonin in body fluids: Characterization of human plasmatic and cerebrospinal fluid pools by means of a new HPLC method. Life Sci. 1985;37:441-447.
60. Frazer A, Hensler JG. Serotonin. In: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Molinoff PB, editors. Basic Neurochemistry. 5th ed. New York: Raven Press; 1994. p. 283-308.
61. Fuller RW. Biochemical pharmacology of the serotonin system. Adv Neurol. 1986;43:469-471.
62. Ortiz J, Artigas F, Gelpi E. Serotonergic status in human blood. Life Sci. 1988;43:983-990.
63. Jakovljević M. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina u suvremenoj psihijatriji i medicini. Zagreb: Pro mente; 2006. p. 15-19.
64. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Pharmacology, 4th edition. Edinburgh: Churcill Livingstone; 1999.
65. Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. The biochemical basis of Neuropharmacology. 8th edition. New York: Oxford University Press; 2003.

66. Lopez Figueroa AL, Norton CS, Lopez Figueroa MO, Armellini-Dodel D, Burke S, Akil H, et all. Serotonin 5 HT1A, 5 HT1B and 5-HT2A receptors mRNA expression in subjects with major depression, bipolar disorder and schizophrenia. Biol Psychiatry. 2004;55:225-233.

67. Tauscher GD, Klein N, Kapur S. Functional neuroimaging in psychiatry. In Panksepp J, editor. Textbook of Biological Psychiatry. New Jersey: Wiley-Liss Inc.; 2004. p. 167-193.

68. Leonard BE. Psychotropic drugs that modify the serotonergic system. In: Leonard BE, editor. Fundamentals of Psychopharmacology. Chichester, England: John Wiley & Sons Ltd.; 1997. p. 91-105.

69. Marsden CA. The neuropharmacology of serotonin in the central nervous system. In: Feighner JP, Boyer WF, editors. Selective serotonin inhibitors. Chichester, England: John Wiley & Sons Ltd.; 1996. p. 1-33

70. Stein DJ. Serotonergic Neurocircuitry in Mood and Anxiety Disorders. London, New York: Martin Dunitz; 2003.

71. Hollander E, Simeon D. Anksiozni poremećaji. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2006.

72. Arango V, Huang Y, Underwood MD, Mann JJ. Genetics of the serotoninergic system in suicidal behaviour. J Psychiatr Res. 2003;31:1-15.

73. Poeldinger W, Calanchini B, SchwartzA. A functional-dimensional approach to depression: serotonin deficiency as a target syndrome in a comparison of 5-hydroxytryptophan and fluvoxamine. Psychopathology. 1991;24:53-81.

74. Blakely RD, Berson HE, Fremeaut RT, Caron GM, Peek MM, Prince HK, et al. Cloning and expression of a functional serotonin transporter from rabit brain. Nature. 1991;354:66-70.

75. De Clerck F. The role of serotonin in thrombogenesis. Clin Physiol Biochem. 1990;8:40-49.

76. De Clerck F. Effects of serotonin on platelets and blood vessels. J Cardiovasc Pharmacol. 1991;17:1-5.

77. Given MB, Longenecker GL. Characteristics of serotonin uptake and release by platelets. In: Longenecker GL, editor. The platelets: physiology and pharmacology. Orlando, Florida: Academic Press; 1985. p. 463-479.

78. Gordon JL, Olverman HJ. 5-hydroxytryptamine and dopamine transport by rat and human blood platelets. Br J Pharmacol. 1978;62:219-226.

79. Vangs DM, Rodgers SE, Duncam EM, Lloyd JV, Bochner F. Potentiation of ADP-induced aggregation in human platelet rich plasma by 5-hydroxytryptamine and adrenaline. Br J Pharmacol. 1992;106:917-923.

80. Forestier F, Daffos F, Catherine N, Renard M, Andreux JP. Developmental hematopoiesis in normal human fetal blood. Blood. 1991;77:2360-2363.

81. Kile BT. The role of apoptosis in megakaryocytesand platelets. Br J Haematol. 2014;165:217-26

82. Gerrard JM, White JG, Rao GH, Townsend D. Localization of platelet prostaglandin production in the platelet dense tubular system. Am J Pathol. 1976;101:283–98.

83. Lopez-Vilchez I, Diaz-Ricart M, White JG, Escolar G, Galan AM. Serotonin enhances platelet procoagulant properties and their activation induced during platelet tissue factor uptake. Cardiovasc Res. 2009;84:309–316.

84. Freyssinet JM. Cellular microparticles: what are they bad or good for? J Thromb Haemost. 2003;1:1655–1662.

85. Masson J, Sagné C, Hamon M, El Mastikawy S. Neurotransmitter transporters in the central nervous system. Pharm Rev. 1999;51:439–464.

86. Denney RM, Denney CB. An update on the identity crisis of monoamine oxidase: New and old evidence for the independence of MAO A and B. J Pharmacol Exp Ther. 1985;30:227-258.

87. Van Kempen GMJ, Van Brussel LJ, Pennings EJM. Assay of platelet monoamine oxidase in whole blood. Clin Chim Acta. 1985;153:197-202.

88. De Clerck F, Xhonneux B, Leysen J, Janssen PAJ. Evidence for functional 5HT-2 receptor sites on human blood platelets. Biochem Pharmacol. 1984;33:2807-2811.

89. Pletscher A. The uptake system of 5-hydroxytryptamine in blood platelets: physiology and pathophysiology. Int J Cardiol. 1987;14:177-188.

90. Rudnick G, Clarck J. From synapse to vesicle: the reuptake and storage of biogenic amine neurotransmitters. Biochim Biophys Acta. 1993;1144:249-263.

91. Stahl SM, Meltzer HYA. A kinetic and pharmacologic analysis of 5-hydroxytryptamine transport by human platelets and platelet storage granules: comparison with central serotonergic neurons. J Pharmacol Exp Ther. 1978;205:118-132.

92. Conn PJ, Sanders-Bush E. Central serotonin receptors: Effector systems, Physiological roles and regulation. Psychopharmacology (Berl). 1987;92:267-277.

93. Erulkar SD. Chemically mediated synaptic transmission: An overview. In: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Molinoff PB, editors. Basic Neurochemistry, 5th ed. New York: Raven Press; 1994. p. 181-208.

94. Lacković Z. Serotonin. In: Lacković Z, editor. Neurotransmiteri u zdravlju i bolesti. Zagreb: Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu; 1994. p. 158-184.

95. Cook EH, Fletcher KE, Wainwright M, Marks N, Yan S, Leventhal BL. Primary structure of the human platelet serotonin 5HT-2A receptor: Identity with frontal cortex serotonin 5HT-2A receptor. J Neurochem. 1994;63:465-469.

96. Hoyer D, Clarce DE, Fozard JR, Hartig PR, Martin GR, Mylecharane EJ, et al. International Union of Pharmacology Classification of Receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). Pharmacol Rev. 1994;46:157-203.

97. De Clerck F. Effects of serotonin on platelets and blood vessels. J Cardiovasc Pharmacol. 1991;17:1-5.

98. Anderson IM, Reid IC. Fundamentals of Clinical Psychopharmacology. London & New York: Taylor & Francis Group; 2002.

99. Shantsila E, Watson T, Yh Lip G. Laboratory investigation of platelets, In: Gresele P, Fuster V, Lopez JA, Page CP, Vermylen J., editors. Platelets in hematologic cardiovascular disorders. Cambridge: Cambridge University Press; 2008. p. 124-127.

100. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Mean platelet volume and myocardial infarction. Lancet 1992;339:1000–1.

101. Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, Deykin D, Valeri CR. Platelet size as a determinant of platelet function. J Lab Clin Med 1983;101:205.

102. Mezzano D, del Pino GE, Montesinos M, Garcia ME, Aranda ME, Foradori A. Platelet 5-hydroxytryptamine increases with platelet age in dogs. Thromb Haemost. 1991;66:254–8.

103. Aranda E, Pizarro M, Pereira J, Mezzano D. Accumulation of 5- hydroxytryptamine by aging platelets: studies in a model of suppressed thrombopoiesis in dogs. Thromb Haemost. 1994;7: 488–92.

104. Osselaer JC, Jamrt J, Scheiff JM. Platelet distribution width for differential diagnosis of thrombocytosis. Clin Chem. 1997;43:1072–1076.

105. Pletcher A. Metabolism, transfer and storage of 5-hsydoxytryptamine in bloods platelet. Brit J Pharmacol Chemother. 1968;32:1-16.

106. Erulkar SD. Chemically mediated synaptic transmission: an overview. In: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Molinoff PB, editors. Basic Neurochemistry, 5th ed. New York: Raven Press; 1994. p. 181-208.

107. Stahl SM. Platelets as pharmacological model for the receptor and biochemistry of monoaminergic neurons. In: Longenecker GC, editor. The platelets: physiology and pharmacology. London: Academic Press; 1985. p. 307.

108. Maurer-Spurej E, Pittendreigh C, Solomons K. The influence of selective serotonin reuptake inhibitors on human platetet serotonin. Thromb Haemost. 2004;91:119-2

109. Takakashi S. Reduction of blood platelet serotonin levels in manic and depressed patients. Folia Psychiatr Neurol Jpn. 1976;30:475-86.

110. Sarrias MJ, Artigas F, Martinez E, Gelpí E, Alvarez E, Udina C, et al. Decreased plasma serotonin in melancholic patients: a study with clomipramine. Biol Psychiatry. 1987;22:1429-38.

111. Quintana J. Platelet serotonin and plasma tryptophan decreases in endogenous depression. Clinical, therapeutic and biological correlations. J Affect Disord. 1992;24:55-62.

112. Ataoglu A, Canan F. Mean platelet volume in patient with major depression – Effects of escitalopram treatment. J Clin Psychopharmacol. 2009;29:368-71.

113. Martin J, Bath PMW, Burr Ml. Increased platelet size following myocardial infarction is associated with subsequent death and non-fatal reinfarction. Lancet. 1991;338:1409-1411.

114. Canan F, Dikici S, Kutlucan A, Celbek G, Coskun H, Gungor A, et al. Association of mean platelet volume with DSM-IV major depression in a large community-based population: The MELEN study. J Psychiatr Res. 2012;46:298-302.

115. Song HR, Jung YE, Wang HR, Woo YS, Jun TY, Bahk WM. Platelet count alterations associated with escitalopram, venlafaxine, and bupropion in depressive patients. Psychiatry Clin Neurosci. 2012;66:457-459.

116. Šagud M, Mihaljević Peleš A, Vuksan Ćusa B, Brataljenović T. Mehanizam djelovanja antidepresiva. Medix. 2013;19:156-159.

117. Ishikawa M, Ishiwata K, Ishii K, Kimura Y, Sakata M, Naganawa M, et al. High occupancy of sigma-1 receptors in the human brain after single oral administration of fluvoxamine: A positron emission tomography study using [11C]SA4503. Biol psychiatry. 2007;62:878-83.

118. Fišar Z, Hroudova J, Raboch J. Inhibition of monoamine oxidase activity by antidepressants mood stabilizers. Neuroendocrinology Lett. 2010;31:645-656.

119. Owens MJ, Knight DL, Nemerof CJ. Second generation SSRI's: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. Biol Psychiatry. 2001;50:345-350.

120. Richelson E. Pharmacology of antidepressants. Mayo Clin Proc. 2001;76:511-527.

121. Westenberg HGM, Sandner C. Tolerability and safety of fluoxamine and other antidepressants. Int J Clin Pract. 2006;60:482-491.

122. Kitaichi Y, Inoue T, Nakagava S, Boku S, Kakuta A, Izumi T, et al. Sertraline increases extracellular levels not only of serotonin, but also of dopamine in the nucleus accumbens and striatum of rats. Eur J Pharmacol. 2010;647:90-6.

123. Hiemke C, Hartter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. Pharmacol Ther. 2000;85:11-28.

124. Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, Shaw JL, Thompson L, Nelson DL, et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and epinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptors subtypes, and other neuronal receptors. Neuropsychopharmacol. 2001;25:871-880.

125. Mück-Seler D, Pivac N, Šagud M, Jakovljević M, Peleš Mihaljević A. The effects of paroxetine and tianeptine on peripheral biochemical markers in major depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2002;26:1235-43.

126. De Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B, Mocaer E, Renard P, Munoz C, Millan MJ. Agomelatine, the first melatoninergic antidepressant: discovery, characterization and development. Nature Rev Drug Disc. 2010;9:628-642.

127. Isbister GK, Buckley NA. The patophyciology of serotonin toxicity in animals and humans. Clin Neuropharmacol. 2005;28:205-214.

128. Doran CM. Prescribing mental health medication: The practitioners Guide. London: Rouledge, Taylor & Francis group; 2003.

129. Bajs M, Janović Š, Štrkalj Ivezić S, Bajs M. Instrumenti u procjeni anksioznosti i anksioznih poremećaja. Medix. 2007;71:75-78.

130. Lam RW, Michalak EE, Swinson RP. Assesment scales in depression and anxiety. London & New York: Taylor & Francis; 2005.

131. Lesch KP, Balling U, Gross J, Strauss K, Wolozin BL, Murphy DL, et al. Organization of the human serotonin transporter gene. J Neural Transm. 1994;95:157-162

132. Barefoot JC, Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. Circulation 1996;93:1976-80.

133. Ariyo AA, Haan M, Tangen CM, Rutledge JC, Cusman M, Dobs A, et al. Depressive Symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Circulation. 2000;102:1773-9.

134. Ballenger JC, Davidson JRT, Lecrubier Y, Nutt DJ, Roose SP, Sheps DS. Consensus statement on depression, anxiety and cardiovascular disease. J Clin Psychiatry 2001;62:24-7.

135. Frasure Smith N, Lesperance E, Talajić M. Depression following myocardial infarction: impact on 6-month survival. JAMA. 1993;270:1819-25.

136. Frasure Smith N, Lesperance E, Talajić M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. Circulation. 1995;91:999-1005.

137. Bush DE, Ziegelstein RC, Tayback M, Richter D, Stevens S, Zahalasky H, et al. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 2001;88:337-41.

138. Levkovits J, Plow EF, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in cardiovascular medicine. N Engl J Med. 1995;332:1553-1559.

139. Camacho A, Dimsdale JE. Platelets and psychiatry: lessions to be learnt from old and new studies. Psychosom Med. 2000;62: 326-36.

140. Lederborgen F, Gilles M, Maras A, Hamann B, Colla M, Heuser I, et al. Increased platelet aggregability in major depression? Psychiatry Res. 2001;102:255-61.

141. Shimbo D, Child J, Davidson K, Geer E, Osende JI, Reddy S, et al. Exaggregated serotonin-mediated platelet reactivity as a possible link in depression and acute coronary syndromes. Am J Cardiol. 2002;89:331-3.

142. Shah SU, White A, White S, Littler WA. Heart and mind: (1) relationship between cardiovascular and psychiatric conditions. Postgrad Med J. 2004;80:683-9.

143. DeClerck F . Effects of serotonin on platelets and blood vessels. J Cardiovasc Pharmacol. 1991;17:1-5.

144. Biegon A , Weizman A, Karp L, Ram A, Tiano S, Wolff M. Serotonin 5-HT2 receptor binding on blood platelets: a peripheral marker for depression? Life Sci. 1987;41:2485–92.

145. Pandy GN, Pandey PG, Janicak PG. Platelet serotonin-2 binding sites in depression and suicide. Biol Psychiatry. 1990;28:215–22.

146. Ashton JH, Benedict CR, Fitzgerald C, Raheja S, Taylor A, Campbell WB, et al. Serotonin as mediator of cyclic flow variations in stenosed canine coronary arteries. Circulation. 1986;73:572–8.

147. Sanner JE, Frazier L, Udtha M. The role of platelet serotonin and depression in the acute coronary syndrome population.Yale J Biol Med. 2013;86:5-13.

148. Serebruany VL, Gurbel PA, O'Connor CM. Platelet inhibition by sertraline and N-desmethylsertraline: a possible missing link between depression, coronary heart events and mortality benefits of selective serotonin uptake inhibitors. Pharmacol Res. 2001;43:453-62.

149. Pollock BG, Laghrissi-Thode F, Wagner WR. Evaluation of platelet activation in depressed patients with ishemic heart disease treated after paroxetine or nortryptiline treatment. J Clin Psychopharmacol. 2000;20:137-40.

150. Musselman DL, Marzec UM, Manatunga A, Penna S, Reemsnyder A, Knight BT, et al. Platelet reactivity in depressed patients treated with paroxetine: preliminary findings. Arch Gen Psychiatry. 2000;57:875-82.

151. Glassman AH, O'Connor CM, Calif RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT, et al. Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHEART) Group. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. JAMA. 2002;288:701-9.

152. Giles H, Smith REA, Marin JF. Platelet glycoprotein IIb/IIIa and size are increased in myocardial infarction. Eur J Clin Invest. 1994;24:69-72.

153. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. Br J Haematol. 2002;117:399-404.

154. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B; PROGRESS Collaborative Group. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. Stroke. 2004;35:622-626.

155. Greisenegger S, Endler G, Hsieh H, Tentschert S, Mannhalter C, Lalouschek W. Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? Stroke. 2004;35:1688-1691.

156. Tsiara M, Elisaf M, Jagroop IA, Mikhailidis DP. Platelets as predictors of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? Clin Appl Throm Hemost. 2003;9:177-190.

157. Slavka G, Perkmann T, Haslacher H, Greisenegger S, Marsik C, Wagner OF, et al. Mean platelet volume may represent a predictive parameter for overall vascular mortality and ischemic heart disease. Arterioscler Throm Vasc Biol. 2011;31:1215-1218.

158. Hesslinger B, Harter M, Barth J, Klecha D, Bode C, Walden J, et al. Comorbidity of depressive disorders and cardiovascular disease. Implications for diagnosis, pharmaco- and psychotherapy. Nervenarzt. 2002;73:205-17.

159. Sherwood A, Blumenthal JA, Hinderliter AL, Koch GG, Adams KF Jr, Dupree CS, et al. Worsening depressive symptoms are associated with adverse clinical outcomes in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2011;57:418–23.

160. European Medicines Agency. Concept paper on the need for revision of note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression with regard to treatment resistant depression. London: European Medicines Agency; 2009.

161. Fekadu A, Wooderson S, Donaldson C, Markopoulo K, Masterson B, Poon L, et al. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method. J Clin Psychiatry. 2009;70:177-84.

162. Fekadu A, Wooderson SC, Markopoulo K, Donaldson C, Papadopoulos A, Cleare AJ. What happens to patients with treatment-resistant depression? A systematic review of medium to long term outcome studies. J Affect Disord. 2009;116:4-11.

163. World health Organization. The World health report 2001 - Mental Health: New understanding, New Hope. Geneva: WHO; 2011. p. 19-45.

164. Luchini F, Cosento L, Pensabene L, Mauro M, Lattanzi L. Treatment-resistant depression: state of the art. Part I. Nosography and clinic. Riv Psichiatr. 2014;49:207-16.

165. The biological evaluation of depression severity: a novel method for the determination of platelet serotonin concentration. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2014;114:51-7.

166. Jagroop IA, Mikhailidis DP. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. Br J Haematol. 2003;120:169–170.

167. Smith NM, Pathansali R, Bath PM. Platelets and stroke. Vasc Med. 1999;4:165–172.

168. Lederbogen F, Baranyai R, Gilles M, Menart BH, Tschoepe D, Deuschle M. Effect of mental and physical stress on platelet activation markers in depressed patients and healthy subjects: a pilot study. Psychiatry Res. 2004;127:55-64.

169. Flachaire E, Beney C, Berthier A, Salandre J, Quincy C, Renaud B. Determinations of reference values for serotonin concentration in platelets of healthy newborns, children, adults and elderly subjects by HPLC with electrochemical detection. Clin Chem 1990;36:2117–20.

170. Jernej B, Banović M, Čićin-Šain L, Hranilović D, Balija M, Orešković D, et al. Physiological characteristic of platelet/circulatory serotonin: study on a large human popu-lation. Phychiatry Res. 2000;94:153-62.

171. Getaldić Švarc B. Povezanost svojstava trombocita i koncentracije trombocitnog serotonina. Zagreb: Farmaceutsko-biokemijski fakultet; 2011.

172. Varol E, Akpinar A. Relationship between mean platelet volume and major depression. J Clin Psychopharmacol. 2013;33:723.

173. Hausberg M, Hillebrand U, Kisters K. Addressing sympathetic overactivity in major depressive disorder. J Hypertens. 2007;25:2004-5.

174. Li X, Fan Y, Xiao S, Peng S, Dong X, Zheng X, et al. Decreased platelet 5-hydroxytryptamin (5-HT) levels: a response to antidepressants. J Affect Disord. 2015;187:84-90.

175. Reikvam AG, Hustad S, Reikvam H, Apelseth TO, Nepstad I, Hervig TA. The effects of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet function in whole blood and platelet concentrates. Platelets. 2012;23:299-308.

176. Pivac N, Barišić I, Muck-Šeler D, Jakovljević M. Stres, pojava depresije i trombocitni serotonin u bolesnika na hemodijalizi. Proceedings of the 3rd Croatian psychiatric congress; 2002 Sep 25-28; Osijek, Croatia. p. 167-168.

8. ŽIVOTOPIS

8. ŽIVOTOPIS

Lidija Kostanjšak je rođena 15. ožujka 1966.g. godine u Zagrebu, gdje je završila osnovnu i srednju školu. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala je 1986. g. i diplomirala 1992. g. Pripravnički staž obavila je u KBC Zagreb, a državni ispit položila 1993.g. U razdoblju od 1993. do 1994. g. radila je u ambulanti Vojnog učilišta Jastrebarsko. Od 1995. do 2008.g. radila je u Specijalnoj bolnici za produženo liječenje Duga Resa. 2002. g. započela je specijalizaciju iz psihijatrije, a 2006. g. položila je specijalistički ispit.

2007 g. obavila je edukaciju i položila ispit za sudskog vještaka za medicinu-psihijatriju.

Od 2008. g. radi na Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“. Iste godine upisala je poslijediplomski doktorski studij na Stomatološkom fakultetu, a 2010. g. Sveučilište u Zagrebu je donijelo odluku da joj se odobri pokretanje postupka stjecanja doktorata znanosti.

2012. g. položila je subspecijalistički ispit iz socijalne psihijatrije.

Član je Hrvatskog psihijatrijskog društva, Hrvatskog psihoonkološkog društva i Hrvatskog društva sudskih vještaka.

Sudjelovala je na više domaćih i međunarodnih kongresa i koautor je nekoliko stručnih i znanstvenih članaka.

Živi u Zagrebu, udana je i majka troje djece.