

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Dr med. Ana Munjiza

**UTVRĐIVANJE POVEZANOSTI NIVOVA INTERLEUKINA-6
I FAKTORA TRANSFORMACIJE RASTA-BETA
SA KLINIČKIM KARAKTERISTIKAMA DEPRESIVNOG
POREMEĆAJA KOD ODRASLIH
U ODNOSU NA ISKUSTVO ZLOSTAVLJANJA I/ILI
ZANEMARIVANJA U DETINJSTVU**

Doktorska disertacija

Beograd, 2019.

UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE

Ana M. Munjiza

**STUDY OF RELATIONSHIP BETWEEN INTERLEUKIN 6
AND TRANSFORMING GROWTH FACTOR – BETA WITH
CLINICAL FEATURES OF DEPRESSIVE DISORDER IN
ADULTS VERSUS EXPERIENCE OF ABUSE AND/OR
NEGLECT IN CHILDHOOD**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2019.

Mentor: Akademik Dušica Lečić-Toševski, specijalista neuropsihijatrije, redovni član Srpske Akademije Nauka i Umetnosti

Komentor: Prof. dr Ivanka Marković, specijalista kliničke biohemije i laboratorijske medicine, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu na predmetu medicinska biohemija

Članovi komisije za ocenu završne teze:

1. Prof. Dr Aleksandra Isaković, specijalista kliničke biohemije i laboratorijske medicine, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu na predmetu medicinske biohemije
2. Doc. Dr Olivera Vuković, specijalista psihijatrije, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu na predmetu psihijatrije
3. Prof. Dr Goran Mihajlović, specijalista psihijatrije, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Kragujevcu na predmetu psihijatrije

Datum odbrane teze:

Zahvalnica

Dugujem veliku zahvalnost tokom rada na istraživanju i pisanju disertacije nekolicini mojih dragih kolega, prijatelja i mentora kojima imam potrebu da se barem delom odužim na ovom mestu.

Želim prvo da se najiskrenije zahvalim svim pacijentima Instituta za mentalno zdravlje koji su prihvatili da učestvuju u istraživanju kao ispitanici, kao i mojim prijateljima i zaposlenima u Institutu za mentalno zdravlje koji su takođe prihvatili da učestvuju u ovom istraživanju kao ispitanici.

Posebnu zahvalnost dugujem osoblju laboratorije Instituta za Mentalno Zdravlje, a prvenstveno višoj medicinskoj sestri Ljiljani Luković i šefu laboratorije Doc dr Čedi Miljeviću čija mi je stalna pomoć u pripremi i čuvanju uzoraka unazd nekoliko godina bila od neprocenjivog značaja.

Veliku zahvalnost dugujem i Doc. dr Oliveri Vuković i dr Olgi Čolović koje su u više navrata bile ogromna podrška i učitelji i u radu sa pacijentima i u procesu pisanja rada.

Zahvaljujem se svim dragim kolegama Dnevne Bolnice za Adolescente koji su imali razumevanja za proces prikupljanja uzoraka, eksperimente i davali kontinuiranu podršku u procesu pisanja. Među njima imam potrebu da posebno istaknem Dr Željku Košutić, Dr Danila Pešića, Dr Dejana Todorovića, Dr Mariji Mitković-Vončina i naše drage saradnike: Ivanu Raković i Aleksandra Peulića.

Zahvaljujem svim kolegama Instituta za Biohemiju koju su pomogli u realizaciji serije biohemijskih analiza, uprkos svim tehničkim poteškoćama na koje smo nailazili: pogotovo Nadi Bojović i Sanji Čabarkapa.

Mom komentoru, Prof Ivanki Marković dugujem neizmernu zahvalnost u ovom istraživanju ali i na mom profesionalnom razvojnom putu! Ona je bila moj Profesor na Fakultetu, (držala vežbe mojoj grupi za Medicinsku Biohemiju) a kasnije postala i moj komentor na doktorskim studijama. Zahvaljujući njoj spoznala sam i usvajala znanja koje treba da poseduje lekar i čovek: predanost, odmerenost, profesionalnost, ljubav prema poslu, strepljenje za mlađe kolege, toplinu i razumevanje u neprilikama, neizmernu podršku i stalnu motivaciju u sticanju novih znanja u medicinskoj nauci. Draga Ivanka, hvala Vam što ste me nebrojano puta ohrabirli da ne odustajem, pomogli da prevaziđem sve prepreke na putu i što sam imala priliku da imam Vas kao učitelja!

Posebne reči zahvalnosti dugujem dvema osoba koje su bili moj najveći podsticaj i podrška u realizaciju ovog višegodišnjeg rada: mom dragom kolegi i drugu Ass dr Milutinu Kostiću i mom mentoru Akademiku Dušici Lečić Toševski. Dr Kostić je samnom zajedno osmišljavao metodologiju istraživanja, sve pacijente smo zajedno testirali, delili svaki korak u svima fazama prikupljanja i analize podataka, bio moj nastrožiji recezent tokom pisanja radova, nesebičan, pravičan, mudar i najbolji prijatelj koga sam na profesionalnom putu dobila!

Najvažnije redove zahvalnosti posvećujem mom mentoru i mom učitelju psihijatrije: Akademiku Dušici Lečić Toševski. Njen lik za mene simbolizuje neisrecpni izvor znanja i energije, posvećenosti i ljubavi prema medicini i psihijatriji. Tokom 10 godina, koliko sam imala čast da je imam za učitelja, nije postojao trenutak kada nije bila dostupna: kako meni tako i drugim mladim kolegama. U svakoj etapi specijalističkih i doktorskih studija imala je strpljenja za svaki korak: bilo da nas je učila pisanju istorija bolesti, zbrinjavanu pacijenata, pravljenju plana istraživanja, prezentacije, pisanju rada, savetovanju, pripremi kako da ponosno i sigurno uplovima u svet odrasle psihijatrije. Draga Profesorka: hvala Vama na svima sugestijama, korekcijama, poklonjenim kasnim satima koje ste proveli u mentorstvu ove teze. Ponosim se što mogu da Vas potpišem za mentora!

Na kraju, zahvaljujem svojoj porodici, prvenstveno svom ocu koji se u svojoj bolesti borio da mi pomogne, ostane prisutan i koji se neizmerno radovao ovoj tezi.

Utvrđivanje povezanosti nivoa interleukina-6 i faktora transformacije rasta-beta sa kliničkim karakteristikama depresivnog poremećaja kod odraslih u odnosu na iskustvo zlostavljanja i/ili zanemarivanja u detinjstvu

SAŽETAK

Uvod: Inflamatorna hipoteza u depresiji, postavljena pre dve decenije, ukazuje da kod pacijenata sa depresivnim poremećajem dolazi do promene nivoa citokina u cirkulaciji, ali dosadašnja istraživanja nisu uspela da objasne razlike u nalazima koncentracija citokina u različitim studijama kao ni koje karakteristike depresije dovode do njihovih alteracija. Novija saznanja ukazuju da su interleukin 6 (IL-6), kao predstavnik pro-inflamatornih citokina, i faktor transformacije rasta beta (TGF- β), sa ključnom ulogom u diferencijaciji T regulatornih ćelija, uključeni u patofiziologiju pojave depresivnog poremećaja. Sa druge strane poznato je da zlostavljanje i zanemarivanje u detinjstvu može biti prediktor razvoja depresije kako kod dece tako i kod odraslih. Objedinjena analiza varijacija citokina kod osoba koje boluju od depresije a koje u ličnom iskustvu imaju zlostavljanje u detinjstvu, je veoma redak podatak u dosadašnjim publikacijama.

Ciljevi: (1) Analizirati razlike u serumskoj koncentraciji IL-6 i TGF- β kod pacijenata sa depresivnim poremećajem i kod zdravih kontrola i ispitati razlike u koncentraciji IL-6 i TGF- β između različitih kliničkih karakteristika kod osoba sa depresijom. (2) Ispitati postojanje povezanosti nivoa IL-6 i TGF- β kod pacijenata sa depresivnim poremećajem u odnosu na zlostavljanje i/ili zanemarivanje u dečijem uzrastu.

Metod: Istraživanje je koncipirano po tipu studije preseka i studije slučajeva i kontrola. U studijsku grupu uključeno je 85 hospitalizovanih pacijenata Instituta za mentalno zdravlje (Beograd), starosti od 18 do 65 godina, kojima je postavljena klinička dijagnoza *prve depresivne epizode* ili *rekurentnog depresivnog poremećaja*. Kontrolna grupa je obuhvatila 71 zdravog dobrovoljca, koji su upareni po polu i godinama sa studijskom grupom. Od svih pacijenata prikupljene su sociodemografske i kliničke karakteristike. Svi pacijenti su ispitani Hamiltonovom skalom depresivnosti (HAMD), Hamiltonovom skalom

anksioznosti, Bekovim upitnikom depresivnosti (BDI) kao i Upitnikom o postojanju zlostavljanja u detinjstvu (CTQ). Kontrolnoj grupi su uzeti sociodemografski podaci, uz popunjen BDI i CTQ. Za određivanje koncentracije IL-6 i TGF- β u serumu korišćeni su imunohemijski komercijalni enzimski testovi (ELISA) (e-Biosciences).

Rezultati: Koncentracija IL-6 i TGF- β bila je statistički značajno veća kod pacijenata sa depresivnom epizodom u poređenju sa zdravim kontrolama. Pri tome, povišena koncentracija IL-6 i TGF- β nije zavisila od sociodemografskih kao ni od kliničkih karakteristika uzorka. Skoro polovina naših odraslih depresivnih pacijenata imala je kriterijume za umereno do teško iskustvo zlostavljanja odnosno zanemarivanja u detinjstvu. Pokazano je da koncentracija IL-6 korelira sa kvantifikovanim iskustvom zlostavljanja u detinjstvu kod odraslih depresivnih pacijenata, ukazujući da što je zlostavljanje i/ili zanemarivane u detinjstvu bilo izraženije, osoba u depresivnoj epizodi ima više nivoe IL-6. Posmatrano prema prema različitim oblicima trauma u detinjstvu, fizičko i emocionalno zlostavljanje kao i fizičko zanemarivanje značajno su korelirali sa serumskim nivoom IL-6. Iako u našem uzorku nema značajne povezanosti između različitih oblika zlostavljanja i zanemarivanja i koncentracije TGF- β , emocionalno i fizičko zanemarivanje pokazali su pozitivan trend korelacije sa TGF- β ($p=0.07$).

Zaključak: Interleukin 6 i faktor transformacije rasta- beta kao imunski markeri mogu biti važani razvojni medijatori, povezujući fizičko i emocionalno zlostavljanje u preadolescentnom periodu sa razvojem depresivnog poremećaja u kasnijem odraslom životnom dobu. Povišene vrednosti IL-6 i TGF- β kod odraslih osoba sa depresijom mogu biti i u vezi sa ranim traumatskim iskustvima a ne sa aktuelnim kliničkim karakteristikama depresije.

Ključne reči: depresija, interleukin 6, faktor transformacije rasta beta, zlostavljanje u detinjstvu

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Molekularna medicina

Study of relationship between interleukin 6 and transforming growth factor – beta with clinical features of depressive disorder in adults versus experience of abuse and/or neglect in childhood

ABSTRACT

Introduction: Inflammatory hypothesis in depression, set two decades ago, is pointing that in patients with major depressive disorder there is change in circulating levels of various cytokines. Previous studies have not been able to explain differences in concentration of cytokines as well as the characteristics of depression, which lead to alteration. Recent findings indicate that interleukin 6 (IL-6), as representative of pro-inflammatory cytokines, and transforming growth factor –beta (TGF- β), with a crucial role in differentiation of regulatory T cells, are involved in pathogenesis of depressive disorder. On the other hand it is well known that child abuse and neglect can be a predictor of depression in both childhood and adulthood. Pooled analysis of variations of cytokine levels in patients with depression and with previous history of abuse and/or neglect in childhood period – is a rare finding in previous publications.

Aim: (1) To analyze differences between serum concentrations of IL-6 and TGF- β in patients with major depressive disorder vs. healthy controls, and to investigate possible variations of serum cytokine levels within different clinical features of depression. (2) Investigate possible correlations of IL-6 and TGF- β concentrations in patients with major depressive disorder with relation to childhood abuse or/and neglect experiences.

Method: The study was designed as a cross-sectional study and a study of cases and controls. The study group included 85 patients hospitalized in Institute of Mental Health (Belgrade), which are diagnosed with first or recurrent depressive episode, aged from 18 to 65 years. The control group included 71 healthy volunteers who were matched by gender and age with the study group. Sociodemographic and clinical characteristics were gained from all patients. All patients were evaluated by Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), Hamilton Anxiety Rating Scale, Beck Depression Inventory (BDI) and Childhood Trauma Questionnaire (CTQ). The control group was taken socio-demographic data, along with a completed BDI and CTQ. For determining levels of IL-6 and TGF- β in

serum were used commercial enzyme immunoassay tests (ELISA) (e-Biosciences).

Results: The concentrations of IL-6 and TGF- β were significantly higher in patients with major depressive disorder, comparing to healthy controls. Increased concentration of IL-6 and TGF- β did not depend upon socio-demographic characteristics as well as clinical features of patients with depression. Almost half of our adult depressed patients had the criteria for moderate to severe experience abuse or neglect in childhood. The concentration of IL-6 correlates with quantified experience of abuse during childhood in adult depressed patients, suggesting that the more abuse was pronounced in childhood, the levels of IL-6 were higher in adult depressed patients. CTQ total scores and scores of clinical CTQ subscales concerning physical and emotional abuse, as well as physical neglect significantly correlated with serum levels of IL-6. There weren't significant correlations between total CTQ score or subscale scores and TGF- β serum levels, although we found a positive trend in correlation for emotional and physical neglect with TGF- β ($p=0.073$ and $p=0.071$) – which indicates probable positive result in bigger sample.

Conclusion: Interleukin 6 as proinflammatory immune marker may be an important developmental mediator, linking the physical and emotional abuse in preadolescent period with the development of depression adulthood. Elevated levels of IL-6 and TGF- β in adults with depression may be linked with early traumatic experiences and not with the current clinical features of depression.

Key words: depression, interleukin 6, transforming growth factor beta, childhood abuse

Scientific field: Medicine

Specific scientific field: Molecular medicine

SADRŽAJ

| | |
|---|----|
| 1. UVOD..... | 3 |
| 1.1. DEPRESIJA | 3 |
| 1.1.1. Istorijat | 3 |
| 1.1.2. Klinička slika | 6 |
| 1.1.3. Klasifikacija | 7 |
| 1.1.3.1. Međunarodna klasifikacija bolesti – MKB 10..... | 7 |
| 1.1.3.2. DSM – IV..... | 7 |
| 1.1.3.3. DSM – V..... | 8 |
| 1.1.4. Psihosocijalne teorije etiopatogeneze depresije..... | 9 |
| 1.1.5. Biološke teorije etiopatogeneze depresije..... | 10 |
| 1.1.6. Komorbiditet depresije sa drugim mentalnim i somatskim poremećajima..... | 12 |
| 1.2. NEUROIMUNOLOGIJA I DEPRESIVNI POREMEĆAJ..... | 13 |
| 1.2.1. Veza imunog i centralnog nervnog sistema..... | 13 |
| 1.2.2. Citokini..... | 13 |
| 1.2.2.1. Citokinska hipoteza: stres – citokini – inflamacija – depresija..... | 15 |
| 1.2.2.2. Citokini i centralna neurotransmisija..... | 16 |
| 1.2.2.3. Citokini i 5-HT interakcija..... | 17 |
| 1.2.2.4. Citokini, mikroglia i neurogeneza..... | 17 |
| 1.2.2.5. Citokini i antidepresivi..... | 18 |
| 1.2.3. Interleukin 6 (IL-6)..... | 18 |
| 1.2.3.1. Struktura i funkcija IL-6..... | 18 |
| 1.2.3.2. Interleukin 6 i depresija..... | 20 |
| 1.2.4. Faktor transformacije rasta beta (TGF – β) | 21 |
| 1.2.4.1. Struktura i funkcija TGF - β | 21 |
| 1.2.4.2. Faktor transformacije rata beta i depresija..... | 22 |
| 1.3. ZLOSTAVLJANJE I ZANEMARIVANJE U DETINJSTVU I VEZA SA DEPRESIJOM..... | 24 |
| 1.3.1. Istorijat i definicija zlostavljanja i zanemarivanja dece..... | 24 |
| 1.3.2. Etiologija..... | 25 |
| 1.3.3. Oblici zlostavljanja i zanemarivanja dece..... | 26 |
| 1.3.3.1. Fizičko zlostavljanje..... | 27 |
| 1.3.3.2. Emocionalno zlostavljanje..... | 28 |
| 1.3.3.3. Seksualno zlostavljanje..... | 28 |
| 1.3.3.4. Zanemarivanje..... | 29 |
| 1.3.4. Posledice zlostavljanja i zanemarivanja po mentalno zdravlje..... | 29 |
| 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA..... | 32 |

| | |
|--|----|
| 3. MATERIJAL I METODE..... | 33 |
| 3.1. METOD..... | 33 |
| 3.1.1. Uzorak..... | 33 |
| 3.1.2. Instrumenti kliničke procene..... | 34 |
| 3.2. PROCEDURA I TOK ISTRAŽIVANJA..... | 36 |
| 3.3. ODREĐIVANJE KONCENTRACIJE ISPITIVANIH CITOKINA U SERUMU..... | 36 |
| 3.3.1. Prikupljanje uzoraka krvi i čuvanje..... | 36 |
| 3.3.2. Princip određivanja koncentracije ispitivanih citokina u serumu imunohemijskim komercijalnim enzimskim testovima (ELISA-a)..... | 37 |
| 3.4. STATISTIČKA ANALIZA..... | 38 |
| 4. REZULTATI..... | 39 |
| 4.1. KLINIČKE I SOCIODEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE..... | 39 |
| 4.2. ANALIZA KONCENTRACIJE CITOKINA U SERUMU..... | 41 |
| 4.2.1. Razlike između pacijenata i kontrolne grupe..... | 41 |
| 4.2.2. Razlike koncentracije IL-6 i TGF- β u odnosu na kliničke karakteristike pacijenata..... | 42 |
| 4.3. POVEZANOSTI CITOKINA I ZLOSTAVLJANJA I/ILI ZANEMARIVANJA U DETINJSTVU... .. | 44 |
| 4.3.1. Analiza zlostavljanja i/ili zanemarivanja u uzorku..... | 44 |
| 4.3.2. Razlike između kliničkih karakteristika kod pacijenata sa iskustvom zlostavljanja odnosno zanemarivanja..... | 46 |
| 4.3.3. Rezultati korelacija zlostavljanja sa citokinima | 47 |
| 5. DISKUSIJA..... | 52 |
| 6. ZAKLJUČCI..... | 71 |
| 7. LITERATURA..... | 72 |

1. Uvod

1.1. Depresija

1.1.1. Istorijat

Prvi zapisi o depresiji pojavljuju se u staroj Mesopotamiji u drugom milenijumu pre nove ere (Reynolds and Wilson, 2014). U ovom periodu sve mentalne bolesti pripisivane su demonskim silama, a u isceljenju su učestvovala sveštena lica. Depresija je shvaćena kao duhovno stanje a ne telesno oboljenje. Herodotos, filozof antičke Grčke, opisao je kralja koji je obuzet zlim duhovima. Narodi u starom Vavilonu, Kini i Egiptu su, takođe, mentalne bolesti shvatali kao posledicu demonskih uticaja i za lečenje koristili egzorcizam. Prvo shvatanje depresije kao biološkog i psihološkog poremećaja zabeleženo je u antičkoj Grčkoj. Hipokrat je tvrdio da su crte ličnosti i mentalne bolesti posledica narušene ravnoteže telesnih tečnosti koje je on jednim imenom zvao *humours* - srpski prevod (krv, sluz, crna i žuta žuč). Hipokrat je prvi upotrebio izraz melanholija za depresiju (od grčkog μέλας - "crna" i χολή - "žuč") i smatrao je da ona nastaje usled prevelike količine crne žuči u slezini. Koristio se različitim terapijskim tehnikama u lečenju: puštanjem krvi (kako bi crna žuč koja je u višku bila istisnuta van organizma), kupkama, vežbanjem i različitim dijetama. Za razliku od Hipokrata koji se fokusirao na telesne uzroke, poznati Rimski filozof Ciceron smatrao je da melanholiju izazivaju bes, strah i tuga. Galen je produbljavao opise melanholije sa fokusom na telesno (Radden, 2003). Nakon pada Rimskog carstva, u Srednjem veku, religijska tumačenja se dominantno koriste za pojašnjenja mentalnih bolesti. Nasuprot tome persijski lekar Razes (865-925), načelnik bolnice u Bagdadu, opisuje kako se melanholija razvija u mozgu i koristi u terapiji, pored ostalog, i prve forme bihevioralne terapije (Jacquart, 1996; Haque, 2004).

Robert Barton 1621. godine objavljuje delo „Anatomija melanholije“ (Burton, 1977) u kojem opisuje psihološke i socijalne uzročnike depresije kao što su siromaštvo, strah i samoća. U ovom delu su prikazane i preporuke tretmana u vidu ishrane, fizičke aktivnosti, putovanja, korišćenja laksativa (kako bi se telo očistilo od toksina), biljnih lekova, puštanja krvi, muzikoterapije itd (Projekat Gutenberg, 2004). Odmah za njim, 1664. godine, Tomas Vilis, profesor prirodne filozofije na Oksfordskom Univerzitetu, izdaje knjigu „Cerebri Anatomii“ u kojoj se postavlja hipoteza da je centar poremećaja u mozgu (i srcu) (Molnar, 2004). Naredne, 1665. godine Britanski autor Ričard Bejker prvi put uvodi termin depresija

(od latinske reči: deprimere ili „biti pritisnut“) u kontekstu „depresija duše“/“duša koja je pritisnuta“ (Wolpert, 2008).

Sa promenama u pristupu lečenju, osobama sa mentalnim poremećajima tokom XIX veka koje su uvedene u Francuskoj u bolnici Salpêtrier, pod uticajem Pinela i Šarkoa, počinje da se razvija psihijatrija kao nauka i da se više ulaže u istraživanja (Weiner, 1992). Upravo iz te bolnice dolazi Luis De la Siove koji prvi put 1856. godine u medicinskoj knjizi koristi reč depresija, što je vrlo brzo bilo prihvaćeno u mnogim udžbenicima (Berrios, 1988).

U istorijskom sagledavanju razvoja naučne misli o depresiji nezaobilazno je spomenuti Kurta Šnajdera, nemačkog psihijatra, tvorca termina endogena i reaktivna depresija – podele koja je i danas aktuelna iako nikada nije naučno potvrđena (Schneider, 1920). Početkom 20. veka Sigmund Frojd objavljuje rad “Žalost i melanholija”, kojim započinje dinamsko psihoanalitičko sagledavanje depresivnosti kroz objektivni ili simbolički gubitak (Freud, 1917). I pored razvoja teoretskog koncepta, tretman depresije tokom kasnih godina XIX veka i početkom XX veka obično je bio neadekvatan, usled čega je veliki broj ljudi bio tretiran lobotomijom, ili elektro-konvulzivnom terapijom koja u ranoj fazi po uvođenju u tretman nije bila dovoljno bezbedna.

Sredinom XX veka, nakon viševekovnog razmatranja o kauzalnosti depresije i sa povećanjem saznanja o neuronskoj-mreži u prvu američku klasifikaciju bolesti - DSM I (1952) našla se i dijagnostička kategorija depresivna reakcija, a potom u DSM II (1968) depresivna neuroza (American Psychiatric Association, 1968). U tom periodu pojavljuju se prve teorije o neurotransmiterima i njihovoj ulozi u razvoju depresije (Schildkraut et al, 1965). Godina 1952. se, takođe, smatra prekretnicom u načinu lečenja depresije – s obzirom na to da je tada za lečenje uveden iproniazid, tuberkulostatik, za koji je primećeno da ima antidepresivni učinak kao inhibitor monoamino oksidaze. Iproniazid je bio prva supstanca u nizu antidepresiva koji će kasnije biti sintetisani (Cole et al, 1959).

Tokom 1960-ih i 1970-ih manična depresija biva preimenovana u bipolarni poremećaj, koji se razdvaja od unipolarne depresije. Nemački psihijatar Karl Klajst je tvorac kovanice unipolarne depresije (Davison, 2006). Termin velika depresivna epizoda predstavljen je sredinom 70-ih godina i potom uvedena u Dijagnostički statistički priručnik III (DSM III) i Međunarodnu klasifikaciju bolesti 9 (MKB 9). Poslednjih 30-ak godina intenzivno se istraživalo kako bi se približile biološke osnove i detaljnije razumeo depresivni poremećaj. U tom smislu su uvedeni različiti pristupi u istraživanju depresije: neurovizuelizaciona istraživanja koja koriste savremene vizualizacione metode (Kostic et al, 2016), istraživanja o genetici i epigenetici depresije koja za sada daju rezultate, doduše

skromne (Flint and Kendler, 2014), endokrine hipoteze se detaljnije razrađuju a neuroimunologija u depresiji ulazi poslednjih godina na velika vrata ruku pod ruku sa ostalim biološkim entitetima (Ménard et al, 2016).

Definicija i epidemiologija

Svetska zdravstvena organizacija (WHO, 2017) definiše depresiju kao mentalni poremećaj koje karakteriše perzistentno osećanje tuge i gubitka interesovanja za aktivnosti u kojima je osoba prethodno osećala zadovoljstvo, praćena nemogućnošću obavljanja dnevnih aktivnosti za period od barem dve nedelje. Pored toga, ljudi koji boluju od depresije imaju i gubitak energije, promene u apetitu, promene u spavanju, anksioznost, smanjenu koncentraciju, uznemirenost, osećanje bezvrednosti, krivicu i beznadežnost, kao i misli o samopovređivanju ili suicidu

(https://www.who.int/mental_health/management/depression/en/).

Prema podacima SZO depresija je vodeći uzrok morbiditeta širom sveta. Preko 320 miliona ljudi živi sa depresijom, s povećanjem od 18% za period između 2005. i 2015. godine. Procenat ljudi koji barem jednom tokom života oboli od depresije varira od 7% u Japanu do preko 20% u nekim evropskim zemljama (Kessler, 2013). Prevalenca prema podacima SZO varira od 2,6% među osobama muškog pola u zemljama Zapadnog Pacifika do 5,9% među osobama ženskog pola u Africi. Prevalenca nije jednaka u svim uzrastima, tako da je kod starijih odraslih osoba preko 7,5% (od 55 do 74 godine), a kod mlađih osoba muškog pola je ispod 5,5%. Zapanjujući su podaci Američkog Nacionalnog Instituta za Mentalno Zdravlje iz 2016. godine da oko 37% osoba sa depresijom ne dobija nikakav tretman, dok je taj postotak kod adolescenata od 12 do 17 godina i 60%, što govori u prilog nedovoljno prepoznatom i nedovoljno lečenom poremećaju

(<https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/major-depression.shtml>).

Depresija je 1,5 do 2 puta češća kod žena (Waraich et al, 2004). Epidemiološke studije ukazuju da je najveća verovatnoća javljanja prve depresivne epizode između 30. i 40. godine, a potom se drugi manji skok učestalostiavlja između 50. i 60. godine života (Eaton et al, 1997). Kada se pojavi, depresija je u dve trećine slučajeva rekurentna (Kennedy et al, 2004), dok se kod 10-15% osoba završava suicidom (Andreasen, 2001).

1.1.2. Klinička slika

Dominantan znak bolesti je postojanje depresivnog raspoloženja, tj. bezrazložne tuge, žalosti. Karakteristična je psihomotorna retardacija, usporenost (ali je moguća i agitacija). Osoba je bez interesovanja za okolinu i zadovoljstvo po bilo kojem osnovu (anhedonija). Anksioznost je čest simptom, kao i razdražljivost. Misaoni tok je usporen. Odgovori su spori, sa produženim reakcionim vremenom, govor je tih, ponekad jedva čujan. U misaonom sadržaju prisutne su ideje krivice, bezvrednosti, beznadežnosti i bespomoćnosti. Karakterističan je i Bekov trijas (Beck et al, 1987): negativna interpretacija iskustva, negativna interpretacija Ja (selfa) i negativna očekivanja (pesimističan pogled na budućnost). Klinička slika teške depresije sa psihotičnim znacima obično ima depresivne sumanute ideje. Prisutne su teškoće u koncentraciji, povišen je tenacitet, a depresivnu pseudodemenciju karakteriše veći stepen kognitivnog propadanja kod osoba sa rekurentnim poremećajem. U sklopu psihotične depresije mogu se javiti i slušne iluzije, pseudo i/ili halucinacije, pri čemu bolesnik "čuje" da i drugi o njemu govore kao o grešnom čoveku i sl. (Jašović Gašić i Lečić Toševski, 2007).

Nagoni su sniženi. Sniženje nagona za življenjem je izraženo u vidu tendencije ka suicidu (10-15% pacijenata koji boluje od teške depresije izvrši suicid). (Andreasen, 2001). Nagon za ishranom može biti snižen ili povišen (atipična depresija), smanjen je i libido. Spavanje je takođe kompromitovano po tipu inicijalne, medijalne i/ili terminalne insomnije. Kod depresivnog sindroma postoje oštećenja volje u smislu hipobulije ili abulije. Karakterističan je gubitak energije i povišena zamorljivost. Osoba je bez energije i nesposobna da funkcioniše i obavlja svakodnevne aktivnosti koje je do tada lako i brzo obavljala. Prisutno je i socijalno povlačenje, psihomotorna usporenost, ponekad agitacija. Sniženi su svi vitalni dinamizmi, prisutan je osećaj beznadežnosti, a zavisnost od drugih osoba usled slabljenja voljne delatnosti pojačava utisak kod pacijenta da je na teretu ljudima oko sebe, što dovodi do narastanja osećanja krivice. Moguća je i pojava depresivnog stupora, odsustva svake inicijative, odsustvo želje i potrebe za uzimanjem hrane i za verbalnom komunikacijom. Vegetativni simptomi su ponekad izraženi: usporen puls, oslabljena sekrecija pljuvačke i suza, usporen motilitet organa za varenje sa opstipacijom, vaskularni poremećaji u vidu cijanoze i hladnoće ekstremiteta, gubitak menstruacije ili poremećaj menstrucionog ciklusa (Sadock & Sadock, 2007; Kaličanin, 2002).

Rezimirano se može zaključiti da je simptomatologija depresije multipla i veoma varijabilna tako da dve osobe sa istom dijagnozom mogu gotovo u potpunosti da imaju

drugačiju ekspresiju kliničke slike. Iako su podele depresije koje za sada imamo nedovoljno ili parcijalno naučno potvrđene, termin depresija je samo opšti imenilac za mnogobrojna stanja koja se mogu njime obuhvatiti.

1.1.3. Klasifikacija

Prilikom klasifikacije stepena i težine kliničke slike depresije, kako u kliničkom tako i u istraživačkom radu, primenjuju se dijagnostički kriterijumi Međunarodne klasifikacije bolesti 10 (MKB-10) (WHO, 1994) ili Dijagnostički statistički priručnik DSM IV (American Psychiatric Association, 1994) odnosno V (American Psychiatric Association, 2013).

1.1.3.1. Međunarodna klasifikacija bolesti – MKB-10

Depresija se prema MKB-10 (SZO, 1994) svrstava u poremećaje raspoloženja: depresivnu epizodu i rekurentni depresivni poremećaj. Pored depresije klasifikacija obuhvata i distimiju - perzistentni depresivni poremećaj subkliničkog intenziteta, koji može biti komplikovan depresivnim epizodama, kada se naziva «dupla depresija». Ukoliko se depresivne epizode ponavljaju i podeljene su intervalima od 2 meseca, koji su dominantno bez simptoma, dijagnostikuju se kao rekurentni depresivni poremećaj.

Depresivna epizoda prema težini simptoma može biti blaga, umerena ili teška. Težinu epizode određuje prisustvo tačno određenog broja najtipičnijih simptoma depresije – depresivno raspoloženje, gubitak interesovanja i uživanja, povećanu zamorljivost, uz određeni broj i sledećih simptoma – oštećena koncentracija i pažnja, smanjeno samopouzdanje i samopoštovanje, osećanje krivice i bezvrednosti, sumoran i pesimističan pogled na budućnost, ideje o samopovređivanju ili suicidu, poremećen san, snižen apetit. Teška depresivna epizoda sa psihotičnim simptomima obuhvata uz opšte MKB-kriterijume i pojavu ili depresivnog stupora ili sumanutih ideja i/ili halucinacija. Sa druge strane, blaga i umerena teška depresivna epizoda se mogu razvrstati na oblike sa ili bez somatskih znakova (SZO, 1994).

1.1.3.2. Dijagnostički statistički priručnik IV (DSM-IV)

Prema kriterijumima Američke psihijatrijske asocijacije (APA, 1994) depresivna epizoda obuhvata pojavu jasno definisanih simptoma tokom dve nedelje iz 9 grupa, od kojih jedan mora biti depresivno raspoloženje ili gubitak interesovanja odnosno zadovoljstva.

Revidiran DSM IV – R (APA, 2000) kao i MKB ima dimenzionalni pristup u klasifikaciji, tako se depresija prema broju simptoma gradira na blagu, umerenu i tešku prema broju prisutnih simptoma: gubitak apetita, promene u spavanju, promene u aktivnosti (psihomotorna agitacija ili retardacija), umor ili gubitak energije, osećanje krivice, pad koncentracije, rekurentne misli o suicidu, namere ili planovi. Pored toga, simptomi treba da uključuju značajan distres ili narušeno funkcionisanje, kao i da bude isključeno hipomanično ili manično ponašanje. Kao dodatan kriterijum potrebno je da se obrati pažnja da simptomi ne budu uzrokovani zloupotrebom psihoaktivnih supstanci ili nekim drugim somatskim ili psihijatrijskim komorbiditetom. Pored toga, period od dva meseca nakon smrtnog slučaja smatra se periodom ožalošćenosti i u tom vremenskom opsegu se ne dijagnostikuje depresivni poremećaj. Izuzetak za ovo pravilo je depresija izuzetno visokog nivoa koja dovodi do značajnog pada funkcionalnosti, morbidne preokupacije idejama beskorisnosti, suicidalnih misli, psihotičnih simptoma ili psihomotorne retardacije (American Psychiatric Association, 2000).

1.1.3.3. Dijagnostički statistički priručnik V (DSM-V)

U petoj reviziji dijagnostičkog statističkog priručnika (DSM V, APA, 2013) Američke psihijatrijske asocijacije nisu učinjene promene u kriterijumima za dijagnostikovanje velike depresivne epizode. Međutim u novoj verziji priručnika žalovanje usled gubitka (smrtnog slučaja) je sada izostavljeno, uz napomenu da depresivna epizoda nakon značajnog gubitka može trajati i do godinu dana – što je izazvalo mnogobrojne polemike o patologizaciji žalovanja. Distimija se pod tim nazivom više ne pojavljuje, već je zajedno sa hroničnim depresivnim poremećajem spojena u jednu dijagnozu, novi termin: perzistentni depresivni poremećaj. Dodata je i dijagnoza premenstrualnog disforičnog poremećaja. U okviru samog depresivnog poremećaja uključene su dve kategorije za preciznije opisivanje same depresivne epizode: sa mešanim simptomima (prisustvo maničnih simptoma u okviru depresivne epizode, kod osoba koji ne ispunjavaju kriterijume za maničnu epizodu) i sa anksioznim distresom (da bi se naglasili anksiozni simptomi koji često prate depresivni poremećaj) (American Psychiatric Association, 2013).

1.1.4. Psihosocijalne i psihoanalitičke teorije etiopatogeneze depresije

Među mnogobrojnim psihosocijalnim teorijama depresije izdvajaju se teorije stresa i uticaja važnih životnih događaja, egzistencijalistička i humanistička teorija kao i kognitivna i bihevioralna teorija.

Dugogodišnja klinička opservacija i istraživanja pokazali su da životni događaji praćeni visokim intenzitetom stresa često dovode do depresivne epizode. Dok pojedini autori smatraju da životni događaji imaju primarnu ulogu u razvoju depresije, drugi su stanovišta da je njihova uloga samo delimična (Kesler, 1997). Maslov (Maslow, 1962) koji je začetnik humanističke teorije govori o potrebi za samoostvarenjem, odnosno potrebom za dostizanjem sopstvenog potencijala, a kada to nije moguće razvija se depresija. Viktor Frankl je začetnik egzistencijalističke teorije po kojoj je nedostatak smisla glavni egzistencijalni stres koji vodi razvoju depresije (Frankl, 1964). Bibring (Bibring, 1953) je definisao depresiju kao emocionalnu ekspresiju stanja bespomoćnosti, niskog samopoštovanja i osiromašenog ega. Depresija se razvija kao posledica unutrašnje napetosti, odnosno anksioznosti, zbog visoko šaržiranih narcističkih aspiracija („biti voljen, jak i dobar“) i aktuelne svesti ega o realnoj i imaginarnoj bespomoćnosti i nesposobnosti da te aspiracije ostvari. Bibringove ideje su u saglasnosti sa biheviorističkim koncepcijama o depresivnim fenomenima kao reakcijama izazvanim gubitkom potkrepljenja nedeprativnog ponašanja, što bi dovodilo do ponavljanja ili oživljavanja infantilnog stanja bespomoćnosti (Kaličanin, 2002).

Bihevioralistička analiza se odnosi na objašnjenje ranijih događaja i događaja koji slede, a koji su u vezi s unutrašnjim osećanjem bespomoćnosti. Biheviorizam se, takođe, fokusira na značaj sredine u oblikovanju našeg ponašanja. Kognitivna teorija se fokusira na mišljenje koje dovodi do depresivnog raspoloženja i ponašanja. Osnovni postulate ove teorije se nalaze u radovima Arona Beka i Martina Seligmana. Beck (1967) je istakao značaj samopotkrepljivanja kod pacijenata sa depresijom: „Svaki negativan sud jača negativnu sliku o sebi, koja sa svoje strane olakšava negativnu interpretaciju sledećih iskustava, što dalje učvršćuje negativni self-koncept“. Beck je definisao kognitivni trijas (odnosno Bekov trijas) što su tri forme negativnog mišljenja kod depresivnih osoba (loše mišljenje o sebi – negativan self-koncept, loše mišljenje o svetu oko sebe i negativna anticipacija budućnosti) (Beck, 1967). Seligman je radio oglede na psima analizirajući negativne kognitivne procese teorijom naučene bespomoćnosti. Naučena bespomoćnost se događa kada osoba zaključi (iz iskustva u detinjstvu najčešće, ali ne nužno) da njeni pokušaji da izbegne negativne događaje neće činiti

razliku. Usled toga osoba postaje pasivna a dominira osećanje bespomoćnosti čak i kada objektivne okolnosti mogu biti promenjene (Seligman, 1974).

Veliki doprinos dinamskom razumevanju depresiji dale su i brojne analitičke teorije. Karl Abraham je 1911. godine postavio osnovu za razvoj psihoanalitičkog učenja o depresiji (Abraham, 1911). On je otkrio da je ambivalencija jedna od bitnih karakteristika depresivnih pacijenata. Po Abrahamu kod osoba sa depresijom postoje ambivalentna osećanja prema voljenom objektu i njihov ego ima teškoće u potiskivanju sadističkih i osvetoljubivih tendencija prema tom objektu. Ovaj ambivalentni konflikt rađao bi anksioznost koja se konvertuje u depresiju.

U svojoj monografiji “Žalost i melanholija” Sigmund Frojd je 1917. godine (Freud, 1917) razradio ideje Abrahama i postavio osnovu razumevanja depresije naglašavajući njene četiri značajne komponente: interpersonalnu prirodu, ambivalenciju, osećanje krivice i sniženo samopouzdanje. Po Frojdu i normalna žalost i depresija izazvani su gubitkom voljenog objekta ili nečega što je od posebnog značaja i vrednosti za određenu individuu. U žalosti taj gubitak postoji u svetu i on je lokalizovan u spoljašnjem svetu. Posle takvog gubitka spoljašnji svet postaje siromašan i prazan. U depresiji je gubitak u nesvesnom i ego je prazan. Prema Frojdu bitna razlika između žalosti i depresije je u tome što se u depresiji javlja izraženi gubitak samouvažavanja, tačnije pad u proceni sopstvene vrednosti. To se dešava zato što je u depresiji ego osiromašen i prazan, a uz to i agresivan, pa kao takav zaslužuje kažnjavanje od strane super ega.

Melani Klajn je 1934. godine dala nešto drugačiju psihodinamsku osnovu za nastanak depresije koja bi se formirala tokom prve godine života, odnosno neadekvatnim prolaskom kroz normalnu razvojnu fazu depresivne pozicije i deprivacijom odnosa sa majkom u tom periodu (Klein, 1934).

Psihoanalitički teoretičari su govorili i o neadekvatnom zbrinjavanju potreba deteta za razvoj samopouzdanja i self-kohezije koji vodi razvoju depresije (Kohut, 1971), kao i o ranom neadekvatnom afektivnom vezivanju i traumatskoj separaciji (Bowlby, 1960).

1.1.5. Biološke teorije etiopatogeneze depresije

Mnogi radovi su ukazali na biološke abnormalnosti kod pacijenata sa depresijom. Do skoro je glavni fokus istraživanja u biološkim teorijama bio na monoaminskim transponderima: noradrenalinu, dopaminu, serotoninu i histaminu. Progresivni pomak novijeg datuma u sagledavnu bioloških osnova depresije je pomeranje fokusa sa izučavanja narušenog

funkcionisanja jednog sistema neurotransmitera na proučavanje multiplih transmitera, funkcionalna ispitivanja nervnih krugova, neuroendokrinologije, neurohumoralnih, genetskih i neuroimunoloških mehanizama.

Biogeni amini, noradrenalin i serotonin, su dva neurotransmitera sa najviše implikacija u patogenzi depresije. Mnogi istraživači su utvrdili da je koncentracija MHPG (3-metoksi, 4-hidroksi-fenil-etilen glikol), glavnog metabolita noradrenalina, snižena za vreme depresije, a da je viša za vreme remisije. Kada je reč o samom mehanizmu nastanka, izgleda da aktivacija beta-2 adrenergičkih receptora smanjuje količinu oslobođenog noradrenalina, a važno je i ponovno preuzimanje (reuptake) noradrenalina u sinaptičkoj pukotini od strane presinaptičkog neurona. Isto tako, nađeno je da je kod depresivnih bolesnika poremećena funkcija tirozin hidroksilaze, enzima koji je odgovoran za sintezu noradrenalina (Delgado & Moreno, 2000; Hirschfeld, 2000). Indolaminska hipoteza sugerše da se u depresiji smanjuje funkcionalni nivo moždanog serotonina. Glavni serotoniniski metabolit je 5-HIAA (5-hidroksi-indol-sirćetna kiselina), čija koncentracija u depresiji je snižena u cerebrospinalnom likvoru (Kraus et al, 2017). Kod pacijenata sa depresijom nađena je i smanjena aktivnost dopamina, dok lekovi koji povišavaju nivo dopamina smanjuju simptome depresije (Dailly et al, 2004). Mnogobrojne su i studije koje ukazuju i na sniženje u koncentracijama acetilholina i gama amino buterne kiseline (GABA) kao i njihovih metabolita u likvoru i plazmi kod osoba sa depresijom, kao i na alteracije u koncentraciji glutamata i glicina (Mineur & Picciotto, 2010; Möhler, 2012; Jaso et al, 2017).

Alteracije su pokazane i na nivou sekundarnih glasnika, kao i na endokrinom nivou. Jedna od najviše ispitivanih hipoteza kada su u pitanju hormonski regulatorni mehanizmi je povišena aktivnost hipotalamo-pituitarno-adrenalne (HPA) osovine (Checkley, 1996). Hiperkortizolemija i nedostatak supresije deksametazonskim testom koreliraju sa depresivnošću. Tiroidna disfunkcija je pokazana kod 5 do 10% ispitanika sa depresijom, a nađene su promene u koncentraciji nivoa hormona rasta, leptina, grelina kao i neuropeptida Y (Lang & Borgwardt, 2013).

Poremećaj neuroplastičnosti je pokazan kroz smanjeni volumen hipokampusa, povećanu frekvencu hiperinteznih zona subkortikalno, zatim nalaz smanjenog metabolizma prefrontalnog korteksa pokazan pozitronskom emisionom tomografijom kao i strukturalne alteracije amigdala i nucleusa raphe (Zhang et al, 2018). Ovi nalazi se između ostalog povezuju sa smanjenom koncentracijom neurotrofnog faktora dobijenog iz mozga (BDNF, skraćeno od eng. „brain-derived neurotrophic factor“), potom hiperkortizolemijom i

povećanom reaktivnošću HPA osovine, ali ni jedan faktor se ne smatra jedinim i dovoljnim, tako da je tačan mehanizam još uvek neprecizno definisan (Kunugi et al, 2010).

Genetska hipoteza dopunjava ispitivanja bioloških osnova depresije. Najveći broj gena koji se izučavaju pripadaju genima koji transkribuju proteine koji utiču na monoamine, HPA osovinu ili imunološki sistem. Među proučavanim polimorfizmima, najviše su istraživani geni za COMT (catechol-O-metil-transverazu) i SERT (serotoninski transporter). Oni direktno utiču na raspoloživost monoamina tako da se mogu smatrati suštinskim za potencijalno objašnjenje nastanka monoaminskog disbalansa (osnova monoaminske hipoteze). BDNF utiče na neuroplastičnost i pokazao je dejstvo na sve moguće oblasti u mozgu tako da je uz COMT i SERT jedan od najizučavanijih gena u psihijatriji (Kostic et al, 2016).

Postoje značajni dokazi da inflamatorni procesi utiču na razvoj i težinu depresivnosti, kao i da antiinflamatorni lekovi mogu povoljno delovati na smanjenje simptoma kao adjuvantna terapija. Prvenstveno su proinflamatorni citokini povišeni u likvoru i plazmi osoba sa depresijom, a studije neurovizuelizacije su potvrdile poremećaj funkcionisanja u neuronskoj mreži kod osoba sa povišenim vrednostima proinflamatornih citokina (Young et al, 2014).

1.1.6. Komorbiditet depresije sa drugim mentalnim i somatskim poremećajima

Osobe sa depresivnim poremećajem imaju povećan rizik za komorbiditet nekog od mentalnih poremećaja. Najčešće se javljaju bolesti zavisnosti, panični poremećaj, socijalna fobija i opsesivno-kompulzivni poremećaj (Sadock & Sadock, 2007). Pored toga, osobe koje boluju od depresije češće razvijaju različite somatske poremećaje u poređenju sa opštom populacijom. Ta učestalost varira od 10 do 40%. Pacijenti sa depresivnim poremećajem značajno češće razvijaju kardio-vaskularne i cerebro-vaskularne poremećaje, dijabetes melitus, obezitas, sindrom iritabilnog kolona, kao i neke karcinome (Lloyd et al, 2018). Neželjeni efekti psihotropnih lekova se mogu pojaviti u formama koji veoma nalikuju kliničkoj prezentaciji somatskih poremećaja (Uzun et al, 2009). Osobe koju boluju od dijabetesa melitusa, kardiovaskularanih oboljenja i karcinoma imaju povećan rizik da sekundarno razviju depresivnost (Bădescu et al, 2016; Goodwin, 2006). Uzevši u obzir dvosmernost komorbiditeta, važno je imati holistički pristup prilikom dijagnostike i tretmana.

1.2. Neuroimunologija i depresivni poremećaj

1.2.1 Veza imunskog i centralnog nervnog sistema

Neuroimunologija je naučna oblast koja se bavi interakcijom imunskog i centralnog nervnog sistema (CNS). U literaturi se termin neuroimunologija često koristi naizmenično sa terminom neuroinfamacija, koja se definiše kao urođeni imunski odgovor nervnog sistema, i koja uljučuje mikrogliju, astrocite, citokine, hemokine i povezane molekularne procese (Bhattacharya et al, 2016.). Danas je dobro poznato da je neuroinflamacija prisutna u različitim neurološkim i psihijatrijskim poremećajima, kada ne postoji mikrobiološki ili spoljašnji traumatski uzročnik patofiziološkog procesa. Međutim, ključno pitanje je da li neuroinflamacija ima ulogu u patogenezi ili je njena uloga adaptivna/kompenzatorna u patofiziologiji ovih poremećaja. Odgovor na ovo pitanje za sada ne postoji, a depresija se nalazi visoko pozicionirano među ispitivanim oboljenjima kod kojih je postavljena neuroinflamatorna hipoteza.

1.2.2. Citokini

Citokini su proteini male molekulske mase koji imaju ulogu kao posrednici u stimulaciji odnosno interakciji između ćelija imunog sistema. Reč citokini izvedena je iz dve reči grčkog porekla: *cytos* – što označava ćeliju, i reči *kinein* - što znači pomerati (Cohen et L, 1974). Citokini deluju preko receptora na ćelijskoj membrani (kao i neurotransmiteri) ili na intraćelijske receptore kao hormone, kako bi preneli informaciju na drugu ćeliju. Po svojoj strukturi svi pripadaju porodici glikoproteina. Neophodni su za normalno odvijanje svih faza imunskog odgovora i značajan su faktor regulacije tipa, jačine i dužine imunske reakcije. Produkcija citokina je neophodna za imunski odgovor. Citokini se u najvećoj meri sintetišu u limfocitima i makrofazima, ali i u astrocitima, ćelijama mikroglije, neuronima i endotelnim ćelijama jednim delom. Prema ulozi u imunskoj reakciji, ili tipu ćelije koja ih stvara citokini su podeljeni u nekoliko grupa: inetrleukini (IL), hemokini, faktori nekroze tumora (TNF, skraćeno od engl. „tumor necrosis factor“), ineterferoni (INF) i faktori transformacije rasta (TGF, skrećeno od engl. „transforming growth factor“) (Jeon & Kim, 2016). Danas je poznato 36 vrsta interleukina, koji se nazivaju od IL-1do IL-36 (Brocker et al, 2010).

Postoji i podela citokina prema njihovoj ulozi u inflamatornoj reakciji na proinflamatorne i antiinflamatorne citokine. Proinflamatorni citokini su IL-1, IL-2, IL-6, INF-

γ i TNF- α . Antiinflamatorni citokini uključuju IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 i TGF- β (Kronfol & Remick, 2000). Proinflamatorni citokini aktiviraju ciklo-oksigenazu-2 (COX-2), povećavaju nivo prostanglandina E2 (PGE2), aktiviraju leukocite koji su uključeni u proces inflamacije i stimulišu inflamatorni odgovor. Pro- i antiinflamatorni citokini interreaguju jedni sa drugima kako bi očuvali homeostatski balans, ali kod hronične inflamacije ili oštećenja tkiva periferna produkcija proinflamatornih citokina raste, a antiinflamatornih opada, što može da rezultuje razvojem različitih poremećaja (Felger & Miller, 2014). Produkcija perifernih citokina u velikoj meri je regulisana lučenjem kortizola, kao rezultat aktivacije hipotalamo-pituitarno/hipofizne-adrenalne osovine (HPA). Kada je nivo kortizola nizak, produkcija proinflamatornih citokina raste, dok visoke koncentracije kortizola inhibiraju sintezu perifernih proinflamatornih citokina (Watkins et al, 1999). Neurotransmiteri regulišu sintezu perifernih citokina preko nivoa kortizola. Na primer acetilholin (Ac), dopamin (DA) inoradrenalin (NA) promovišu lučenje kortikotropnog oslobađajućeg hormona (CRH) u hipotalamusu, dok serotonin (5-HT) inhibira sekreciju CRH u hipotalamusu i posledično adrenokortikotropnog oslobađajućeg hormona (ACTH) u hipofizi (Calogero et al, 1988). Pored toga, autonomni nervni sistem reguliše produkciju perifernih citokina. Parasimpatikus direktno inhibira produkciju citokina preko vagusne i acetilholinergičke transmisije, dok simpatikus indirektno preko noradrenergičke stimulacije perifernih simpatičkih gangliona (Tracey, 2002).

Citokini sintetisani van CNS-a u fiziološkim uslovima nemaju mogućnost prolaska kroz krvno moždanu i krvno likvornu barijeru usled svoje hidrofилnosti. Međutim, permeabilnost krvno moždane barijere se povećava u patološkim stanjima, što omogućava da se citokini iz krvi nađu u vanćelijskoj tečnosti mozga (Dantzer et al, 2008; Gądek-Michalska et al, 2013). Receptori za IL-1 su visoko eksprimirani na gljalnim ćelijama blizu arteriola ili horoidnog pleksusa (Wong et al, 1995), što sugerise na moguću ulogu u komunikaciji IL-1 receptora u CNS-u sa medijatorima iz perirefne cirkulacije. Pored toga, citokini sintetisani u periferiji mogu proći u CNS pasivnom difuzijom preko cirkumventrikularnih regiona (odsutna krvno moždana barijera) i nervnog transporta pomoću vagusa (Watkins et al, 1999). Otkriće iz 2015-e o postojanju funkcionalnih limfnih sudova u CNS-u, koji oblažu duralni sinus i omogućavaju migraciju imunomodulatornih agenasa i imunskih T ćelija iz meningeja u periferne limfatike je potvrdilo direktnu vezu CNS-a i imunskog sistema putem limfnih sudova (Louveau et al, 2015).

Centralna sinteza citokina je u fiziološkim uslovima ograničena na astrocite i mikrogliju, ali u posebnim okolnostima ih mogu sekretovati i neuroni (Freidin et al, 1992). Produkcija citokina se odigrava u različitim regionima neuronske mreže - u hipotalamusu,

hipokampusu, cerebelumu, bazalnim ganglijama kao i prefrontalnim regionima (Maier & Watkins, 1998). U istim regijama postoji i distribucija receptora za centralno sintetisane citokine kao što su IL-1, IL-2, IL-6 i TNF- α . Ove strukture CNS-a su povezane sa biološkim procesima koje leže u osnovi psiholoških promena. Uloga centralne produkcije citokina nije u potpunosti još istražena. Pokazano je da su proinflamatorni citokini IL-1, IL-6, TNF- α i INF- γ uključeni u razviće nervnog tkiva, neuroplastičnost, sinaptogenezu i reparatorne mehanizme (Khairova et al, 2009). Pored toga, proinflamatorni citokini pospešuju nekrozu nerava nakon traumatskih povreda nervnog tkiva (Ziebell et al, 2010).

1.2.2.1. Citokinska hipoteza: stres – citokini – inflamacija - depresija

Prema citokinskoj hipotezi unutrašnji i spoljašnji stresori indukuju citokinski disbalans, koji igra važnu ulogu u pojavi i perzistiranju depresivnih simptoma kod vulnerabilnih osoba (Schiepers et al, 2005). Ovu hipotezu su podržala mnogobrojna istraživanja. Pokazano je da se ubrizgavanjem citokina, kako kod životinja tako i kod ljudi, indukuje razvoj simptoma nalik depresiji. Depresija se javlja sa velikom učestalošću kod osoba koje primaju interferon alfa u tretmanu hepatitisa C. Koncentracija IL-6 i TNF- α koja raste nakon administracije INF- α je visoko statistički povezana sa stepenom težine depresije (Capuron et al, 2002). Polimorfizam gena transportnog proteina za 5-hidroksitriptamin (5-HT) i gena za IL-6 doprinosi simptomima depresivnosti koji se uočavaju nakon primene INF- α (Bull et al, 2009). Kod pacijenata sa depresijom uočen je porast koncentracije proinflamatornih citokina (IL-6, IL1, TNF- α) kao i negativna imunoregulacija citokina (Myint et al, 2005; Lee & Kim, 2006).

Citokini aktiviraju HPA osovinu i kateholaminski/simpatički nervni sistem, dva biološka sistema koja su usko povezana sa patofiziologijom depresivnog poremećaja (Leonard, 2006). Aktivacija HPA osovine odvija se pomoću citokinske stimulacije kortikotropnog oslobađajućeg hormona (CRH, skraćeno od engl. "corticotropin-releasing hormone") i adrenokortikotropnog hormona (ACTH, skraćeno od engl. "adrenocorticotropic hormone") (Besedovsky & del Rey, 2000). Pored toga, citokini aktiviraju enzim indolamin-2-3-dioksigenu, koji katalizuje razgradnju triptofana, 5-HT prekursora, u kinurenin i time posledično smanjuju sintezu 5-HT u CNS-u (Raison et al, 2009). Proinflamatorni citokini, kao i noradrenalin i dopamin promovišu sekreciju kortikotropnog oslobađajućeg faktora (CRF, skraćeno od engl. "corticotropin-releasing factor"), aktiviraju simpatički nervni sistem i promovišu imunsku reakciju. Tokom ovog procesa raste telesna temperatura i mogu se javiti

simptomi i znaci inflamacije: slabost, osećanje nemoći, neraspoloženje, anksioznost, hipersomnija, gubitak apetita i razdražljivost (Silverman et al, 2005).

Smatra se da antidepresivi (selektivni inhibitori preuzimanja serotonina) poboljšavaju simptome depresivnosti, između ostalog, inhibicijom sekrecije citokina i/ili antagonističkim delovanjem na citokinske receptore. Antidepresivi inhibiraju sekreciju proinflammatoryh citokina iz monocita i makrofaga i povećavaju produkciju anti-inflamatornih citokina (Vogelzangs et al, 2012).

Neuroinflamacija i citokini su važni u patofiziologiji depresije i mehanizmu dejstva antidepresiva. Pored toga uključeni su u neurogenezu i nervnu plastičnost. Stoga se neuroinflamacija i citokini intenzivno ispituju u pogledu uzročnosti ili održavanja simptoma depresivnosti što stvara mogućnost da oni mogu biti nedostajuća karika u dijagnostikovanju tipa depresije i njene prognoze (Jeon and Kim, 2016). Epidemiološke studije podržavaju hipotezu da se povišene koncentracije IL-6, IL-1 β i C-reaktivnog proteina (CRP) mogu iskoristiti za predikciju ishoda depresivnosti (Glover et al, 2010).

1.2.2.2. Citokini i centralna neurotransmisija

Stres simultano aktivira HPA osovinu i simpatoadrenalni sistem (simpatički nervni sistem i medulu adrenalne žlezde). Najvažniji odgovor je aktivacija noradrenergičkih neurona, koji reakciju na stres iradiraju od lokusa ceruleusa preko korteksa, hipokampusu i cerebeluma, i od nukleusa traktusa solitariusa do hipotalamusu. Dopaminergički neuroni pokazuju odgovor na stres preko nigrostriatnog, mezolimbickog i mezokortiklanog puta. Serotonergički (5-HT) sistem u stresu rezultira u značajnom povećanju koncentracije triptofana u svim moždanim regijama. Promene u nivou sekrecije GABA i acetilholina su takođe opservirane (Jeon & Kim, 2016).

Prema monoaminskoj hipotezi depresija rezultira smanjenom raspoloživosti monoaminskih neurotransmitera, pogotovo serotonina i noradrenalinu u sinapsama. Proinflammatory citokini značajno utiču na serotonergičku transmisiju kako periferno tako i centralno. Periferna injekcija IL-1 β i TNF- α povećava vanćelijsku koncentraciju 5-hidroksindolacetilne kiseline (5-HIAA) u dorzalnim jedrima Rafe, a centralna injekcija (intracerebroventrikularna aplikacija) IL-1 β , INF- γ i TNF- α stimuliše serotonergičku transmisiju u dorzalnim jedrima Rafe (Clement et al, 1997). Periferna injekcija IL-1 povećava noradrenergičku transmisiju u hipotalamusu i hipokampusu, serotonergičku aktivnost u hipokampusu i prefrontalnom korteksu i dopaminergičku aktivnost u prefrontalnom korteksu

(Zalcman et al, 1994). U *in vitro* studijama IL-1 β povećava aktivnost 5-HT transportera (Ramamoorthy et al, 1995), i time olakšava serotonergičko ponovno preuzimanje što ima za posledicu modulaciju serotonergičke transmisije. Ako se 5-HT transporter aktivira centralno na serotonergičkim neuronima, količina 5-HT preuzeta iz sinapse se povećava, što rezultira smanjenom 5-HT posredovanom transmisijom. Interleukin 1- β receptori se eksprimiraju u serotonergičkim 5-HT neuronima i IL-1 β se sintetise i u neuronima i u gliji (Cunningham & De Souza, 1993). Interleukin 1 i interferon gama povećavaju aktivnost indolamin 2,3 dioksidogenaze, koja promovise metabolizam triptofana i smanjuje sintezu 5-HT u mozgu (Raison et al, 2009). IL1- β deluje na 5-HT transporter kako bi povećao ponovno preuzimanje 5-HT u sinapsi, i smanjio koncentraciju serumskog triptofana a što posledično vodi ka razvoju depresivnosti (Jeon & Kim, 2016).

1.2.2.3. Citokini i 5-HT interakcija

Prema monoaminskoj hipotezi pacijenti sa depresijom imaju vulnerabilan 5-HT sistem. Nivo triptofana, prekursora serotonina, kod pacijenta sa depresijom je snižen u poređenju sa zdravim kontrolama, a 5-HT₂ receptori se povišeno eksprimiraju (Feder et al, 2011). Ishrana osiromašena triptofanom pogoršava raspoloženje, a primena triptofana smanjuje simptome depresivnosti (Miura et al, 2008).

Povišeni nivoi proinflammatoryh citokina aktiviraju enzim indolamin 2,3 dehidrogenazu i time ubrzavaju metabolizam razgradnje triptofana u kinurein. Nivo 5-HT u mozgu opada, što dalje pogoršava simptome depresivnosti kod osoba koje su podložne ili imaju depresiju. Aktiviranjem kinureinskog puta razgradnje triptofana proinflammatoryh citokinima dovodi do neurodegeneracije povećanjem koncentracije metabolita koji deluju degenerativno (hinolinska kiselina) nasuprot neuroprotektivnih metabolita (kinurenat), čime se dodatno smanjuje broj serotonergičkih neurona (Miura et al, 2008; Myint et al, 2014).

1.2.2.4. Citokini, mikroglia i neurogeneza

Istraživanja ukazuju da citokini promovišu nervnu diferencijaciju i remodeliranje neuronske mreže. Mozak osoba sa hroničnom depresivnošću pokazuje pojačanu apoptozu sa smanjenim volumenom hipokampusa, prefrontalnog korteksa i amigdala kao i povećan volumen komornog sistema. Kod ovih pacijenata se povećava verovatnoća razvoja demencije i smatra se da je hroničan inflamatorni odgovor povezan sa tim procesima (Leonard & Myint, 2006). Proinflammatoryh citokini smanjuju neuroplastičnost povećavajući nivo neurotoksične

hinolinske kiseline koja je agonist N-metil- D-aspartat (NMDA) receptora. Hinolinska kiselina pojačava oksidativni stres i time doprinosi neurodegeneraciji koja karakteriše hronifikovanu depresiju. (Ting et al, 2009).

Stres indukuje inflamatorni odgovor preko citokinske sekrecije. Citokini se luče kako iz imunskih ćelija (limfocita, makrofaga) tako i iz mikroglije i utiču na neurogenezu. Zavisno od nivoa aktivacije različite mikroglije neurogeneza može biti ili stimulisana ili inhibirana (Ekdahl et al, 2009). Proinflamatorni citokini kao što su na primer TNF- α i INF- α inhibiraju neurogenezu preko regulacije IL- 1. Prevencija u smanjenju neurogeneze se odvija ako se inhibira IL-1 β aktivnost. Sa druge strane primenom lekova koji inhibiraju inflamaciju povećava se stepen neurogeneze (Monje et al, 2003).

1.2.2.5. Citokini i antidepresivi

Antidepresivi mogu inhibirati produkciju i funkciju citokina sintetisanih kako periferno tako i centralno. Kao što je već pominjano, antidepresivi mogu smanjiti nivo proinflamatornih citokina i povećati nivoe antiinflamatornih citokina (Vogelzangs et a, 2012). Istraživanja ukazuju da antidepresivi ihibiraju citokinsku sekreciju od strane imunskih ćelija i/ili antagonizuju njihove receptore kako bi popravili simptome depresivnosti (Schiepers et al, 2005; Leonard, 2010; Janssen et al, 2010). Promene u centralnom i perifernom nivou citokina mogu biti sekundarne, kao posledica uticaja antidepresiva na neurotransmitere. Već je opisan inhibitorni uticaj antidepresiva na aktivnost enzima indolamin 2,3 dehidrogenazu. T limfociti takođe ekspirimiraju 5-HT receptore, tako da antidepresivi mogu imati i direktni negativan uticaj na imunoregulaciju. U meta-analizi koja je ispitivala 22 antidepresiva (prvenstveno grupu selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina) pokazano je sniženje serumskih koncentracija IL-6 i IL-1 β nakon tretmana (Hannestad et al, 2011).

1.2.3. Interleukin 6 (IL-6)

1.2.3.1. Struktura i funkcija IL- 6

Interleukin 6 (IL-6) pripada familiji proteina koji može imati i proinflamatorno delovanje citokina i antiinflamatorno delovanje miokina, zavisno od tipa signalnog puta koji se aktivira. Interleukin 6 za prenos signala na ciljnu ćeliju koristi transmembranski glikoprotein gp130 koji je, uz membranski receptor za IL-6, uključen u prenos signala. Kada se signalni put aktivira na klasičan način aktivacijom membranskih receptora za IL-6 (IL-

6R) i gp130, smatra se da se ostvaruje antiinflamatorno delovanje IL-6 (Wolf et al, 2014). Ovakav klasičan prenos signala se dešava samo u nekim tipovima T limfocita, hepatocitima, megakariocitima, neutrofilima i monocitima (Scheller et al, 2011). Proinflamatorno delovanje IL-6 obuhvata trans-signalni put preko solubilnih formi IL-6 receptora (sIL-6R) koji se nalaze u vanćelijskom prostoru a, po vezivanju za IL-6, se unose u ćeliju pomoću gp130 transmembranskog proteina (Lust et al, 1992; Mullberg et al, 1993). Za razliku od klasičnog, trans-signalni put je prisutan kako u perifernim ćelijama tako i u ćelijama mozga - neuronima, astrocitima i mikrogliji. I u klasičnom i u trans-signalnom putu IL-6/IL-6R/gp130 kompleks aktivira intracelularno prenošenje signala preko receptorskog kompleksa Janus kinaze/ i aktivatora transkripcije (JAK/STAT) kao i preko mitogenom aktivirane protein kinaze (MAPK). Postoje navodi koji ukazuju da gubitak ravnoteže između MAPK i STAT3 proinflamatornog puta doprinosi razvoju autoimunskih bolesti (Tanaka and Kishimoto, 2014). Osim solubilne forme IL-6 receptora koja deluje kao agonista, postoji i solubilna forma gp130 koja deluje kao antagonista maskirajući IL-6 i sIL-6R u cirkulaciji (Garcia-Oscos et al, 2015) i time kompromituje aktivaciju trans-signalnog ali ne i klasičnog signalnog puta. Dalja istraživanja trebalo bi da utvrde da li stres povišava vrednost solubilnog gp130, kao i potencijalne uloge solubilnog gp130 u tretmanu depresije kod osoba kojima je povišen nivo IL-6 (Hodes GE et al, 2016).

Veći broj faktora transkripcije direktno reguliše ekspresiju IL-6 gena među kojima su i nuklearni faktor kapa B (NF κ B, skraćeno od engl. "nuclear factor-kappa B"), vezujući protein responzivnog elementa cAMP (CREB, skraćeno od engl. "cAMP response element-binding protein"), aktivator proteina 1 (AP-1, skraćeno od engl. "activator protein 1") i nuklearni faktor za interleukin 6 (NF-IL6) (Dendorfer et al, 1994; Spooren et al, 2011). Tako glukokortikoidni receptori (GR), preko trans-represije, mogu blokirati mogućnost NF κ B da se ponaša kao transkripcioni faktor što predstavlja, potencijalni mehanizam pomoću kojeg stres modulira nivo IL-6 (De Bosscher et al, 2000). Samim time narušena senzitivnost GR može da dovede do povišenog inflamatornog odgovora, nezavisno od nivoa kortizola.

U okviru imunskog sistema IL-6 ima mnogobrojne funkcije, zavisno od tkiva i tipa ćelija u kojima deluje. Originalno je otkriven kao stimulatívni faktor B ćelija, ali je potom otkrivena i njegova funkcija kao faktora rasta i faktora stimulacije hepatocita (Tanaka and Kishimoto, 2014). Interleukin 6 može da utiče i na diferencijaciju naivnih T pomoćničkih ćelija (Th ćelija) u Th17 podtip ćelija koje suprimiraju TGF- β da indukuje anti-inflamatorne T regulatorne ćelije (Treg) (Murakami and Hirano, 2012). Ovim mehanizmom aktivacija IL-6 dovodi do proinflamatorne dominacije u proporciji Th17 - Treg ćelija. Pored navedenog IL-

17 koji se oslobađa iz Th17 ćelija aktivira pozitivan povratni mehanizam kroz petlju NFκB-IL-6 signalni put, čime se pojačava IL-6 odgovor (Murakami and Hirano, 2012). Studije na eksperimentalnim životinjama pokazuju da u perifernom i centralnom nervnom sistemu IL-6 može delovati kao neuralni faktor rasta čime doprinosi nervnoj regeneraciji (Spooren et al, 2011). Ipak, ti rezultati su ograničeni koncentracijama cirkulišućeg nivoa IL-6, tipom nervnih ćelija kao i inflamatornim statusom. Na primer, nizak nivo IL-6 *in vitro* utiče na smanjenje serotonergičkih neurona, ali ima malo uticaja na dopaminergičke nervne ćelije. Sa druge strane, visoke koncentracije IL-6 deluju nepovoljno samo na dopaminergičke neurone (Jarskog et al, 1997). Neka novija istraživanja ukazuju da niske koncentracije IL-6 iz astrocita promovišu dopaminergičke neurone (Li et al, 2009). Postoje mnogobrojni putevi pomoću kojih alteracija nivoa IL-6, kako u perifernom tako i u centralnom nervnom sistemu, može doprineti depresivnoj simptomatologiji. Usled toga što IL-6 deluje na toliko različitih tkiva, disregulacija ovog citokina može da precipitira različite metaboličke procese u vezi sa depresijom što se detaljnije objašnjava u narednom segmentu teksta.

1.2.3.2. Interleukin 6 i depresija

Istraživanja su pokazala da je interleukin 6 (IL-6) uključen u patofiziologiju depresivnog poremećaja. Nalazi meta-analiza ukazuju da je IL-6 citokin koji je najkonzistentnije povišen u krvi pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem (Dowlati et al, 2010; Haapakoski et al, 2015), potkrepljujući dokaze da njegova koncentracija može biti prediktivni biomarker depresije. Kod pacijenata koji su bili rezistentni na tretman antidepresivima, periferna koncentracija IL-6 je pozitivno korelirala sa težinom simptoma (Lanquillon et al, 2000). Smatra se da polimorfizam gena za promotor region IL-6 (SNP rs1800795) doprinosi povišenom riziku od inflamacije kod osoba koje su izložene negativnim socioekonomskom okruženju (Cole et al, 2010).

Tokom menstrualnog ciklusa dolazi do alteracije nivoa citokina u cirkulaciji kod zdravih žena, sa najvećim povećanjem IL-6, TNFα i IL-4 tokom lutelane faze ciklusa (O'Brien et al, 2007). Ovakvi nalazi se dovode u vezu sa razvojem premenstrualnog disforičnog poremećaja. Žene su senzitivnije za razvoj depresije i socijalnu izolaciju indukovanu izlaganju endotoksinu lipopolisaharidu (LPS) (Moieni et al, 2015). Kod žena, ali ne i kod muškaraca, promene u koncentraciji IL-6 nakon primene LPS pozitivno koreliraju sa povećanjem doživljaja socijalne izolacije (iako nema razlike među polovima u koncentracijama IL-6 u krvi nakon primene LPS) (Moieni et al, 2015). Kasnije tokom života,

kod post-menopausalnih žena bazalni nivo IL-6 je viši, kao i viši stres odgovor na IL-6 u odnosu na muškarce iste dobi (Endrighi et al, 2016). Ti rezultati ukazuju i na složenost povezanosti endokrinog statusa cirkulatornim nivoom IL-6 kod žena podložnih razvoju depresije.

Teorije depresije posredovane glukokortikoidnom rezistencijom i hiper funkcijom HPA osovine su, takođe, povezane sa povišenom aktivnošću proinflamatornog IL-6 (Felger & Lotrich, 2013). Interleukin 6 je uključen i u regulaciju nivoa serotoninskog transportera (Kong et al, 2015), a uključen je i u modulaciju sinaptičke funkcije uključujući i sinaptičku transmisiju i sinaptičku plastičnost (Gruol, 2015; Antonioli et al, 2012). Pokazano je da dugotrajna infamacija niskog stepena, sa povišenim nivoima IL-6, indukuje depresiju kroz modifikaciju neuralne plastičnosti i da anti-inflamatorni lekovi koji smanjuju koncentraciju IL-6 smanjuju i simptome depresije (Miller & Raison, 2016). Skorija longitudinalna studija pokazala je da deca koja imaju više koncentracije IL-6 sa 9 godina imaju povećan rizik da razviju depresiju do 18. godine (Khandaker et al, 2014).

Interleukin 6 je povezan i sa bolnim sindromom i sa nivoima endogenih opioida (beta endorfina i endomorfina) u depresiji (Al-Fadhel SZ et al, 2019), a poznata je uloga endogenih opioida u odbrambenim reakcijama organizma u uslovima snažnog stresa (Adam & Epel, 2007).

Početakom 90-ih godina prošlog veka Maes Smith i saradnici su postavili inflamatornu hipotezu depresije, sugerišući da imunski disbalans doprinosi razvoju bihevioralnih simptoma u depresiji (Maes et al, 1993). I nakon dve decenije od postavljanja ove hipoteze nalazi su i dalje nedovoljno jasni, ukazujući sve navedene moguće razloge za varijabilitet koncentracije IL-6 kod depresivnog poremećaja.

1.2.4. Faktor transformacije rasta beta (TGF – β)

1.2.4.1. Struktura i funkcija TGF – β

Faktor transformacije rasta beta (TGF- β) je multifunkcionalni citokin koji pripada TGF superfamiliji i uključuje 4 različite proteinske izoforme: TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, TGF- β 4 i mnoge druge signalne proteine. Produkuju ga različiti tipovi leukocita, uključujući i makrofage, najpre u latentnoj formi kada je vezan za još dva polipeptida, a potom ga serumske proteinaze prevode u aktivnu TGF- β formu gde se oslobađa kompleksa. Aktivirani TGF- β svoje efekte ne ciljne ćelije ostvaruje posredstvom transmembranskog TGF- β

receptora koji pripada serin/treonin kinaznom tipu receptora.. Sam receptor se sastoji od dva tipa subjedinica, I i II. Pošto se TGF- β veže za tip II receptora aktivira se njemu pripadajuća serin treonin kinaza, koja unakrsno fosforiliše kinazu na tipu receptora I. Potom dolazi do aktivacije unutarćelijske signalne kaskade. (Massagué, 2012).

Neke od ključnih uloga TGF- β 1 su regulacija inflamatornih procesa u kojima deluje kao antiinflamatorni citokin (Letterio & Roberts, 1998), indukcija apoptoze humanih limfocita i hepatocita (Kulkarni et al, 1993), diferencijacija stem ćelija kao i regulacija i diferencijacija CD4+ T limfocita (Li & Flavell, 2008). TGF- β 1 igra ulogu u indukciji CD4+ naivnih T limfocita da se diferenciraju u Th17 limfocite i T regulatorne limfocite (Eisenstein EM, Williams, 2009). TGF- β je takođe sekretovan od strane T regulatornih limfocita. Važno je napomenuti da diferencijacija CD4+ T limfocita u Th17 limfocite može biti nezavisna od TGF- β (diferencijaciju pored njega indukuje i IL-6), kao i da su alteracije signalnih puteva TGF- β 1 potvrđene kod autoimunskih bolesti i u uskoj su vezi sa Th17 imunskim odgovorom (Zhang, 2018). TGF- β 1 snažno inhibira produkciju proinflamatornih citokina kao što su interferon- γ , TNF- α i IL-2 (Prud'homme & Piccirillo, 2000). Sa druge strane on inhibira proliferaciju B limfocita.

Faktor transformacije rasta beta je antiinflamatorni citokin koji ima neuroprotektivnu ulogu kod različitih neurodegenerativnih poremećaja (Vivien & Ali, 2006), uključujući i degeneraciju izazvanu amiloidom (Caraci et al, 2008; Prehn et al, 1996; Ren et al, 1997; Kim et al, 1998). Pored toga, ima ključnu ulogu u procesu upamćivanja, promovišući promenu sa početnog na dugoročno pamćenje (Caraci et al, 2015). Otuda deficit TGF- β signaling može doprineti inflamaciji i kognitivnom padu u depresiji (Caraci et al, 2010).

1.2.4.2. Faktor transformacije rasta beta i depresija

Kao što je ranije diskutovano, aktivacija imunskog sistema je uključena u patogenezu depresije. Za TGF- β se smatra da je važan faktor u regulaciji inflamatornog odgovora preko promovisanja T regulatornih ćelija i posledične supresije i Th1 i Th2 odgovora (Musil et al, 2011).

Rezultati dosadašnjih ispitivanja nivoa TGF- β u depresiji su veoma heterogena. Veliki broj istraživanja je ukazao na značajan porast koncentracije TGF- β u serumu pacijenata sa depresijom u poređenju sa zdravim kontrolama (Davami et al, 2016; Lee & Kim, 2010; Kim et al, 2008; Lu et al, 2013; O'Donovan et al, 2013). Sa druge strane, nekoliko istraživanja kod pacijenata sa velikom depresivnom epizodom pokazalo je da je nivo TGF- β u plazmi snižen,

kao i da je nivo TGF korelirao sa težinom simptoma (Musil et al, 2011; Myint et al, 2005; Rush et al, 2016; Lee & Kim, 2006). Jedna novija studija u kojoj je urađeno sekvencioniranje celog egzoma je identifikovala 4 gena koja pripadaju TGF- β signaling putu, a koja su povezana sa suicidalnim ponašanjem kod pacijenata sa depresijom (Tombacz et al, 2017). Modulacija nivoa TGF- β može značajno doprineti tretmanu kod pacijenata sa teraporezistentnom depresijom (Musli et al, 2011). Zanimljiv je nalaz kojim su Musli i saradnici registrovali da su pacijenti koji su odreagovali na tretman imali inicijalno više nivoe TGF- β , u poređenju sa onima koji nisu reagovali na tretman antidepressivom reboxetinom (Musli et al, 2011). Druga studija Rush-a i saradnika je kod pacijenata sa melanholičnim karakteristikama depresije koji su imali istoriju farmakorezistencije registrovala povišene nivoe IL-6 kao i sniženu koncentraciju TGF- β u odnosu na zdrave kontrole (Rush et al, 2016).

U saglasnosti sa istraživanjima u humanoj populaciji, preliminarni rezultati ispitivanja na animalnim modelima ukazuju da oštećenja TGF signalnog puta promovišu pojavu fenotipa koji nalikuje depresiji (Depino et al, 2011). Glodari tretirani inflamatornim agensima, kao na primer lipopolisaharidom (LPS), ispoljavaju depresivno ponašanje, a posledično je registrovana dugoročna snižena ekspresija TGF- β 1 u hipokampusu (Graciarena et al, 2010). Neurogeneza je redukovana kod odraslih pacijenata sa depresijom, a klinički se uloga antidepressiva ispoljava i u pospešivanju neurogeneze (Malberg, 2004). Kod pacova, nizak hipokampalni TGF- β nivo korelira sa smanjenom neurogenezom i smanjenom sposobnošću za odgovor na nova iskustva (Graciarena et al, 2010), dok je hronična ekspresija TGF- β pomoću adenoviralnih vektora pojačavala neurogenezu (Mathieu et al, 2010), povećavala socijalnu interakciju i redukovala depresivno ponašanje kod miševa (Depino et al, 2011). TGF- β takođe pojačava ekspresiju i BDNF i TrkB (skraćeno od engl. “tyrosine receptor kinase B”) (Sometani et al, 2001), dok sa druge strane deficitarni TGF- β signaling doprinosi smanjenim nivoima BDNF u hipokampusu kod glodara (Zaletal et al, 2017). Usled toga što selektivna blokada endogenog TGF- β signalnog puta narušava sinaptičku plastičnost i pamćenje kod miševa (Caraci et al, 2015), vrlo je verovatno da deficit TGF- β doprinosi kognitivnom deficitu i rezistenciji na tretman kod depresivnog poremećaja.

1.3. Zlostavljanje i zanemarivanje u detinjstvu i veza sa depresijom

1.3.1. Istorijat i definicija zlostavljanja i zanemarivanja dece

I ako su deca bila izložena zlostavljanju od strane roditelja i drugih odraslih osoba verovatno od prvih formiranih porodica u istoriji civilizacije, prvi zakoni koji štite decu od zlostavljanja i zanemarivanja datiraju tek od kraja XIX veka. Tokom Srednjeg veka deca su se prema engleskom običajnom pravu smatrala vlasništvo njihovih očeva, a prvo udruženje koje je štitilo dečija prava i osporilo ovaj zakon osnovano je 1874. u državi Nju Jork (SAD) – Američko društvo za prevenciju okrutnosti nad decom. Nakon toga, u XX veku počinju da se pojavljuju prva istraživanja, projekti i udruženja sa ciljem otkrivanja, prevencije i zaštite dece žrtava nasilja (Milosavljević, 1998; Myers, 2002).

U našoj sredini, početkom XX veka pojavile su se prve kritike kažnjavanja dece u obrazovnim institucijama (Marković, 1960; Milosavljević, 1998) a sredinom osamdesetih godina prepoznata je važnost istraživanja fenomena zlostavljanja dece (Milosavljević, 1998; Stojaković, 1984). Konvencija o pravima deteta ratifikovana je u Srbiji 1990. godine. Aktuelna je Nacionalna strategija za prevenciju i zaštitu dece od nasilja (usvojena 2007. godine) uz posebne protokole sistema zdravstvene zaštite za zaštitu dece od zlostavljanja i zanemarivanja (Pejović-Milovančević i sar, 2015). U Institutu za mentalno zdravlje u Beogradu 2000. godine osnovan je kabinet za zaštitu dece od zlostavljanja i zanemarivanja sa ciljem da se obezbedi direktna podrška i briga (prevencija, tretman, rehabilitacija i reintegracija) zlostavljane i zanemarivane dece i njihovih porodica (Lečić Toševski i sar, 2018).

Zlostavljanje se definiše kao svaki oblik fizičkog (telesnog) i/ili emocionalnog zlostavljanja, seksualnog zlostavljanja, zanemarivanja i nemarnog postupanja ili iskorišćavanja deteta (eksploatacije), što rezultira stvarnom ili potencijanom opasnošću za detetovo zdravlje, preživljavanje, razvoj ili dostojanstvo u kontekstu odnosa odgovornosti, poverenja i moći (WHO, 1999).

Zanemarivanje je propuštanje da se zadovolje potrebe deteta u meri koja značajno utiče na detetov fizički i psihički razvoj. Zanemarivanje nije uvek namerno i granica kada počinje nije uvek potpuno jasna.

Prema MKB ove pojave se definišu kao sindrom lošeg postupanja (T74) (MKB 10). Termini zlostavljanje, zanemarivanje i eksploatacija koriste se za opisivanje raznovrsnih oblika neadekvatnog postupanja u odnosu sa detetom. Smatra se da zlostavljanje predstavlja

aktivni čin, zanemarivanje propust u pružanju adekvatne nege i podrške detetu, a eksploatacija korišćenje deteta za postizanje koristi za odraslu osobu, a protiv interesa deteta. Zlostavljači mogu biti osobe koje trajno ili privremeno brinu o detetu (roditelji, staratelji i dr), deca ili mladi (takozvano vršnjačko nasilje), osobe koje imaju profesionalnu odgovornost za dete, moć u odnosu na dete ili u koje dete ima poverenje (na primer vaspitač, nastavnik, trener i sl) kao i druge, detetu obično nepoznate osobe, koje koriste informacionu i komunikacionu tehnologiju za uspostavljanje odnosa sa detetom u cilju zloupotrebe deteta.

Zlostavljanje i zanemarivanje dece predstavlja značajan problem javnog zdravlja. Procenjuje se da 40 miliona dece širom sveta trpi zlostavljanje i/ili zanemarivanje koje iziskuje zdravstvenu negu i lečenje (WHO, 1999). U 2002. godini 31.000 dece mlađe od 15 godina je bila žrtva ubistva. U adolescenciji, zlostavljanje predstavlja vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta (WHO, 2006).

Osim neposrednog ugrožavanja života i zdravlja deteta, zlostavljanje i zanemarivanje predstavljaju problem javnog zdravlja i zbog dugotrajnih efekata na psihofizičko zdravlje i socijalno funkcionisanje deteta, koji se mogu protezati i u odraslo doba. Ekonomski teret zlostavljanja i zanemarivanja takođe je ogroman zbog troškova direktnog zdravstvenog zbrinjavanja, troškova psiholoških i socijalnih službi, specijalne edukacije, hraniteljstva, pa do troškova prevaspitavanja i zatvorskog zbrinjavanja počinitelaca zlostavljanja. Izračunato je, na primer, da direktni i indirektni troškovi vezani za zlostavljanje i zanemarivanje deteta u SAD iznose 94 milijarde američkih dolara, što predstavlja 1% celokupnog bruto nacionalnog dohotka (Fromm, 2001).

Zbog posledica i tereta koji zlostavljanje i zanemarivanje predstavljaju za javno zdravlje, SZO je istakla prevenciju zlostavljanja i zanemarivanja kao globalan prioritet javnog zdravlja. Sa stanovišta javnog zdravlja, spektar intervencija za prevenciju zlostavljanja i zanemarivanja dece su univerzalne, selektivne i indikovane intervencije (Išpanović Radojković i sar, 2011).

1.3.2. Etiologija

Faktori rizika važni za nastanak zlostavljanja dece i adolescenata opisani u Svetskom izveštaju o nasilju i zdravlju SZO (Krug et al, 2002) uključuju sledeće kategorije:

- *faktori vezani za dete* (specifičnosti vezane za pol i uzrast, nedonesenost, blizanci, mentalna ili fizička onesposobljenost, različite bolesti);

- *faktori vezani za roditelje i porodicu* (polne specifičnosti, mladi roditelji, samohrani roditelji, siromaštvo, nezaposlenost, neobrazovanost, veličina i struktura porodice, nisko samopouzdanje, impulsivnost, problem mentalnog zdravlja, bolesti zavisnosti, interpersonalni problemi, problemi roditeljstva, istorija zlostavljanja u detinjstvu, partnersko nasilje, stresni uslovi, socijalna izolacija);
- *faktori vezani za zajednicu* (siromaštvo, loša fizička i socijalna infrastruktura resursa, kohezivnost i solidarnost u društvenom okruženju);
- *faktori vezani za društvo* (kulturalne vrednosti, ekonomska snaga, rodna i ekonomska nejednačenost, politika vezana za decu i porodicu, preventivna briga o deci, jačina i priroda sistema socijalne zaštite, odgovor krivično-pravnog sistema, širi socijalni konflikti i rat).

Milner (Milner, 1994) je definisao sklonost ka zlostavljanju dece kao set multiplih ličnih i interpersonalnih karakteristika koje obuhvataju preosetljivost na različite draži, nisko samopoštovanje, negativnu samoprocenu, nezadovoljstvo, prisustvo anksioznosti i depresivnosti, hostilnost koja dominira, nedostatak kognitivnih i asertivnih sposobnosti, interpersonalni i porodični problemi. Ovakve osobe karakterišu se manjom dostupnošću za decu i slabom fleksibilnošću prema promenama njihovih ponašanja, imaju rigidna očekivanja od njih, doživljavaju ih kao „loše“, skloniji su verbalnoj agresivnosti i telesnom kažnjavanju. Novija istraživanja ukazuju na postojanje sklonosti ka ponavljanju zlostavljanja kroz generacije, uz posebnu važnost emocionalnog zlostavljanja (Mitkovic et al, 2017).

1.3.3. Oblici zlostavljanja i zanemarivanja dece

Zlostavljanje deteta može se ispoljavati kao (Ministarstvo zdravlja, 2018):

- fizičko
- seksualno
- emocionalno
- eksploatacija deteta

Postoje i specifične situacije u kojima deca mogu biti izložena nekim od navedenih vidova zlostavljanja, a koje se izdvajaju po karakteristikama počinioca, karakteristikama mesta gde se zlostavljanje odvija i po intervencijama koje treba preduzeti u cilju zaštite deteta. U tom smilu se izdvajaju:

- vršnjačko nasilje
- digitalno nasilje
- institucionalno nasilje

Zanemarivanje deteta se može ispoljiti kao:

- fizičko
- emocionalno
- medicinsko

Treba imati na umu da je u pojedinim slučajevima često istovremeno prisutno više vrsta zlostavljanja kojima je dete izloženo (Protokol Ministarstva zdravlja, 2018).

Deca koja žive sa fizičkim, senzornim, intelektualnim ometenostima ili problemima duševnog zdravlja, kao i grupa mlađe dece (uzrasta od 0 do 4 godine) imaju značajno viši rizik da dožive fizičko, seksualno, emocionalno zlostavljanje kao i zanemarivanje u odnosu na njihove vršnjake, pa i da budu izložena vršnjačkom nasilju. Istraživanja pokazuju da je kod ove dece 3,7 puta veći rizik za neku vrstu zlostavljanja, 3,6 puta za fizičko, 2,9 puta za seksualno zlostavljanje. Kod dece sa intelektualnom ometenošću 4,6 puta je veći rizik da budu žrtve seksualnog zlostavljanja (UNICEF, 2013).

1.3.3.1. Fizičko zlostavljanje

Pod pojmom fizičko zlostavljanje deteta podrazumeva se učestalo ili jednokratno grubo postupanje, namerno nanošenje bola, telesnih povreda, kao i postupanje roditelja i drugih osoba koje uključuje potencijalni rizik od telesne povrede, a čije posledice mogu ali i ne moraju biti vidljive (Protokol Ministarstva zdravlja, 2018). Povrede se mogu javiti na različitim mestima (glava i CNS, koža i vidljive sluzokože, koštano-zglobni sistem, trbuh i parenhimatozni organi). Osim telesnih pokazatelja kod dece se mogu javiti i ponašajni pokazatelji (deca prenatušeno oprezna u kontaktu sa odraslima, sklona preteranom udovoljavanju autoritetima, sramežljiva, povučena ili hiperaktivna); socijalni (slabe socijalne veštine, slabe kognitivne i jezičke veštine, tendencija da probleme rešavaju agresivnošću) i emocionalni pokazatelji (ljutnja, neprijateljstvo, emocionalna tupost). (Išpanović Radojković i sar, 2011).

Posebni vidovi fizičkog zlostavljanja su *sindrom protresenog deteta* („*Shaken Baby Syndrome*“) (Matschke et al, 2009) koji se odnosi na povrede nastale protresanjem malog

deteta (uglavnom do 18 meseci života) i *sindrom indukovane bolesti* («*Munchausen by proxy*») koji podrazumeva namerno izazivanje simptoma bolesti kod deteta od strane onoga koji se o njemu stara (Yates and Bass, 2017; Pejović-Milovančević i sar, 2012).

1.3.3.2. Emocionalno (psihološko) zlostavljanje

Emocionalno zlostavljanje je kontinuirano neprijateljsko i/ili indiferentno ponašanje roditelja i drugih koji nastupaju s pozicije moći, na osnovu čega dete može zaključiti da je bezvredno, nevoljeno, neadekvatno, što narušava njegovu emocionalnu stabilnost i psihološki kapacitet, tako da kratkoročno ili dugoročno negativno utiče na njegov razvoj i dobrobit (WHO, 1999).

Pojavni oblici emocionalnog zlostavljanja su: odbacivanje detetovih potreba; terorisanje ili izlaganje deteta kontinuiranim verbalnim napadima koji stvaraju klimu straha, napetosti i nesigurnosti; ignorisanje i degradiranje deteta, što uključuje i izostanak pozitivne stimulacije; manipulisanje detetom u cilju zadovoljavanja sopstvenih potreba koje nisu u skladu sa detetovim; izolacija i konstantni sarkazam, ponižavanje, sramoćenje, podržavanje detetovog neadekvatnog ponašanja, podmićivanje, verbalni napadi, kao i pritisak na dete da brže odraste. Emocionalno zlostavljanje se može prepoznati i u vršnjačkim odnosima i u odnosima odraslih prema deci u institucijama u kojima deca borave i rade (Išpanović-Radojković i sar, 2011).

Specifičnu vrstu emocionalnog zlostavljanja deteta predstavlja prisustvo deteta nasilju u porodici. Deca su žrtve nasilja ne samo kada ga direktno trpe, već i kada su izloženi aktima nasilja kao svedoci – kada jedan član porodice vrši nasilje nad drugima (Desir and Karatekin, 2018).

Pokazatelji emocionalnog zlostavljanja su telesni (zdravstveni i problemi sa spavanjem), pokazatelji na nivou ponašanja (povučenost, usamljenost, nisko samopouzdanje, ponašanje neprimereno uzrastu), emocionalni pokazatelji (emocionalna nestabilnost, tuga, strah, anksioznost, neiskazivanje radosti, prazan afekat), kognitivni i socijalni pokazatelji (Odhayani et al, 2013; Jašović Gašić i Lečić Toševski, 2007).

1.3.3.3. Seksualno zlostavljanje

Seksualno zlostavljanje se definiše kao uključivanje deteta u seksualnu aktivnost koju ono ne shvata u potpunosti, sa kojom nije saglasno, za koju nije razvojno doraslo i sa kojom nije u stanju da se saglasi, odnosno onu seksualnu aktivnost kojom se krše zakoni ili socijalne

norme (WHO, 1999). Pod tim se podrazumeva aktivnost između deteta i odrasle osobe, ili deteta i drugog deteta koje je po hronološkom uzrastu ili razvojnom stadijumu u odnosu sa detetom koji podrazumeva odgovornost, poverenje ili moć, odnosno aktivnost sa namerom gratifikacije ili zadovoljavanja potreba druge osobe (WHO, 1999). Uključivanje deteta mlađeg od 14 godina u seksualne aktivnosti smatra se seksualnim zlostavljanjem i ukoliko postoji njegov pristanak (Ministarstvo zdravlja, 2018). Pored toga, seksualno zlostavljanje obuhvata stupanje u seksualne odnose pod prinudom, podvođenje i posredovanje u dečijoj prostituciji, iskorišćavanje deteta za proizvodnju pornografskih sadržaja kao i polno uznemiravanje. Oblici seksualnog zlostavljanja su beskontaktno, nepenetrativno i penetrativno a pokazatelji su kako fizički, tako i emocionalni, seksualizovano ponašanje, samodestruktivno ponašanje i kompromitovane performanse u postizanju školskih zahteva (Essabar et al, 2015).

1.3.3.4. Zanemarivanje

Zanemarivanje predstavlja propust pružaoca nege (roditelja/staratelja, hranitelja) da, u okviru resursa kojima raspolaže, obezbedi optimalne uslove (zdravstvene, obrazovne, životne, nutritivne, emocionalne itd) za fizički, mentalni duhovni, moralni i društveni razvoj deteta. Nema treba razlikovati od siromaštva, kada roditelj i pored najbolje volje nije u stanju da detetu pruži sve što mu je potrebno (mada ove granice nisu uvek dovoljno jasne) (Krug et al, 2002). Zanemarivanje može biti fizičko, emocionalno, medicinsko i edukativno. Fizičko zanemarivanje se definiše kao nezadovoljavanje minimalnih fizičkih potreba deteta, a emocionalno zanemarivanje kao nezadovoljavanje minimalnih emocionalnih potreba deteta. Obrazovno zanemarivanje obuhvata izostanak pomoći, potpore i podsticanja tokom školovanja, dok medicinsko zanemarivanje obuhvata izostanak brige o detetovoj zdravstvenoj zaštiti, izostanak savetovanja sa lekarom u slučaju bolesti i/ili povreda i sistematskih i nemarno prekidanje lečenja deteta protivno savetu lekara (Ministarstvo zdravlja, 2018).

1.3.4. Posledice zlostavljanja i zanemarivanja po mentalno zdravlje

Istraživanja pokazuju da zlostavljanje i zanemarivanje u detinjstvu ima dugoročne posledice kako na sve aspekte zdravlja dece, njihovog odrastanja, intelektualnog razvoja tako i na narušeno mentalno funkcionisanje u odraslom dobu (Kendall-Tackett, 2003). Mnogobrojne studije kod dece pokazale su povezanost sa zlostavljanjem i pojavom depresije (Briere, 1996; Heim and Nemeroff, 2001); visokom anksioznošću (Kendler et al, 1998);

pojavom zloupotrebe i zavisnošću od psihoaktivnih supstanci i alkohola (Bremner et al, 2000); post-traumatskog stresnog poremećaja (McCauley et al, 1997); samopovređivanja i suicidalnosti (Oates, 2003). Pored opisanih nisu retke ni posledice u vidu paničnog poremećaja, disocijativnog poremećaja, poremećaja ishrane i reaktivnog poremećaja odvajanja („attachment“-a) (Teicher, 2000; De Bellis and Thomas, 2003; Springer et al, 2007). Oko 80% mladih osoba koje su bile izložene zlostavljanju u detinjstvu, do svoje navršene 21. godine ispunjavaju kriterijume za dijagnostikovanje barem jednog mentalnog poremećaja (Silverman et al, 1996).

Deca koja su imala iskustvo odbacivanja ili zanemarivanja imaju veću verovatnoću razvijanja antisocijalnih crta ličnosti i češće razvijaju granični poremećaj ličnosti kao i tendencije ka nasilnom ponašanju (Schore, 2003). Procenjeno je da je kod zlostavljanih i zanemarenih adolescenata verovatnoća da razviju delikventno ponašanje, trudnoću u ranoj adolescenciji, niža postignuća u školi, zloupotrebu PAS i druge mentalne probleme za 25% veća (Kelley et al 1997). Podaci iz literature pokazuju i da oko 50% osoba koje su korisnici usluga službi za zaštitu mentalnog zdravlja prijavljuju zlostavljanje tokom detinjstva: 50–60% hospitalizovanih pacijenta i oko 40 – 60% ambulanti pacijenata imalo je neko od iskustava zlostavljanja tokom detinjstva (Read, 1998).

Istraživanja funkcionalnom magnetnom rezonancom (MRI) i pozitronskom emisionom tomografijom (PET-om) kod mladih osoba koje su bile izložene zlostavljanju nasuprot onih koji nisu su identifikovale hemijske i strukturalne promene u CNS-u - hipokampusu, amigdalama, corpus callosumu, vermex-u cerebeluma i različitim regijama korteksa (Anderson et al, 2002; Teicher et al, 2004; Weniger et al, 2008; Teicher and Samson, 2016). Nalazi takođe ukazuju da zlostavljanje može inhibirati normalan razvoj određenih centralnih regiona (Glaser, 2001). Zanemarena deca nisu izložena stimulusima koji normalno aktiviraju i razvijaju različite kognitivne puteve i krugove, veze između nervnih ćelija u ovim inaktiviranim regionima se gase i posledično inhibiraju normalnu maturaciju neuronske-mreže. Promene se takođe odražavaju i na endokrinom nivou tako da je registrovana disregulacija HPA osovine (Shea et al, 2005).

Mnogi zdravstveni problemi koji se javljaju u odraslom dobu mogu se objasniti kroz iskustvo zlostavljanja odnosno zanemarivanja u detinjstvu: panični poremećaj, neurastenija, fibromijalgija, depresija, različiti autoimuni poremećaji, fobije, hronični bolni sindrom, disfunkcija jajnika itd. (Kendall-Tackett, 2000; De Bellis, 2005).

Anksioznost i depresivni poremećaj su najučestalije posledice među mentalnim poremećajima koji se razvijaju u odraslom dobu kao posledica zlostavljanja u detinjstvu (De

Venter M et al, 2013). Ne samo da traume iz dečije dobi povećavaju individualnu vulnerabilnost za njihov razvoj, one su takođe povezane i sa težinom kliničke slike i hroničnim tokom poremećaja (Hovens et al, 2017). Prema istraživanju Nelsona i saradnika, verovatnoća razvoja depresije u odraslom dobu povećava se za 2,66 puta, uz povećanu učestalost i razistencije na tretman (Nelson et al, 2017). Nije pokazana jasna razlika između polova, i istraživanja ukazuju da svi tipovi zlostavljanja utiču na razvoj ovih poremećaja (Gallo et al, 2018).

2. Ciljevi istraživanja

1. Analizirati razlike u koncentraciji IL-6 i TGF- β u serumu pacijenata sa depresivnim poremećajem i kod zdravih kontrola.
2. Ispitati razlike u koncentraciji IL-6 i TGF- β između različitih kliničkih karakteristika kod osoba sa depresijom.
3. Analizirati razlike u kliničkim karakteristikama depresivnosti kod odraslih pacijenata sa i bez iskustva zlostavljanja i/ili zanemarivanja u dečijem uzrastu.
4. Ispitati postojanje korelacije nivoa IL-6 i TGF- β kod pacijenata sa depresivnim poremećajem u odnosu na zlostavljanje i/ili zanemarivanje u dečijem uzrastu.

3. Materijal i metode

3.1. Metod

Dizajn istraživanja koji je primenjen u ovom radu je studija preseka i studija slučajeva i kontrola. Istraživanje je obuhvatilo period od jula 2011. do januara 2017. godine i uključilo je pacijente sa dijagnozom depresivnog poremećaja, hospitalizovane na Kliničkom odeljenju za afektivne poremećaje i krizna stanja, Kliničkom odeljenju za psihotične poremećaje i Dnevnoj bolnici za afektivne poremećaje Instituta za mentalno zdravlje (IMZ) u Beogradu. Određivanje koncentracije citokina rađeno je u Institutu za medicinsku i kliničku biohemiju, Medicinskog Fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

Svi pacijenti su pre uključivanja u istraživanje potpisali informisani pristanak za učešće u studiji.

Studija je odobrena od strane Etičkog odbora Instituta za mentalno zdravlje i Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Istraživanje je sprovedeno po principima *dobre naučne prakse* Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

3.1.1. Uzorak

U studijsku grupu slučajeva uključeno je 85 hospitalizovanih pacijenata Instituta za mentalno zdravlje. Kriterijumi za uključivanje pacijenata u istraživanje bili su sledeći:

- Pacijenti starosti 18-65 godina.
- Postavljena klinička dijagnoza prve depresivne epizode ili rekurentnog depresivnog poremećaja, bez psihotičnih simptoma (F32 i F33 prema MKB-10 klasifikaciji).

Kriterijumi za isključenje bili su sledeći:

- Postojanje neurološkog komorbiditeta i/ili dijagnostikovanog fokalnog ili difuznog centralnog organskog mentalnog poremećaja.
- Postojanje bilo kojeg psihijatrijskog komorbiditeta izuzev anksioznih poremećaja (generalizovani anksiozni poremećaj, panični poremećaj, agorafobija i socijalna fobija) i poremećaja ličnosti.
- Sumnja na zloupotrebu medicinske službe sa ciljem sticanja tercijarne dobiti.
- Dijagnostikovana autoimunska oboljenja.

- Uzimanje imunomodulatornih i imunosupresivnih lekova

Istorija psihijatrijskog lečenja i poremećaja dobijena je autoanamnezom i heteroanamnezom, uz proveru podataka dobijenih *per anamnesis* sa podacima iz dostupnih istorija bolesti i kartona, u okviru dokumentacije Instituta za mentalno zdravlje. Svi pacijenti su u trenutku uključivanja u istraživanje uzimali antidepressive, a neki su dobijali i adjuvantnu terapiju psihostabilizatorima, antipsihoticima, benzodiazepinima.

Kontrolna grupa uključivala je 71 zdravog dobrovoljca za koje nisu postojali podaci o bilo kakvom psihijatrijskom poremećaju i koji su upareni po polu i godinama sa studijskom grupom, tj. pacijentima sa depresivnim poremećajem. Pored toga, ispitanici uključeni u kontrolnu grupu nisu imali iskustvo zlostavljanja i/ili zanemarivanja u detinjstvu, što je verifikovano upitnikom o postojanju zlostavljanja u detinjstvu. Rekrutovani dobrovoljni ispitanici bili su zdravstveni radnici, saradnici i članovi njihovih porodica.

3.1.2. Instrumenti kliničke procene

Grupa slučajeva:

Detaljnim intervjuom kao i pomoću strukturisanog upitnika prikupljene su socio-demografske i kliničke karakteristike (uključujući trajanje bolesti, tretmana i porodičnu istoriju postojanja mentalnih bolesti) od svih pacijenata. Svi pacijenti su testirani Hamiltonovom skalom depresivnosti (HAMD skraćeno od engl. "Hamilton Depression Rating Scale"), Hamiltonovom skalom anksioznosti (HAMA skraćeno od engl. "Hamilton Anxiety Rating Scale"), Bekovim upitnikom depresivnosti (BDI skraćeno od engl. "Beck Depression Inventory") kao i Upitnikom o postojanju zlostavljanja u detinjstvu (CTQ skraćeno od engl. "Childhood Trauma Questionnaire"). Mera pouzdanosti - unutrašnji koeficijent konzistentnosti (Kronbahov alfa koeficijent) je u ovom istraživanju iznosio za BDI 0,860; za HAMA i HAMD 0,550; dok je za CTQ bio 0,730.

1. *Hamiltonova skala depresivnosti (HAMD)* (Hamilton, 1960) je skala koja se koristi za kvantifikovanje stepena depresivnosti kod odraslih, odnosno za određivanje težine simptoma vezanih za depresivno raspoloženje, osećanje krivice, suicidalnu ideaciju, nesanicu, gubitak energije i interesovanja, psihomotornu agitaciju odnosno retardaciju, anksioznost, gubitak apetita i somatske simptome. Skalu tokom intervjuja popunjava ispitivač. Postoji nekoliko

verzija, a u našem istraživanju je korišćena skala sa 21 stavkom (veći ukupni skor, izraženija do depresije). Ukoliko je zbirni skor manji od 17 a veći od 7 depresivnost se karakteriše kao blaga, od 17 do 23 depresivnost je umerena, a za ukupni zbir preko 24 depresivnost se karakteriše kao teška. Ograničenje ove skale je što ne procenjuje simptome atipične depresivnosti (hipersomniju i hiperfagiju).

2. *Hamiltonova skala anksioznosti (HAMA)* (Hamilton, 1959) je skala koju je konstruisao isti autor kao i HAMD, a koja takođe ne služi za dijagnostikovanje, već za kvantifikovanje anksioznosti. I nju popunjava ispitivač i ima 14 stavki od kojih se svaka stavka gradira u težini simptoma od 0 do 3 (veći ukupni skor, izraženija anksioznost). Skala meri izraženost anksioznog raspoloženja, napetosti, strahova, nesanice, problema sa koncentracijom, depresivnog raspoloženja, somatskih mišićnih i senzornih simptoma, kardiovaskularnih, respiratornih, gastrointestinalnih, genitourinarnih, autonomnih simptoma i ponašanja. Ukoliko je zbirni skor manji od 17 a veći od 7 anksioznost se karakteriše kao blaga, od 17 do 24 anksioznost je umerena, a za ukupni zbir preko 25 anksioznost se karakteriše kao teška.

3. *Bekov upitnik depresivnosti* (engl. Beck Depression Inventory; BDI) (Beck, 1961) je upitnik samoprocene depresivnih osećanja. Sastoji se od 21 tvrdnje, koja su prezentovane u 4 različite rečenice koje gradacijski iskazuju težinu simptoma odnosno emocionalnog stanja osobe koja popunjava upitnik. Ako je ukupan zbir manji od 19 a veći od 14 depresivnost se označava kao blaga, ukupan zbir između 20 i 28 govori u prilog umerenoj depresiji, a zbir veći od 29 ukazuje na tešku depresivnost. Ovaj upitnik veoma korišćen kako u kliničkoj praksi, tako i u istraživanjima, iako se često dovodi u pitanje validnost samoprocene (Gilbody et al, 2011).

4. *Upitnik o postojanju zlostavljanja u detinjstvu* (engl. Childhood Trauma Questionnaire; CTQ) (Bernstein et al, 2003) je retrospektivni upitnik samoprocene zlostavljanja u detinjstvu. Ova skala sa 28 pitanja ispituje potencijalno postojanje emocionalnog zlostavljanja, emocionalnog zanemarivanja, fizičkog zlostavljanja, fizičkog zanemarivanja i seksualnog zlostavljanja, uz inkorporirana tri pitanja minimizacije/poricanja. Svako od 28 pitanja je gradirano petostepenom skalom. Ocenjuje se kako svaka od 5 podskala tako i ukupan CTQ zbir. Svaka od 5 podskala ima svoju donju vrednost kojom se procenjuje izloženost umereno-teškom zlostavljanju odnosno zanemarivanju tokom detinjstva:

emocionalno zlostavljanje ≥ 13 ; emocionalno zanemarivanje ≥ 15 ; fizičko zanemarivanje ≥ 10 ; fizičko zlostavljanje ≥ 10 ; seksualno zlostavljanje ≥ 8 .

Kontrolna grupa:

Ispitanicima su uzeti sociodemografski podaci, kao i podaci o postojanju porodične istorije mentalnih poremećaja uz Bekov upitnik depresivnosti (BDI) kao i upitnik o postojanju zlostavljanja u detinjstvu (CTQ).

3.2. Procedura i tok istraživanja

Svim pacijentima je, nakon što im se usmeno objasnilo istraživanje, dato da pročitaju detaljno objašnjenje i potom nakon perioda od 24 sata potpišu informisani pristanak ukoliko su saglasni da učestvuju u istraživanju. Popunjavanjem socio-demografskog upitnika i detaljnim polustrukturisanim intervjuom dobijani su podaci od značaja za ličnu i porodičnu anamnezu, kao i klinički tok i istorija prethodnih bolesti. Zatim bi ispitivač (dr A. Munjiza ili dr M. Kostić) primenio skale HAMD i HAMA. Posle toga pacijenti su dobijali BDI i CTQ, sa mogućnošću da ih nose u svoje bolesničke sobe ili kući, i vrate u narednih nekoliko dana kada ih popune. Dobijeni podaci čuvaju se kao poverljivi.

Zdravim dobrovoljcima je takođe prvo usmeno objašnjeno istraživanje, a potom bi dobili da pročitaju informisani pristanak i potpišu ga u slučaju da su saglasni da učestvuju u istraživanju. Za razliku od pacijenata koji su bili ispitani svim instrumentima procene, ispitanici kontrolne grupe su popunjavali samo socio-demografski upitnik, BDI i CTQ.

Svim kontrolama i pacijentima krv je vađena u laboratoriji Instituta za mentalno zdravlje ili u Institutu za medicinsku i kliničku biohemiju odmah posle potpisivanja informisanog pristanka. Krv su vadile medicinske sestre ustanove u kojoj su uzimani uzorci.

3.3. Određivanje koncentracije ispitivanih citokina u serumu

3.3.1. Prikupljanje uzoraka krvi i čuvanje

Na dan uzorkovanja krvi perifernom venepunkcijom učesnici su bili afebrilni, i tom prilikom nisu naveli postojanje značajnijeg aktuelnog distresa, što je proveravano intervjuom. Krv je uzimana između 8 i 9 sati ujutru, našte. Po ispitaniku je uzimano između 10 i 20 mililitara krvi. Puna krv je prikupljena u epruvete sa serum separatornim gelom, potom nakon 30 minuta centrifugirana (15 min, 3000 rpm). Uzorci seruma su alikvotirani i tokom nekoliko

narednih dana čuvani u Institutu za mentalno zdravlje u zamrzivaču na -25°C , a potom prenešeni na ledu u Institut za medicinsku i kliničku biohemiju gde bi do analize bili čuvani na -80°C .

3.3.2. Princip određivanje koncentracije ispitivanih citokina u serumu imunohemijskim komercijalnim enzimskim testovima (ELISA-a)

Enzimski imunotest (engl. Enzyme-linked immunosorbent assay - ELISA) je imunohemijska metoda u kojoj primarno antitelo specifično prepoznaje antigen od interesa, a zatim se za kompleks primarno antielo-antigen vezuje sekundarno antitelo za koje je vezan enzim. Nakon dodavanja supstrata (serum pacijenta koji sadrži antigen od interesa), dolazi do reakcije antitela kojim je obložena mikrotitar ploča i antigena iz uzorka. Po dodavanju sekundarnog antitela koje je obeleženo enzimom i njemu specifičnog supstrata, u enzimskoj reakciji sintetiše se obojeno jedinjenje, a intenzitet boje se određuje kolorimetrijski. Intenzitet očitane apsorbance je proporcionalan koncentraciji antigena od interesa a koncentracija jedinjenja u uzorcima se određuje na osnovu standardne krive (Crowther, 2009).

Oba ELISA seta (za IL-6 i TGF β) nabavljena su od proizvođača eBioscience i predstavljaju direktne sendvič ELIZE. Absorbanca se za oba seta očitava na 450 nm. Analize su urađene u pločama sa 96 bunara (mikrotitar ploča), u duplikatu. Za svaku mikrotitracionu ploču urađena je posebna standardna kriva.

Priprema uzorka seruma za analizu:

Za analizu koncentracije IL-6, serumi su korišćeni neposredno po odmrzavanju.

Za određivanje koncentracije TGF- β serumi su pre analize centrifugirani (4000 g, 20 minuta, $+4^{\circ}\text{C}$), kako bi se uklonili zaostali trombociti, što je provereno analizom na hematološkom brojaču. Serumi su nakon toga razblaženi 1:50 za dalju analizu (prema protokolu proizvođača).

Određivanje koncentracije IL-6 i TGF- β je urađeno ELISA metodom prema uputstvu proizvođača. Uzorci za koje su vrednosti očitanih apsorbanci izlazile izvan opsega najnižeg ili najvišeg standarda nisu uzeti u dalju analizu. Za određivanje koncentracije citokina korišćena je nelinarna regresiona analiza sa težinskim koeficijentima (5PL), primenom programskog paketa GraphPad Prism.

3.4. Statistička analiza

Za razlike u demografskim i kliničkim karakteristikama između grupa primenjena je analiza varijanse za kontinualne varijable i neparametrijski testovi (Kruskal-Wallis test i Hi kvadrat test) za kategorijalne varijable. T test nezavisnog uzorka je korišćen za obradu parametrijskih podataka (razlika u koncentracijama IL-6 i TGF- β između grupa).

Povezanost između imunoloških markera i CTQ skorova određivana je Pirsonovom bivariacionom korelacijom i linearnom regresijom. Fisher r-z transformacija je korišćena kako bi se utvrdilo postojanje značajnosti razlike između koeficijenata korelacije studijske i kontrolne grupe. Za statistički značajnu vrednost uzeto je $p \leq 0,05$.

Za statističku analizu korišćen je SPSS program (v.20.0 za Windows; SPSS Inc., Chicago, IL).

4. Rezultati

4.1. Kliničke i sociodemografske karakteristike

Završna analiza obuhvatila je 85 pacijenata i 71 kontrolnog ispitanika. Nije bilo statistički značajne razlike između ovih dveju grupa u pogledu pola, starosti, bračnog statusa i potomstva. Ispitanici kontrolne grupe, međutim, imali su statistički značajno viši nivo obrazovanja, češće su živeli u urbanoj sredini i bili značajno češće u radnom odnosu. Pacijenti su, takođe, imali statistički značajno viši hereditet psihijatrijskih poremećaja (35,7%) u poređenju sa kontrolnom grupom (11%) i skorove depresivnosti u odnosu na kontrole što su očekivani rezultati (Tabela 1). Prosečno vreme trajanja tegoba u grupi pacijenata iznosilo je 100,83 meseca (\pm SD 83,59) u rasponu od 6 meseci do 384 meseca. Prosečno vreme lečenja naših pacijenata iznosilo je 72,43 meseci (\pm SD 77,14) u rasponu od mesec dana do 384 meseci. Prosečan broj hospitalizacija u našem uzorku bio je $2,45 \pm 2,35$.

Tabela 1. Sociodemografske karakteristike ispitivanog uzorka

| | PACIJENTI | KONTROLE | p vrednost |
|---|-------------------|------------------|------------|
| Broj ispitanika [#] | 85 | 71 | / |
| Starost (godine) ¹ | 46,87 \pm 10,21 | 47,07 \pm 9,68 | 0,793 |
| Odnos polova muški/ženski ² | 19/66 | 14/57 | 0,752 |
| Bračni status (u braku) ³ | 63,5% | 77,3% | 0,247 |
| Potomstvo ³ | 79,1% | 80,3% | 0,862 |
| Život u urbanoj sredini ³ | 67,1% | 84,8% | 0,047* |
| Zaposlenje ³ | 58,8% | 92,4% | 0,0001 *** |
| Stepen stručne spreme ¹ | 3,17 \pm 0,88 | 4,59 \pm 1,17 | 0,0001 *** |
| BDI ¹ | 32,38 \pm 13,58 | 1,94 \pm 3,70 | 0,0001 *** |

¹Vrednosti prikazane kroz aritmetičku srednju vrednost \pm standardna devijacija; ²vrednosti prikazane kao apsolutni broj pacijenata; ³vrednosti prikazane kao procenat; BDI: Bekov upitnik depresivnosti; ***visoko statistički značajan nalaz

U kliničkom uzorku većina pacijenata imala je rekurentnu depresivnu epizodu (67,9%). Svaki treći pacijent imao je komorbiditet sa poremećajima iz grupe neurotskih, sa stresom povezanih ili somatoformnih poremećaja. Najveći broj osoba imao je komorbiditet sa generalizovanim anksioznim poremećajem (20 pacijenta), panični poremećaj imalo je 6 ispitanika a 4 ispitanika imala su socijalnu fobiju. Više od polovine pacijenata je, takođe, imalo komorbidno dijagnozu nekog od poremećaja ličnosti. Prema kriterijumima Hamiltonove skale depresivnosti 5 pacijenata imalo je blage simptome, 37 pacijenata umerene, dok su 43 pacijenta imali teške simptome. Procenjeno Hamiltonovom skalom anksioznosti 15 pacijenata imalo je blage simptome, 25 umerene a 45 pacijenata bilo je sa teškim simptomima. Ocenjeno Bekovim upitnikom depresivnosti, 7 pacijenata bilo je bez izraženih simptoma, 6 sa blagim, 18 sa umerenim i 53 pacijenta sa teškim simptomima. Srednje vrednosti Hamiltonove skale depresivnosti i anksioznosti kao i Bekovog upitnika depresivnosti u grupi pacijenata prikazane su u Tabeli 2.

Tabela 2. Kliničke karakteristike na uzorku pacijenata

| Ispitanici (grupa pacijenata) | |
|--|---------------|
| HAMD ¹ | 24,87 ± 5,96 |
| HAMA ¹ | 24,35 ± 7,23 |
| BDI ¹ | 32,77 ± 13,18 |
| Prva depresivna epizoda ² | 27 (32,1%) |
| Komorbiditet sa anksioznim poremećajima ² | 26 (30,6 %) |
| Komorbiditet poremećaja ličnosti ² | 50 (58,82%) |

¹Vrednosti prikazane kroz aritmetičku srednju vrednost ± standardna devijacija; ²vrednosti prikazane kao procenat, HAMD: Hamiltonova skala depresivnosti; HAMA: Hamiltonova skala anksioznosti; BDI: Bekov upitnik depresivnosti;

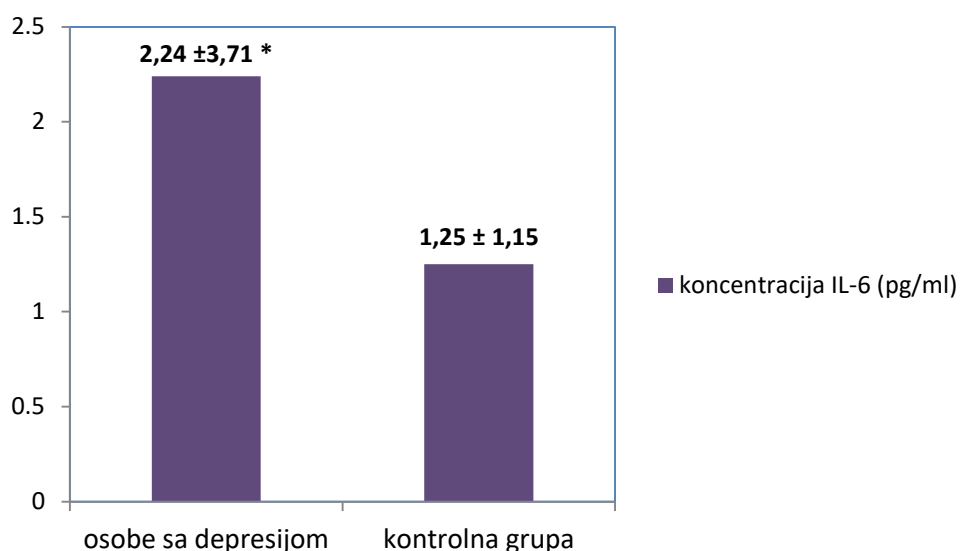
4.2. Analiza koncentracije citokina u serumu

4.2.1. Razlike između pacijenata i kontrolne grupe

Koncentracija IL-6 bila je statistički značajno veća kod pacijenata sa depresivnom epizodom u poređenju sa zdravim kontrolama ($p=0,046$). Kako je vrednost medijane za IL-6 u grupi pacijenata bila 1,07 pg/ml a kod zdravih kontrola 0,82 pg/ml, uzeli smo 1pg/ml kao arbitralnu medijanu za ceo uzorak. Rezultati pokazuju da je statistički značajno više pacijenata imalo koncentracije IL-6 veće od 1pg/ml (36/28), kao i da je statistički značajno više kontrola imalo koncentraciju IL-6 nižu od 1pg/ml (33/20), ($\chi^2=3,982$, $p=0,035$).

Nije bilo statistički značajne razlike u koncentraciji IL-6 između različitih sociodemografskih karakteristika pacijenata i kontrolne grupe: pola ($p=0,650$), bračnog statusa ($p=0,541$), dece ($p=0,919$), mesta prebivališta ($p=0,931$), radnog odnosa ($p=0,705$) i stepena stručne spreme ($p=0,371$).

Na grafikonu 1 prikazana je razlika između pacijenata i kontrolne grupe u koncentraciji IL-6 pri čemu se zapaža da je koncentracija IL-6 statistički značajno veća u serumu osoba sa depresijom u odnosu na zdrave kontrole.



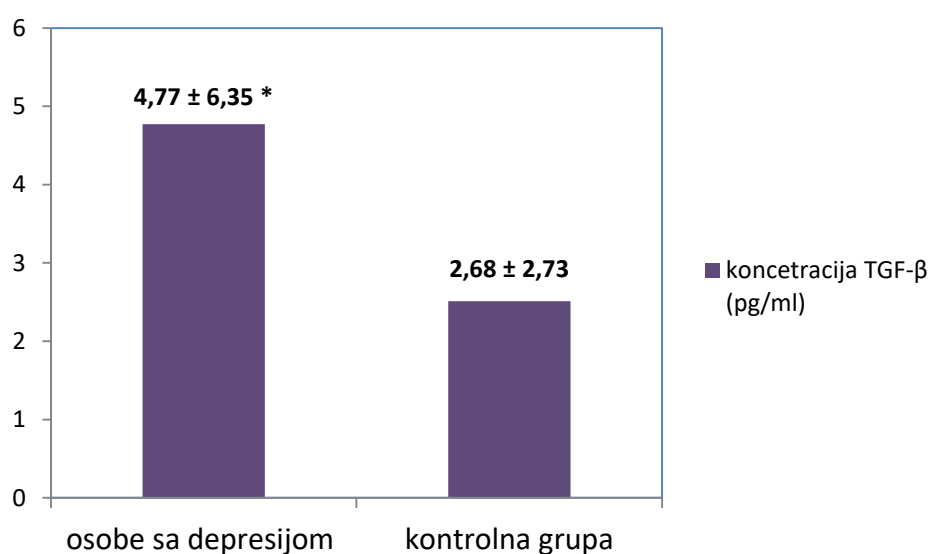
Grafikon 1. Razlika koncentracija IL-6 kod osoba sa depresijom i zdravih kontrola. Vrednosti su prikazane kao aritmetička srednja vrednost \pm standardna devijacija, $n=64$ (pacijenti) odnosno $n=55$ (kontrola), * $p < 0,05$

Koncentracija TGF- β bila je statistički značajno veća kod pacijenata sa depresivnom epizodom u poređenju sa zdravim kontrolama ($p=0,031$). Vrednost medijane za TGF- β u

grupi pacijenata bila je 2,79 pg/ml a kod zdravih kontrola 1,89 pg/ml. Kako medijane nisu bliskih vrednosti, nismo ponavljali proveru značajnosti kroz formiranje arbitrarne medijane.

Pored toga, nisu uočene ni razlike u koncentraciji TGF- β između različitih sociodemografskih karakteristika: pola ($p=0,260$), bračnog statusa ($p=0,779$), dece ($p=0,500$), mesta prebivališta ($p=0,890$), radnog odnosa ($p=0,934$) i stepena stručne spreme ($p=0,551$).

Grafički prikaz opisane razlike u koncentraciji TGF- β između pacijenata i kontrolne grupe dat je na grafikonu 2.).



Grafikon 2. Razlika koncentracija TGF- β kod osoba sa depresijom i zdravih kontrola, Vrednosti su prikazane kao aritmetička srednja vrednost \pm standardna devijacija, $n=55$ (pacijenti) odnosno $n=45$ (kontrola), * $p < 0.05$

4.2.2. Razlike koncentracije IL-6 i TGF- β u odnosu na kliničke karakteristike pacijenata

U grupi pacijenata nismo našli statističku značajnost između serumskih nivoa IL-6 i njihovih različitih kliničkih karakteristika. U našem uzorku nije bilo statistički značajne razlike između koncentracija IL-6 kod osoba sa i bez poremećaja ličnosti ($p=0,195$), kao ni kod osoba sa i bez komorbidieta sa anksioznim poremećajima ($p=0,994$). Razlika nije bila statistički značajna ni u pogledu koncentracija IL-6 kod osoba sa prvom epizodom u odnosu na one koji su u momentu merenja imali rekurentnu depresivnu epizodu ($p=0,431$).

Testirali smo i razliku između koncentracija IL-6 i težine simptoma procenjenih Hamiltonovom skalom depresivnosti između grupa pacijenata sa blagom, umerenom i teškom depresivnošću, i takođe nismo našli značajnu razliku između grupa ($p=0,527$). Statistička značajnost nije uočena ni između grupa sa blagom, umerenom i teškom anksioznošću prema kriterijumima Hamiltonove skale anksioznosti u pogledu koncentracija IL-6 ($p=0,780$). Razlike u nivoima IL-6 nisu bile statistički značajne ni između četiri grupe težine simptoma merene Bekovim upitnikom depresivnosti ($p=0,869$). Detaljne vrednosti koncentracija IL-6 u navedenim grupama i u pogledu opisanih kliničkih karakteristika prikazana je u Tabeli 3.

Tabela 3. Razlike između koncentracije interleukina 6 i različitih kliničkih karakteristika u grupi pacijenata

| Pacijenti | | N | IL6 (pg/ml) | p vrednost |
|---|-------|----|-----------------|------------|
| Hamiltonova skala depresivnosti | <17 | 4 | $0,9 \pm 0,42$ | 0,527 |
| | 17-23 | 23 | $2,01 \pm 2,06$ | |
| | >24 | 37 | $2,54 \pm 4,59$ | |
| Hamiltonova skala anksioznosti | <17 | 10 | $1,37 \pm 1,08$ | 0,780 |
| | 17-24 | 19 | $3,16 \pm 5,82$ | |
| | >25 | 35 | $2,01 \pm 2,54$ | |
| Bekov upitnik depresivnosti | <13 | 3 | $3,77 \pm 5,33$ | 0,869 |
| | 14-19 | 8 | $1,28 \pm 1,09$ | |
| | 20-28 | 14 | $3,50 \pm 6,45$ | |
| Prva depresivna epizoda | >29 | 38 | $1,09 \pm 2,42$ | 0,431 |
| | da | 21 | $2,96 \pm 5,61$ | |
| | ne | 43 | $1,92 \pm 2,30$ | |
| Komorbiditet sa poremećajem ličnosti | da | 36 | $1,87 \pm 2,63$ | 0,195 |
| | ne | 28 | $3,54 \pm 5,96$ | |
| Komorbiditet sa anksioznim poremećajima | da | 25 | $1,62 \pm 1,23$ | 0,994 |
| | ne | 39 | $2,65 \pm 4,62$ | |

Testirana je i značajnost razlike i između istih kliničkih karakteristika i serumskog nivoa TGF- β , i nije dobijena i statistička značajnost ni u jednoj ispitanoj varijabli. U grupi depresivnih pacijenata nije bilo statističke značajnosti u nivoima TGF- β zavisno od prisustva komorbiditeta sa poremećajima ličnosti ($p=0,894$), sa anksioznim poremećajima ($p=0,278$) ni zavisnosti da li je u pitanju prva ili rekurentna depresivna epizoda ($p=0,067$). Serumске koncentracije TGF- β nisu bile različite zavisno od stepena težine simptoma kada su merene Hamiltonovom skalom depresivnosti ($p=0,848$), Hamiltonovom skalom anksioznosti ($p=0,588$) a ni od težine depresivnosti merene Bekovim upitnikom depresivnosti ($p=0,760$).

Koncentracije TGF- β u navedenim grupama i u pogledu opisanih kliničkih karakteristika prikazana je u Tabeli 4.

Tabela 4. Razlike između koncentracije TGF- β i različitih kliničkih karakteristika u grupi pacijenata

| Pacijenti | | N | TGF- β (pg/ml) | P vrednost |
|---|-------|----|-------------------------|---------------|
| Hamiltonova skala depresivnosti | <17 | 4 | 4,26 \pm 2,82 | 0,848 |
| | 17-23 | 26 | 4,32 \pm 7,27 | |
| | >24 | 25 | 5,31 \pm 5,83 | |
| Hamiltonova skala anksioznosti | <17 | 12 | 3,39 \pm 2,73 | 0,588 |
| | 17-24 | 18 | 4,46 \pm 5,49 | |
| | >25 | 25 | 5,64 \pm 8,00 | |
| Bekov upitnik depresivnosti | <13 | 5 | 2,03 \pm 0,98 | 0,760 |
| | 14-19 | 5 | 6,19 \pm 7,99 | |
| | 20-28 | 10 | 4,73 \pm 4,31 | |
| Prva depresivna epizoda | >29 | 35 | 5,07 \pm 7,15 | 0,067 |
| | da | 18 | 2,52 \pm 3,42 | |
| | ne | 37 | 5,93 \pm 7,24 | |
| Komorbiditet sa poremećajem ličnosti | da | 36 | 5,20 \pm 7,83 | 0,894 |
| | ne | 19 | 3,47 \pm 4,72 | |
| Komorbiditet sa anksioznim poremećajima | da | 13 | 6,45 \pm 10,44 | 0,278 |
| | ne | 42 | 4,24 \pm 4,46 | |

Vrednosti su prikazane kao aritmetička srednja vrednost \pm standardna devijacija, * $p < 0.05$;

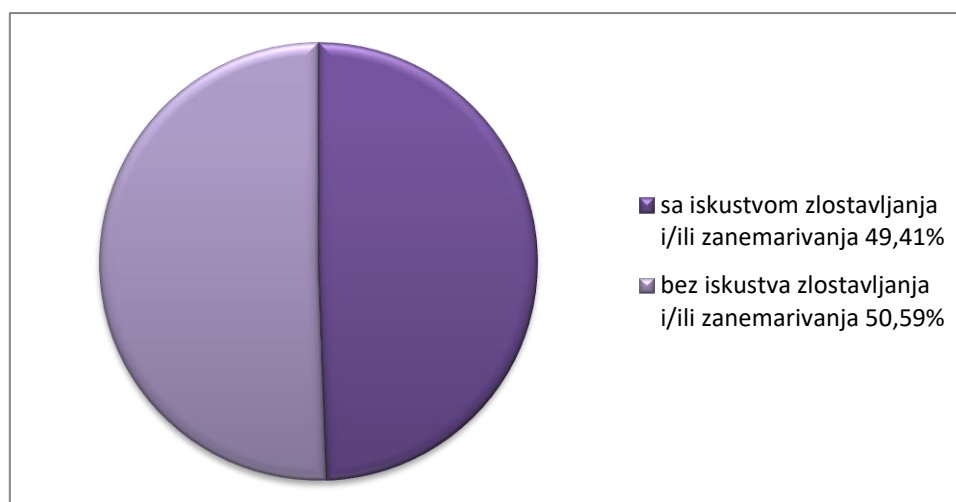
4.3. Povezanosti koncentracije citokina i zlostavljanja i/ili zanemarivanja u detinjstvu

4.3.1. Analiza zlostavljanja i/ili zanemarivanja u uzorku

U uzorku pacijenata koji je obuhvaćen ovim istraživanjem prema upitniku o postojanju zlostavljanja u detinjstvu 42 pacijenta su imale neku formu umerenog do teškog zlostavljanja i/ili zanemarivanja u detinjstvu (49,41%). Učestalosti zlostavljanja i/ili zanemarivanja u detinjstvu u uzorku pacijenata je grafički prikazana na grafikonu 3.

Posmatrano prema subskalama, 24 pacijenta su ispunila kriterijume za postojanje emocionalnog zanemarivanja, odnosno 28,23% ispitanika. Potom je sa visokom učestalošću iste kriterijume ispunilo 20 osoba kada je u pitanju emocionalno zlostavljanje (23,53%) i 20 osoba za postojanje fizičkog zanemarivanja u detinjstvu (23,53%). Fizičko zlostavljanje u detinjstvu bilo je prisutno kod 19 ispitanika (22,35%) i sa istom učestalošću i seksualno zlostavljanje: 19 ispitanika odnosno 22,35% kliničkog uzorka.

U kontrolnom uzorku ni kod jednog ispitanika obradom podataka upitnika o postojanju zlostavljanja u detinjstvu nisu registrovani kriterijumi umerene do teške forme niti jednog oblika zlostavljanja kao ni zanemarivanja u detinjstvu.



Grafikon 3. Prikaz učestalosti zlostavljanja i/ili zanemarivanja u detinjstvu u uzorku pacijenata

Očekivano, ukupni skorovi CTQ upitnika kao i svih 5 podskala zlostavljanja odnosno zanemarivanja bili su statistički značajno viši u grupi pacijenata i ovi podaci su tabelarno detaljnije prikazani u Tabeli 5.

Tabela 5. Razlike CTQ skorova između kontrolne grupe i grupe pacijenata

| | Pacijenti | Kontrole | p vrednost |
|---------------------------|------------------|-----------------|-------------------|
| | CTQ skor | CTQ skor | |
| Emocionalno zlostavljanje | 9,39 ± 5,68 | 5,26 ± 0,81 | 0,0001 |
| Fizičko zlostavljanje | 7,59 ± 4,48 | 5,17 ± 0,75 | 0,0005 |
| Seksualno zlostavljanje | 6,64 ± 3,60 | 5,00 ± 0,00 | 0,0028 |
| Emocionalno zanemarivanje | 11,71 ± 6,03 | 6,48 ± 2,35 | 0,0001 |
| Fizičko zanemarivanje | 8,15 ± 3,61 | 5,34 ± 0,94 | 0,0001 |
| CTQ zbirni skor | 39,76 ± 19,88 | 27,68 ± 6,07 | 0,0001 |

Vrednosti su prikazane kroz aritmetičku srednju vrednost ± standardna devijacija.

4.3.2. Razlike između kliničkih karakteristika kod pacijenata sa iskustvom zlostavljanja odnosno zanemarivanja

U pogledu sociodemografskih karakteristika nije bilo statistički značaje razlike između pacijenata sa i bez iskustva zlostavljanja u detinjstvu u odnosu na godine života ($p=0,066$), pol ($0,995$), bračni status ($p=0,744$), decu ($p=0,066$), mesto prebivališta ($p=0,925$), radni odnos ($p=0,669$) i stepen stručne sprema ($p=0,553$).

Takođe, nije bilo statistički značajne razlike između grupe pacijenata sa i bez iskustva zlostavljanja odnosno zanemarivanja u detinjstvu u težini simptoma procenjenih Hamiltonovom skalom depresivnosti ($p=0,915$), Hamiltonovom skalom anksioznosti ($p=0,550$) i Bekovim upitnikom depresivnosti ($p=0,855$). Razlika nije bila statistički značajna ni u pogledu osoba sa prvom u odnosu na one koji su u momentu testiranja imali rekurentnu depresivnu epizodu ($p=0,882$), kao ni između osoba sa i bez komorbiditeta anksioznih poremećaja ($p=0,942$). Osobe koje su bile zlostavljane odnosno zanemarivane u detinjstvu statistički su značajno češće imale komorbiditet sa poremećajima ličnosti ($p=0,05$). Razlika u kliničkim karakteristikama u pogledu iskustva zlostavljanja u detinjstvu prikazana je u Tabeli 6.

Tabela 6. Razlike između kliničkih karakteristika kod pacijenata sa ili bez iskustva zlostavljanja i/ili zanemarivanja u detinjstvu

| Zlostavljanje u detinjstvu | Da | Ne | P vrednost |
|--|---------------|--------------|------------|
| Hamiltonova skala depresivnosti ¹ | 24,78 ± 6,79 | 24,93 ± 5,08 | 0,915 |
| Hamiltonova skala anksioznosti ¹ | 24,83 ± 7,24 | 23,87 ± 7,26 | 0,550 |
| Bekov upitnik depresivnosti ¹ | 33,31 ± 13,09 | 32,78 ± 13,1 | 0,855 |
| Prva depresivna epizoda (da/ne) ² | 13/30 | 14/27 | 0,882 |
| Komorbiditet sa poremećem ličnosti (da/ne) ² | 32/11 | 19/23 | 0,05* |
| Komorbiditet sa anksioznim poremećajima (da/ne) ² | 13/30 | 14/28 | 0,942 |

¹Vrednosti prikazane kroz aritmetičku srednju vrednost ± standardna devijacija; ²vrednosti prikazane kao apsolutni broj, *-p<0.05

4.3.3. Rezultati korelacije zlostavljanja sa koncentracijom citokina

Ukupni skorovi CTQ upitnika su statistički značajno korelirali sa koncentracijom IL-6 u celom uzorku ($r=0,381$, $p<0,01$). Koristeći Fišerovu r u z transformaciju, značajna razlika je pokazana u koeficijentima korelacije između grupe pacijenata i zdravih kontrola ($Z=3,06$, $p<0,01$).

U uzorku pacijenata je ukupan CTQ skor statistički značajno korelirao sa koncentracijom IL-6 u serumu ($p=0,002$). Analizirajući skorove subskala, fizičko i emocionalno zlostavljanje kao i fizičko zanemarivanje su, takođe, značajno korelirali sa serumskim nivoom IL-6. Osobe koje su bile fizički zlostavljane ($p=0,01$), fizički zanemarivane ($p=0,009$) i emocionalno zlostavljane ($p=0,002$) imale su više koncentracije IL-6. Seksualno zlostavljanje ($p=0,323$) i emocionalno zanemarivanje ($p=0,211$) nisu pokazali statistički značajnu korelaciju sa koncentracijom IL-6.

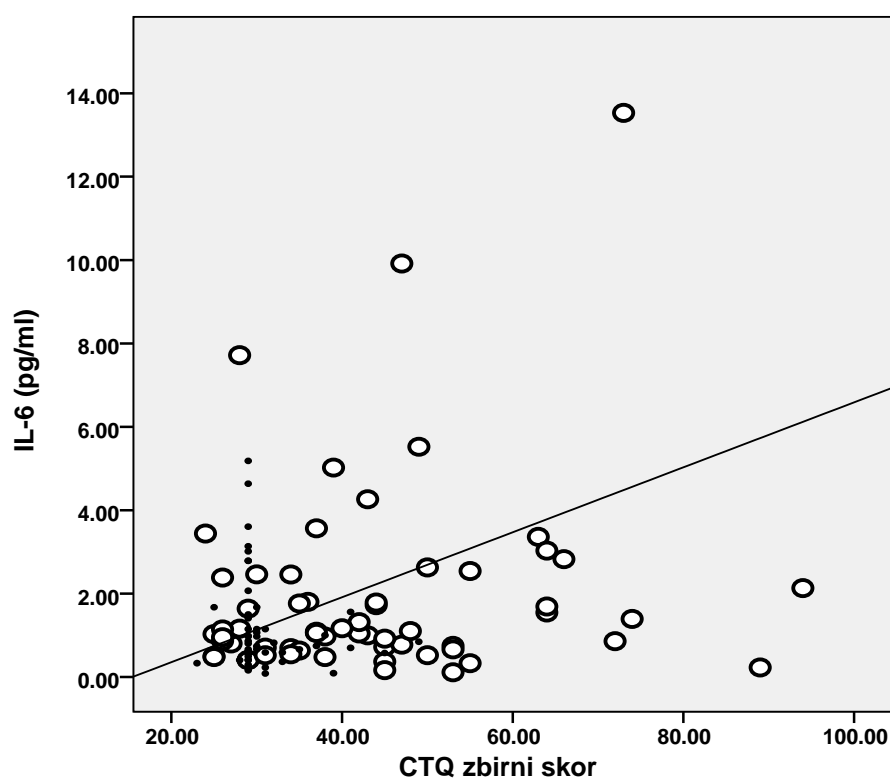
Nije bilo korelacije između ukupnog skora CTQ upitnika, niti između subskala i koncentracije IL-6 u kontrolnoj grupi. Srednje vrednosti sa standardnim devijacijama CTQ skorova i Pirsonov koeficijena korelacije za koncentraciju IL-6 prema subskalama u kontrolnoj i grupu pacijenata prikazani su u tabeli 7. Značajne povezanost između koncentracija IL-6 i

CTQ skorova sa regresionom krivom su prikazane na grafikonima 4-7 (na grafikonima su prikazane pojedinačne vrednosti koncentracija IL-6 svih ispitanika iz obe grupe).

Tabela 7. Korelacija između koncentracija IL-6 i CTQ skorova kod kontrolne i grupe pacijenata

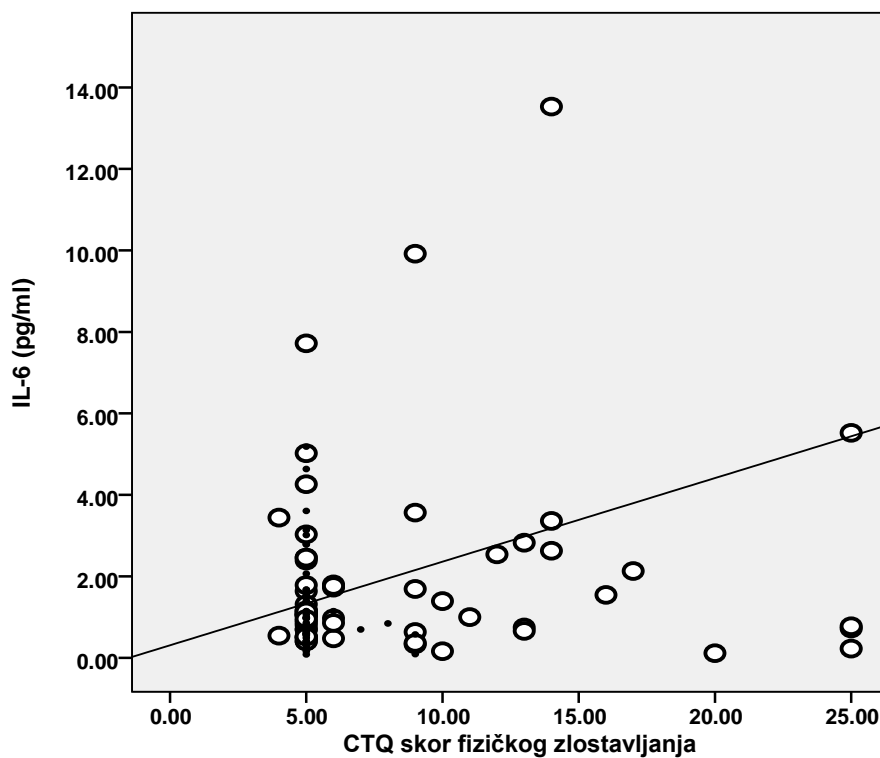
| | Pacijenti | | Kontrole | |
|--|---------------|----------|--------------|--------|
| | CTQ skor | r | CTQ skor | r |
| Emocionalno zlostavljanje ¹ | 8,86 ± 4,88 | 0,382*** | 5,65 ± 1,57 | -0,151 |
| Fizičko zlostavljanje ¹ | 8,26 ± 5,57 | 0,320*** | 5,28 ± 0,94 | -0,176 |
| Seksualno zlostavljanje ¹ | 6,38 ± 3,51 | 0,130 | 5,00 ± 0,00 | / |
| Emocionalno zanemarivanje | 11,37 ± 5,21 | 1,160 | 9,79 ± 2,67 | -0,97 |
| Fizičko zanemarivanje ¹ | 8,11 ± 3,52 | 0,323*** | 5,44 ± 1,63 | -0,122 |
| CTQ zbirni skor ¹ | 42,98 ± 15,98 | 0,379*** | 31,18 ± 4,80 | -0,180 |

¹ Vrednosti prikazane kroz aritmetičku srednju vrednost ± standardna devijacija; r- Pirsonov koeficijent korelacije; ***-p<0.01

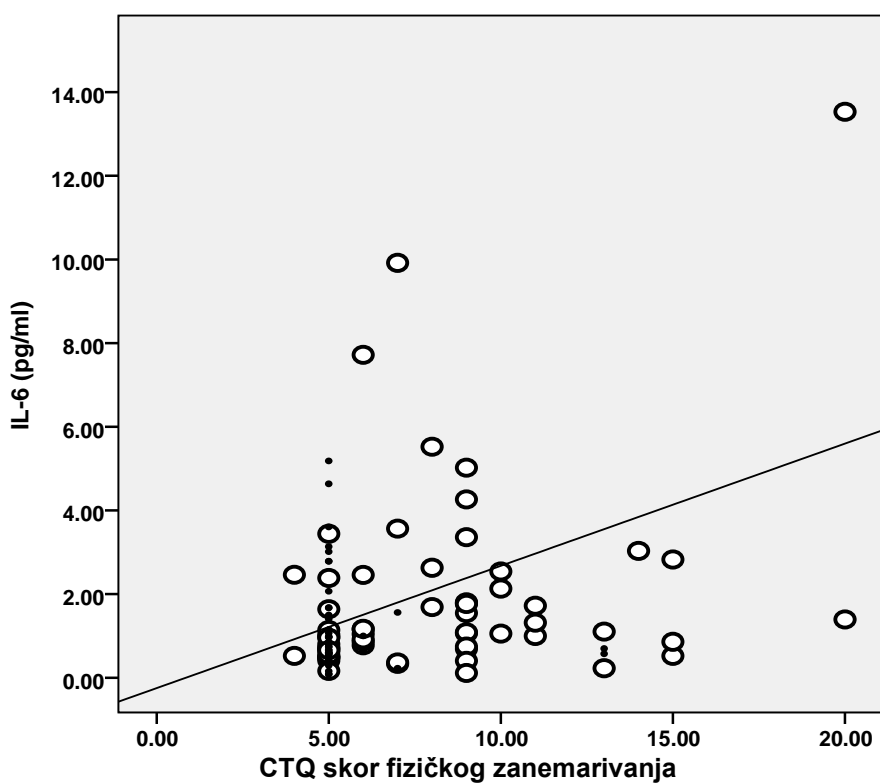


Grafikon 4. Povezanost između koncentracija IL-6 i zbirnih skorova CTQ skale

○- grupa pacijenata; ●- kontrolna grupa; R²-0,145

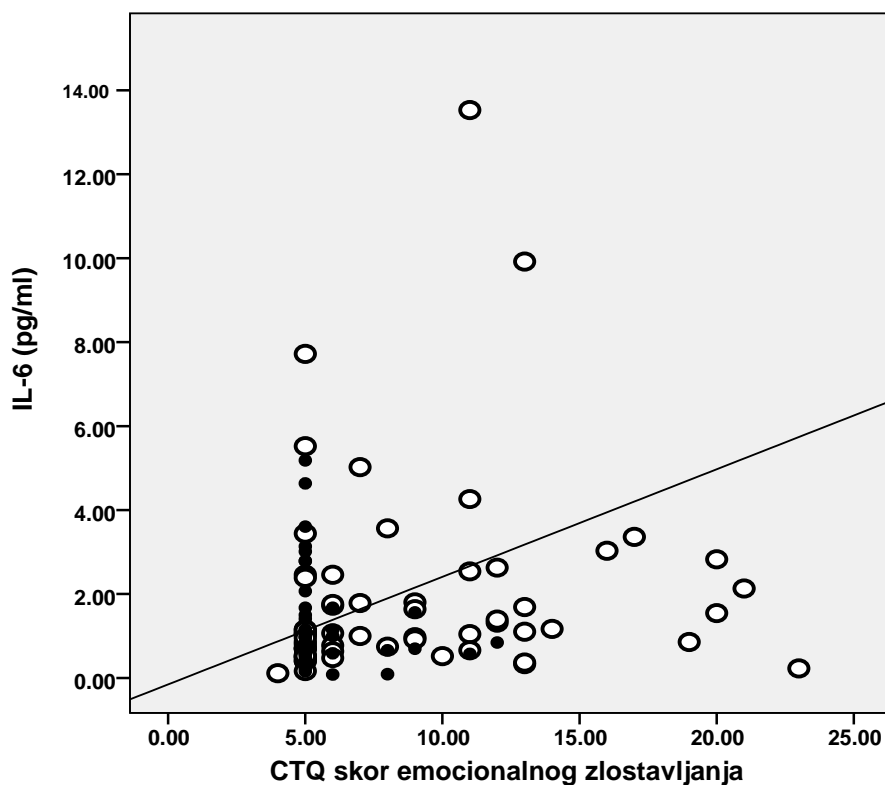


Grafikon 5. Povezanost između koncentracija IL-6 i CTQ skora subskale fizičkog zlostavljanja; ○- grupa pacijenata; •- kontrolna grupa; $R^2=0,114$



Grafikon 6. Povezanost između koncentracija IL-6 i CTQ skora subskale fizičkog zanemarivanja

○- grupa pacijenata; •- kontrolna grupa; $R^2=0,103$



Grafikon 7. Povezanost između koncentracija IL-6 i CTQ skora subskale emocionalnog zlostavljanja

○- grupa pacijenata; •- kontrolna grupa; $R^2=0,146$

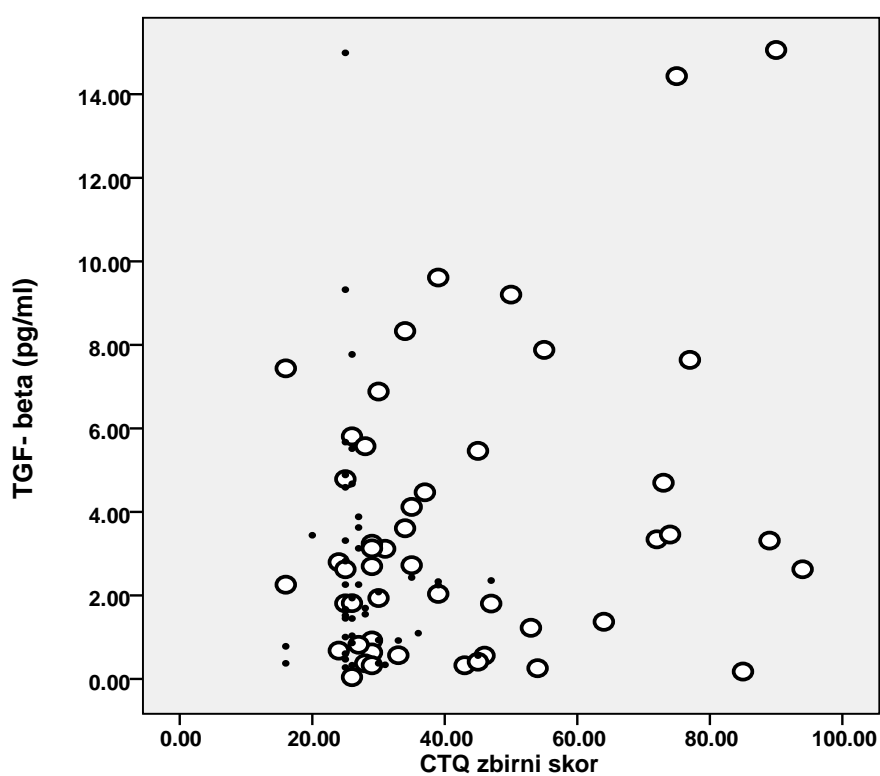
Ukupni skorovi CTQ upitnika su statistički značajno korelirali sa koncentracijom TGF- β u celom uzorku ($r=0,279$, $p=0,06$). U uzorku pacijenata ukupan CTQ skor nije statistički korelirao sa koncentracijom TGF- β u serumu ($p=0,093$). Pored toga, nismo dobili značajnu korelaciju ni u jednoj CTQ subskali sa koncentracijom TGF- β kod pacijenata, iako smo za emocionalno i fizičko zanemarivanje dobili pozitivan trend korelacije ($p=0,073$ i $p=0,071$).

Nije uočena korelacija ni između ukupnog CTQ skora, kao ni između subskala i koncentracije TGF- β u kontrolnoj grupi. Srednje vrednosti sa standardnim devijacijama CTQ skorova i Pirsonov koeficijena korelacije za koncentraciju TGF- β prema subskalama u kontrolnoj i grupu pacijenata prikazani su u tabeli 8. Odnos između koncentracija TGF- β i zbirnog CTQ skora u celom uzorku prikazan je grafikonom 8 (na grafikonu su prikazane pojedinačne vrednosti koncentracija TGF- β svih ispitanika iz obe grupe).

Tabela 8. Korelacija između koncentracija TGF- β i CTQ skorova kod kontrolne i grupe pacijenata

| | Pacijenti | | Kontrole | |
|--|---------------|--------|--------------|--------|
| | CTQ skor | r | CTQ skor | R |
| Emocionalno zlostavljanje ¹ | 9,82 ± 6,05 | 0,218 | 5,26 ± 0,80 | -0,100 |
| Fizičko zlostavljanje ¹ | 8,03 ± 4,90 | 0,087 | 5,17 ± 0,74 | -0,92 |
| Seksualno zlostavljanje ¹ | 7,14 ± 4,11 | -0,039 | 5,00 ± 0,00 | / |
| Emocionalno zanemarivanje | 12,00 ± 6,61 | 0,251 | 6,45 ± 2,33 | -0,272 |
| Fizičko zanemarivanje ¹ | 8,42 ± 3,81 | 0,252 | 5,33 ± 0,93 | -0,135 |
| CTQ zbirni skor ¹ | 43,00 ± 20,68 | 0,236 | 27,62 ± 6,02 | -0,126 |

¹Vrednosti prikazane kroz aritmetičku srednju vrednost ± standardna devijacija; r- Pirsonov koeficijent korelacije

**Grafikon 8. Odnos između koncentracija TGF- β i CTQ zbirnog skora**

○- grupa pacijenata; •- kontrolna grupa;

5. Diskusija

Rezultati našeg istraživanja svrstani su u 3 kategorije:

Najpre smo analizirali sociodemografske i kliničke karakteristike uzorka (poglavlje 5.1.) odraslih pacijenata sa depresivnim poremećajem lečenih u hospitalnim ili uslovima parcijalne hospitalizacije Instituta za mentalno zdravlje u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika.

Potom smo sagledavali da li postoji razlika između kontrolne grupe i grupe pacijenata, kao i da li postoji razlika odnosno povezanost između različitih kliničkih karakteristika naših pacijenata i interleukina 6 kao predstavnika proinflamatornih citokina, odnosno TGF- β kao predstavnika antiinflamatornih i regulatornih citokina (poglavlje 5.2.).

Konačno smo detaljno analizirali podatke vezane za iskustvo zlostavljanja odnosno zanemarivanja u detinjstvu na uzorku naših ispitanika i njihovu povezanost sa interleukinom 6 i faktorom transformacije rasta beta (poglavlje 5.3.).

Kako depresivni poremećaj obuhvata raznovrsne simptome smatrali smo da je važno detaljno pristupiti analizi svih važnijih sociodemografskih i kliničkih karakteristika kako bi se napravila potencijalna distinkcija unutar ove heterogene grupe. Pored toga, iako inflamatorna hipoteza o poremećajima raspoloženja postoji već dve decenije (Maes et al, 1993), još uvek nije u potpunosti jasno koje su karakteristike pacijenata sa depresijom (socio-demografske, kliničke, biološke itd.) koji imaju povišene koncentracije proinflamatornih markera u serumu, odnosno koja je uloga antiinflamatornih i regulatornih citokina (čiji je jedan od predstavnika faktor transformacije rasta beta) u patogenezi depresije. Konačno, poznato je da kod osoba koje su imale iskustvo zlostavljanja u detinjstvu često dolazi do razvoja depresivnog poremećaja u odraslom dobu (De Venter M et al, 2013), ali mehanizam koji je u osnovi veće podložnosti ovih osoba kasnijoj pojavi depresivnog poremećaja još uvek nedovoljno razjašnjen.

Analiza je obuhvatila 85 pacijenata i 71 kontrolnog ispitanika pri čemu između kontrolne grupe i grupe pacijenata nije bilo statistički značajne razlike u pogledu pola, starosti, bračnog statusa i potomstva. Međutim, kontrolna grupa imala je statistički značajno viši nivo obrazovanja, bila značajno češće u radnom odnosu i češće živela u urbanoj sredini. Viši obrazovni nivo i radni odnos smatraju se protektivnim faktorima u odnosu na rizik za razvoj mentalnih poremećaja (Mościcki & Umhau, 2019) dok se život u urbanoj sredini povezuje sa faktorom rizika za razvoj depresije. Meta-analiza iz 2010. koja je analizirala 20

istraživanja u evropskim zemljama od 1980 do 2010. godine pokazala je da je depresija prisutna sa značajno većom prevalencom u urbanim sredinama (Peen et al, 2010; Lecic-Tosevski, 2019). Razvoju depresije u urbanoj sredini doprinose različiti fizički i socijalni faktori: aero zagađenje, buka, manjak zelenih površina, manjak stambenog prostora, prenaseljenost, socijalna izolacija, faktori u vezi sa socijalnim stresom (Rautio et al, 2017). Iako u našem istraživanju nismo imali ujednačenost između kontrolne i grupe pacijenata po pitanju mesta življenja, ovakav nalaz ide u prilog našem istraživanju kako bi se umanjio potencijalni uticaj kako aero zagađenja tako i drugih urbanih faktora koji direktnom aktivacijom intarcelularnog proinflatornog signalnog puta mogu dovesti do porasta IL-6 (Olvera Alvarez et al, 2018).

Pacijenti su, takođe, imali statistički značajno viši hereditet psihijatrijskih poremećaja (35,7%) u poređenju sa kontrolnom grupom (11%). Ovakav rezultat se može smatrati očekivanim, jer je pokazano da osobe sa depresijom značajno češće imaju rođake obolele od depresije i drugih mentalnih poremećaja, shodno zajedničkim sredinskim i genetskim faktorima koji tome doprinose (Lamers et al, 2016).

U našem uzorku pacijenata ženski pol bio je zastupljen sa 77.6%, što je u saglasnosti sa podacima iz publikacija da je depresija 1,5 do 2 puta češća kod žena (Waraich et al, 2004). Ovaj podatak je važan i zbog povezanosti pituitarno-gonadne osovine kod žena sa koncentracijama citokina. Poznato je da tokom menstrualnog ciklusa dolazi do promene nivoa citokina u cirkulaciji kod zdravih žena, sa najvećim povećanjem IL-6, tokom lutelane faze ciklusa (O'Brien et al, 2007). Kasnije tokom života, kod post-menopauzalnih žena bazalni nivo IL-6 je viši, kao i viši stresni odgovor na IL-6 u odnosu na muškarce iste dobi (Endrighi et al, 2016). Takođe, pored IL-6, i koncentracije drugih citokina su podložne promenama zavisno od faze menstrualnog ciklusa (IL-4, TNF- α) (O'Brien et al, 2007).

U našem kliničkom uzorku većina pacijenata imala je rekurentnu depresivnu epizodu (67,9%) sa prosečnim trajanjem tegoba oko 100 meseci i prosečnim brojem hospitalizacija 2,45, što je u skladu sa nalazima iz literature da je depresija u dve trećine slučajeva rekurentna (Kennedy et al, 2004).

Kako se preklapanje između poremećaja iz grupe anksioznih i depresije javlja između 10 i 50% (Gorman, 1996), i kako je poznato da postoji veliko preklapanje i u patogenezi ovih poremećaja (Canu et al, 2015) u našem istraživanju uključili smo posmatranje ovog komorbiditeta kako bismo istražili potencijalnu povezanost sa proinflatornih i antiinflatornih citokina u cirkulaciji. Svaki treći pacijent imao je komorbiditet sa

poremećajima iz grupe neurotskih, sa stresom povezanih ili somatoformnih poremećaja, a najveći broj ispitanika imao je komorbiditet sa generalizovanim anksioznim poremećajem. O preklapanju ova dva psihopatološka entiteta govore i visoki skorovi Hamiltonove skale anksioznosti koji smo dobili kod depresivnih pacijenata.

Neurobiološka istraživanja ukazuju na endofenotipsko i genetsko preklapanje između poremećaja I i II osovine (Goodman et al, 2010), kao i da komorbiditet prelazi 50% (Farabaugh et al, 2004). U našem uzorku više od polovine pacijenata (58.2%) ispoljilo je preklapanje između depresije i poremećaja ličnosti.

Procenjeno Hamiltonovom skalom depresivnosti srednje vrednosti ukupnog skora ukazuju da je većina naših pacijenata u momentu ispitivanja imala tešku depresivnu epizodu, što je potvrdio i Bekov upitnik depresivnosti. Bekov upitnik smo uveli i kako bi se procena stručnog ispitivača ujednačila sa samoprocenom pacijenta što naši rezultati i jesu potvrdili.

Jedan od osnovnih ciljeva ovog istraživanja je bio da ispitamo razlike između koncentracija IL-6 i TGF- β kod pacijenata u odnosu na zdrave kontrole.

Naši rezultati potvrdili su nalaze prethodnih istraživanja koji su ukazali da se kod osoba sa depresijom uočava viša koncentracija IL-6 u serumu (Zhang et al, 2016; Money et al, 2016). Iako su pojedina istraživanja pokazala suprotne rezultate (Zou et al, 2018), tri meta-analize novijeg datuma koje su ispitivale koncentracije citokina u serumu kod osoba sa velikom depresivnom epizodom su takođe potvrdile da su kod depresivnih pacijenata koncentracije IL-6 značajno više nego kod kontrolnih ispitanika (Dowlati et al, 2010; Haapakoski et al, 2015; Köhler et al, 2017). U ovim istraživanjima je obuhvaćen veliki broj studija. Tako je meta-analiza autora Haapakoski i saradnika (Haapakoski et al, 2015) obuhvatila rezultate istraživanja 31 rada, Dowlati i grupa autora su analizirali 16 radova i najnovija meta-analiza Köhler i saradnika je uključila 42 studije (1587 pacijenata i 1183 kontrola). Iz svega navedenog može se zaključiti da se IL-6 izdvaja kao jedan od najpouzdanijih biomarkera inflamacije kod pacijenata sa depresijom. Rezultati su u saglasnosti i sa prekliničkim istraživanjima na animalnim modelima, koja povezuju povišene nivoe IL-6 u cirkulaciji sa depresivnim ponašanjem (Sukoff Rizzo et al, 2012), kao i sa analizama značajno povišene imuno reaktivnosti kortikalnog IL-6 u patohistološkoj analizi kod žrtava suicida (Schivone et al, 2016). Potvrđeno je i da je polimorfizam gena povezanih sa sintezom IL-6, njegovog receptora, kao i drugih molekula uključenih u prenos signala posredovanim IL-6 takođe povezan sa depresijom (Jansen et al, 2016).

Rezultati ovog istraživanja su pokazali da su u kliničkom uzorku nivoi TGF- β u serumu bili značajno viši u poređenju sa kontrolnom grupom. Ovakav nalaz je u saglasnosti i sa istraživanjima drugih autora koja su pokazala značajan porast koncentracije TGF- β u serumu pacijenata sa depresijom u poređenju sa zdravim kontrolama (Davami et al, 2016; Lee & Kim, 2010; Kim et al, 2008; Lu et al, 2013; O'Donovan et al, 2013). Istraživanje Kondo-a i grupe saradnika pokazalo je i porast koncentracije TGF- β u mleku depresivnih majki koje doje (Kondo et al, 2011). Međutim, druga istraživanja pokazala su niže nivoe TGF- β kod pacijenata sa velikom depresivnom epizodom u poređenju sa zdravim ispitanicima u kontrolnoj grupi pre početka tretmana psihofarmacima, nakon čega je već nakon nekoliko nedelja od početka uzimanja antidepresiva pokazan značajan porast koncentracije TGF- β (Musli et al, 2011; Sutcgil et al, 2007; Myint et al, 2005). Nasuprot tome, istraživanje Kim-a i saradnika pokazalo je obrnut nalaz: inicijalno pre početka tretmana pokazane su više vrednosti koncentracije TGF- β , dok je nakon uvođenja terapije antidepresivima uočen pad koncentracije TGF- β kod depresivnih pacijenata (Kim et al, 2007). Sva navedena istraživanja su obuhvatila manji broj ispitanika (do 50), osim istraživanja Lee i Kim-a (Lee & Kim, 2010) koji su ispitali preko 100 pacijenata i našli povišene vrednosti koncentracije TGF- β u serumu u populaciji pacijenata. Svim našim pacijentima psihofaramci su uvedeni još u ambulantnim uslovima, tako da su ih u momentu uzorkovanja seruma uzimali bar 7 dana, a većina i duže (shodno postojanju rekurentnog depresivnog poremećaja u uzorku). U daljem istraživanju je potrebno detaljnije ispitivanje koncentracije TGF- β pre početka terapije (engl. "drug naive" pacijenata).

Postoji nekoliko mogućih objašnjenja za povišene vrednosti TGF- β nivoa kod depresivnih pacijenata. Poznato je da je depresija povezana sa povišenom aktivnošću HPA osovine i hiperkortizolemijom (Lang & Borgwardt, 2013), a pokazano je da glukokortikoidi pojačavaju sintezu TGF- β u humanim T limfocitima (Batuman et al, 1995). Na animalnim modelima je takođe pokazano da u uslovima hroničnog izlaganja stresu (koja dovode do hiperkortizolemije), raste nivo TGF- β (Guo et al, 2014). Osim toga prenos signala preko kompleksa TGF- β 1- receptor (SMAD signalni put) je snižen u uslovima visokih koncentracija kortizola što, takođe, negativno utiče i na neurogenezu (Anacker et al, 2013). Pored toga, moguće je da aktivacija neuro-imunoloških regulatornih mehanizama ima za posledicu povećanje koncentracije TGF- β kako bi indukovali njegovu neuroprotektivnu ulogu koja se ogleda u smanjenju ekscito-toksične nervne nekroze i anti-apoptotske uloge. Neuroprotektivna uloga TGF- β je prisutna u brojnim akutnim i hroničnim poremećajima

mozga (Vivien & Ali, 2006), i mogla bi biti reparativni mehanizam koji popravlja narušenu neuroplastičnost u depresiji. U prilog tome su i rezultati istraživanja na animalnom modelu da nizak nivo TGF- β u hipokampusu korelira sa smanjenom neurogenezom (Graciarena et al, 2010) kao i da TGF- β pojačava ekspresiju BDNF, a samim tim i neuroprotektivne uloge BDNF-a u depresiji (Sometani et al, 2001). Bilo bi zanimljivo odrediti koncentracije TGF- β i po završenom tretmanu, kako bi se utvrdilo da li postoji korelacija između promene koncentracije TGF- β i uspešnosti tretmana.

U našem istraživanju fokusirali smo se na ispitivanje specifičnih kliničkih karakteristika odraslih pacijenata sa depresijom koji ima povišene vrednosti IL-6 i TGF- β .

U našem uzorku nije bilo statistički značajne razlike između koncentracija IL-6 u serumu kod osoba sa i bez poremećaja ličnosti, kao ni kod osoba sa i bez komorbiditeta sa anksioznim poremećajima. Razlika nije bila statistički značajna ni u pogledu koncentracija kod osoba sa prvom epizodom depresije u odnosu na one koji su u momentu merenja interleukina imali rekurentnu depresivnu epizodu.

Mali broj radova ispitivao/analizirao je razliku u koncentraciji proinflammatoryh citokina kod depresije zavisno od komorbiditeta sa poremećajima ličnosti. Istraživanje Kahl i saradnika posmatralo je razlike u koncentraciji IL-6 kod osoba sa komorbiditetom depresije i graničnog poremećaja ličnosti u odnosu na osobe samo sa graničnim poremećajem ličnosti i zdravim kontrolama. Povišene vrednosti IL-6 u tom istraživanju imale su osobe sa depresijom i graničnim poremećajem ličnosti u odnosu na zdrave kontrole (Kahl et al, 2005) što je u saglasnosti i sa našim rezultatima. Druga studija koja je ispitivala povezanost između nepovoljnih/traumatskih iskustva u detinjstvu i markera inflamacije kod osoba sa poremećajem ličnosti (Fanning et al, 2015) nije pokazala povezanost između IL-6 i poremećaja ličnosti. Najnovije istraživanje na 460 ispitanika koje je uključilo diferenciranje koncentracije IL-6 između osoba sa izbegavajućim poremećajem ličnosti, graničnim i anankastičnim poremećajem ličnosti sa ili bez paničnog poremećaja, u odnosu na zdrave kontrole takođe nije pokazalo povezanost nivoa IL-6 u serumu i poremećaja ličnosti, nezavisno od komorbiditeta sa paničnim poremećajem (Oglodek et al, 2015). Studije koje su poredile razlike koncentracije IL-6 u depresiji zavisno od broja depresivnih epizoda, uzimajući u obzir da li je po sredi prva ili višestruka akutna depresivna epizoda, takođe nisu registrovale značajne razlike (Talarowska et al, 2016). Kada su u pitanju poremećaji iz grupe neurotskih, sa stresom povezanih i somatoformnih u nekoliko istraživanja je pokazano da su koncentracije IL-6 u cirkulaciji bile promenjene kod osoba sa generalizovanim anksioznim

poremećajem, zavisno od primenjenog tretmana (Hoge et al, 2018), potom kod paničnog poremećaja (Oglodek et al, 2015) kao i da su, u poređenju sa ispitanicima bez anksioznosti, klinički anksiozni ispitanici imali značajno više nivoa IL-6, nezavisno od godina, pola i simptoma depresivnosti (O'Donovan et al, 2010). U ovom istraživanju nisu pokazane razlike u koncentracijama IL-6 u serumu u odnosu na komorbiditet anksioznih poremećaja, kao ni između grupa sa blagom, umerenom i teškom anksioznošću prema kriterijumima Hamiltonove skale anksioznosti. U literaturi se povišena koncentracija IL-6, osim sa depresijom, povezuje i sa anksioznim poremećajima usled podataka da stanja fizičkog, psihološkog ili kombinovanog stresa dovode do aktivacije imunskog sistema i lučenja proinflamatornih citokina – među kojima i IL-6. Nadalje, efekti proinflamatornih citokina uključuju i pobuđivanje i hiperaktivnost HPA osovine preko indukovanja lučenja kortikotropin- oslobađajućeg hormona, koje se smatra jednim od osnovnih bioloških pokazatelja reakcija na stres (Gądek-Michalska et al, 2013). Nalaz Karlovića i grupe autora da je kod depresivnih ispitanika postojala korelacija simptoma anksioznosti procenjenih Hamiltonovom skalom anksioznosti i koncentracije CRP, ali ne i IL-6, ostavlja prostor za dodatno ispitivanje potencijalne povezanosti i ostalih proinflamatornih markera kod stanja povišene anksioznosti (Karlović et al, 2012), tim pre što je najvažniji stimulus za sintezu CRP u jetri upravo IL-6.

U okviru daljeg istraživanja, testirali smo i razliku između koncentracija IL-6 u serumu i težine simptoma procenjenih Hamiltonovom skalom depresivnosti između grupa pacijenata sa blagom, umerenom i teškom depresivnošću, i takođe nismo našli značajnu razliku između grupa. Razlike u nivoima IL-6 nisu bile statistički značajne ni između četiri grupe pacijenata klasifikovanih prema težini simptoma koji su mereni i procenjeni Bekovim upitnikom depresivnosti. Međutim, u nekoliko drugih istraživanja, pokazana je povezanost nivoa IL-6 i težine depresivnosti. U istraživanju Lamers-a i saradnika depresivnost, kao i težina simptoma, bili su povezani sa višim nivoima IL-6 i nakon dvogodišnjeg i nakon šestogodišnjeg praćenja ispitanika (Lamers et al, 2019). U tom istraživanju navodi se da su i osobe koje su početno imale više vrednosti IL-6 pokazivale i veći rizik za hronični tok depresivnosti. Rezultati ispitivanja Yoshimura i saradnika ukazuju da su nivoi IL-6 u plazmi bili značajno viši kod osoba sa depresijom koju su odreagovala na terapiju selektivnim inhibitorima preuzimanja serotonina u odnosu na one koje nisu, kao i da su promene u koncentraciji IL-6 značajno korelirale sa težinom depresivnosti (Yoshimura et al, 2013). U publikaciji Karlovića i grupe autora postojala je pozitivna korelacija između težine depresivnosti i nivoa IL-6 kod osoba sa melanholičnim karakteristikama depresije, dok je

negativna korelacija sa IL-6 pokazana kod ispitanika sa atipičnim karakteristikama depresije (Karlović et al, 2012). Ni u jednoj od navedenih publikacija za procenu težine poremećaja nije korišćena Hamiltonova skala depresivnosti i Bekov upitnik depresivnosti. Zanimljiv je nalaz longitudinalne studije Huango i saradnika koji nisu našli povezanost između težine depresivnosti procenjene Bekovim upitnikom depresivnosti i koncentracije IL-6 pri prvoj poseti, ali su tokom dugogodišnjeg praćenja uočili da se u slučaju inicijalno viših koncentracija IL-6 mogla uspostaviti predikcija viših skorova Bekovog upitnika nakon 7 godina, ukazujući da se povišene vrednosti IL-6 pre mogu smatrati faktorom rizika koji doprinosi razvoju depresije, pre nego njenom posledicom (Huango et al, 2019). Sve navedeno otvara pitanje promena u nivoima IL-6 kod naših pacijenata tokom i nakon tretmana, kao i potrebe za dodatnim praćenjem i naknadnima sagledavanjem u odnosu na farmakoterapijski odgovor.

Kako je poznato da povećana produkcija proinflamatornih citokina od strane mikroglije posledično utiče i na neurodegeneraciju i aktivaciju indolamin 2,3 dehidrogenaze, enzima uključenog u razgradnju triptofana, serotonina i melatonina, sve učestalije se ispituje povezanost proinflamatornih citokina sa suicidalnom ideacijom i ponašanjem (Mościcki & Umhau, 2019). U našem uzorku nije bilo povezanosti između koncentracije IL-6 i suicidalne ideacije procenjene Hamiltonovom skalom, kao i Bekovim upitnikom depresivnosti. Podaci u literaturi su veoma heterogeni: dok neki autori nisu pokazali povezanost suicidalnih pokušaja i nivoa IL-6 kod odraslih pacijenata sa depresijom (Eidan et al, 2019), nekoliko istraživanja jeste potvrdilo korelaciju porasta nivoa IL-6 kod osoba sa suicidalnim ponašanjem i ideacijom (Janelidze et al, 2011; Keaton et al, 2019). Ovakvu heterogenost u rezultatima analize koncentracije proinflamatornih citokina u serumu i plazmi pokazuje i novija meta-analiza (Bleck & Miller, 2015), ali je u postmortem uzorcima mozga žrtava suicida jasno pokazana povišena proteinska ekspresija IL-6, ukazujući da, iako verovatno povišen nivo IL-6 nije dovoljan činilac, jeste jedan od važnih faktora u lancu bioloških karika povezanih sa suicidalnošću.

U pogledu povezanosti kliničkih karakteristika sa markerima inflamacije kod osoba sa nepovoljnim/traumatskim iskustvima u detinjstvu, samo je nekoliko istraživanja ispitivalo njihovu potencijalnu vezu. Međutim, ova istraživanja nisu pokazala postojanje povezanosti. Primer je istraživanje Zeugmann-a i saradnika u kojem nije nađena povezanost između težine depresivnosti procenjene Hamiltonovom skalom kod depresivnih osoba sa istorijom zlostavljanja u detinjstvu i imunskih markera (fibrinogena, CRP, TNF- α) (Zeugmann et al, 2013). Studija Carpentera i koautora takođe nije našla korelaciju između nivoa IL-6 u cirkulaciji i kliničkih karakteristika u populaciji sa nepovoljnim/traumatskim iskustvima u

detinjstvu kao što su, na primer, anksioznost, depresivnost i povišen nivo stresa (Carpenter et al, 2010). Meta analiza Baumeister-a i kolega pokazala je da nivo depresivnosti nije uticao na povezanost zlostavljanja u detinjstvu i inflamatornog statusa (koncentracija IL-6, CRP i TNF- α u serumu/plazmi) (Baumeister et al, 2016). Sa druge strane, postoje i suprotni podaci. Tako je pokazano da je kod trudnih adolescentkinja koje su imale iskustvo teškog zlostavljanja u detinjstvu nivo IL-6 korelirao sa težinom depresivnosti, što nije bio slučaj i kod onih koje su bile izloženi zlostavljanju manjeg intenziteta (Walsh et al, 2016).

Rezultati našeg istraživanja nisu ukazali na postojanje statistički značajne razlike između koncentracija TGF- β i težine simptoma procenjenih Hamiltonovom skalom depresivnosti i anksioznosti kao i Bekovim upitnikom depresivnosti. Nije bilo ni razlike između grupa pacijenata sa i bez komorbiditeta sa poremećajima ličnosti, anksioznim poremećajima kao ni u odnosu na to da li je epizoda depresije prva ili rekurentna. Većina do sada publikovanih radova nije našla povezanost koncentracija TGF- β sa težinom simptoma procenjenih Hamiltonovom skalom depresivnosti kao ni sa brojem depresivnih epizoda (Lee & Kim, 2006; Kim et al, 2008; Lee & Kim, 2010; Musli et al, 2011; Rush et al, 2016; Muthuramalingam et al, 2016). Dve studije pokazale su negativnu korelaciju između nivoa TGF- β i zbirnog skora Hamiltonove skale depresivnosti: istraživanje Rotter-a i saradnika koje je uključilo samo 15 ispitanika (Rotter et al, 2013), kao i studija Myint-a i saradnika koja je uključila 18 ispitanika sa velikim depresivnim poremećajem, i takođe potvrdila trend povišene koncentracije TGF- β u odnosu na kontrole kojih je u konačnoj analizi bilo samo troje (Myint et al, 2005). Slično prethodnom, u ovom istraživanju nije pokazana povezanost TGF- β ni sa jednom drugom sociodemografskom niti kliničkom varijablom koju smo mi ispitivali. Istraživanje Caraci-ja i grupe saradnika jeste našlo povezanost težine simptoma depresivnosti merenih Hamiltonovom skalom depresivnosti (HAMD \geq 14) sa TGF- β 1 C/C genotipom kod depresivnih pacijenata koji boluju i od Alchajmerove demencije (Caraci et al, 2012).

Iako je pokazana neuroimunološka uloga u patogenezi poremećaja ličnosti (Ogłodek et al, 2016), nije dovoljno ispitivana povezanost nivoa TGF- β sa poremećajima ličnosti. Studija Wanga i saradnika pokazala je niže nivoe TGF- β kod osoba sa antisocijalnim poremećajem ličnosti (Wang et al, 2017). U našem istraživanju nismo detaljnije pristupili sagledavanju potencijalnih razlika u koncentracijama TGF- β i IL-6 između različitih poremećaja ličnosti zbog male veličine uzorka za takvu analizu, što je predstavljalo jedan od ograničavajućih faktora ovog istraživanja.

Pored toga, nedovoljno su sagledavane promene u koncentraciji TGF- β kod osoba sa generalizovanim anksioznim poremećajem, paničnim poremećajem kao i drugim učestalim mentalnim poremećajima iz grupe neurotskih, sa stresom povezanih i somatoformnih poremećaja. Deo objašnjenja verovatno je i aktuelni fokus ispitivanja na aktivin, protein iz superfamilije faktora transformacije rasta, za koji je pokazano da pojačava pre i post sinaptičku GABA-ergičku transmisiju (Zheng et al, 2009).

Zanimljiva je hipoteza Tombácz-a i saradnika da su 4 gena koja su uključena u regulaciju TGF- β signalnog puta povezana sa patogenezom suicidalnog ponašanja (Tombacz et al, 2017). Geni NREP, SMAD3, HIPK2 i PRDM16 su članovi TGF- β superfamilije i uključeni su u regulaciju ćelijskog odgovora na TGF- β : SMAD-3 je transkripcioni modulator, dok drugi geni kodiraju transkripcione faktore. Slično tome, ali na proteinskom nivou, ni u ovom istraživanju nije pokazana povezanost nivoa TGF- β sa skorovima pitanja vezanih za suicidalnu ideaciju Hamiltonove skale i Bekovog upitnika depresivnosti. Kako nismo našli povezanost niti sa jednom stavkom HAMD skale odnosno Bekovog upitnika, pa ni sa suicidalnim ideacijama, nismo posebno prikazivali ni ovaj nalaz. Ovu hipotezu su testirali i drugi istraživači koji, takođe, nisu pokazali povezanost koncentracija TGF- β sa suicidalnom ideacijom (Kim et al, 2008; Lee & Kim, 2010; O'Donovan et al, 2013).

Sve više genetskih istraživanja potvrđuje povezanost genskih lokusa uključenih u sintezu TGF- β sa depresijom. U istraživanju Mihailove i saradnika postoji značajna predominacija TGF- β TT (+869) genotipa (prethodno označenog kao prediktora niže aktivnosti TGF- β) kod pacijenata sa depresijom (41,3%) u poređenju sa zdravim kontrolama (21,2%) (Mihailova et al, 2016). Druga studija pokazala je da su nosioci C/C genotipa na kodonu 10 gena za TGF- β sa pet puta većim rizikom za razvoj depresije i sa izraženijim simptomima depresije (Caraci et al, 2012). U prilog hipotezi o neadekvatnoj funkciji i povezanosti TGF- β sa depresijom ukazuje i nalaz Calati i saradnika (Calati et al, 2013) da je polimorfizam na MAPK1 genu (uključen u TGF- β 1 metabolički put) povezan sa rezistencijom na tretman depresije.

Retrospektivna analiza zlostavljanja i zanemarivanja u našem uzorku odraslih depresivnih pacijenata i povezanost sa kliničkim karakteristikama kao i imunološkim parametrima drugi je važan segment kome smo se posvetili u ovom istraživanju.

U uzorku pacijenata, prema upitniku o postojanju zlostavljanja u detinjstvu, skoro polovina pacijenata, navode iskustvo neke forme umerenog do teškog zlostavljanja i/ili zanemarivanja u detinjstvu (49,41%). Prospektivnim praćenjem povećanu incidencu depresije

u odraslom dobu kod osoba koje su bile izložene zlostavljanju do sada je pokazalo nekoliko istraživanja (Danese et al, 2009; Widom et al, 2007). S druge strane, naši podaci su u skladu i sa podacima iz literature, da oko 50% osoba koje su korisnici usluga službe za psihijatriju pominju iskustvo zlostavljanja u detinjstvu: 50–60% hospitalizovanih pacijenata i oko 40–60% ambulantnih pacijenata imalo je neko od iskustava zlostavljanja tokom detinjstva (Read, 1998). Konkretno, kada je reč o depresiji, meta-analiza novijeg datuma koja je uključila 118 publikacija, pokazala je da je prevalenca zlostavljanja kod depresivnih pacijenata u detinjstvu 45,59%, dok je 19,13% pacijenata prijavilo više od jednog oblika zlostavljanja ili zanemarivanja u detinjstvu (Nelson et al, 2017). Ova meta-analiza pokazala je i da će osobe koje su bile izložene zlostavljanju imati od 2,66 do 3,73% veću verovatnoću da razviju depresiju u odraslom dobu, imati raniji početak depresije i dvostruko veću verovatnoću da razviju hroničan ili teraporezistentan oblik depresije.

Analizom zastupljenosti različitih oblika zlostavljanja i zanemarivanja u našem uzorku najzastupljenije je bilo emocionalno zanemarivanje (28,23% ispitanika). Sa visokom učestalošću bilo je prisutno emocionalno zlostavljanje i fizičko zanemarivanje (po 23,53%). Fizičko i seksualno zlostavljanje u detinjstvu je, takođe, bilo podjednako zastupljeno sa po 22,35%. Ovakvi rezultati su u skladu sa sličnim objavljenim studijama. Tako, u studiji Hosang-a i saradnika na 248 odraslih ispitanika sa depresijom, emocionalno zanemarivanje u detinjstvu takođe je bilo najzastupljenije sa 37%, potom emocionalno zlostavljanje sa 36%, fizičko zanemarivanje sa 20%, seksualno zlostavljanje sa 19% i fizičko zlostavljanje sa 13% (Hosang et al, 2018). U istoj studiji ukupna zastupljenost bilo kojeg oblika zlostavljanja ili zanemarivanja u uzorku iznosila je 45%, što je takođe u skladu sa rezultatima ovog istraživanja.

Još uvek nije u potpunosti jasno koliko pojedinačno koji oblik zlostavljanja povećava rizik za razvoj depresije. Prema meta-analizi Nelsona i saradnika najmanji porast rizika nosi fizičko zanemarivanje, dok je najveći rizik emocionalno zlostavljanje (Nelson et al, 2017). Svaki oblik zlostavljanja i zanemarivanja povećava rizik, dok je najveći uticaj registrovan kod postojanja višestrukih formi: povećanje rizika javljanja depresije i simptoma depresije od 3,6 do 3,9 puta. (Nelson et al, 2017, Widom et al, 2007). Mnogobrojna istraživanja ukazala su da se razlozi povećanja rizika za razvoj depresije, mogu objasniti, s jedne strane, strukturalnim promenama CNS-a kod osoba koje su bile izložene zlostavljanju među kojima su i hipokampus, amigdale, corpus callosum, vermix cerebeluma i različite regije kore mozga (Anderson et al, 2002; Teicher et al, 2004; Weniger et al, 2008; Teicher and Samson, 2016), a

s druge strane, promenama na endokrinom nivou i poremećaju regulacije HPA osovine (Shea et al, 2005).

Iako je nekoliko istraživanja povezalo zlostavljanje i zanemarivanje u detinjstvu sa težinom depresivnosti, ovakav zaključak je izostao u našem istraživanju. Nije bilo statistički značajne razlike između grupe pacijenata sa i bez iskustva zlostavljanja odnosno zanemarivanja u detinjstvu i težini simptoma depresivnosti procenjenih Hamiltonovom skalom depresivnosti i Bekovim upitnikom depresivnosti. Na primer, istraživanje Hayashi i saradnika pokazalo je da su emocionalno zlostavljanje, zanemarivanje i kazne tokom detinjstva uticale na težinu depresivnosti procenjivanu Bekovim upitnikom depresivnosti (Hayashi et al, 2015). Naši rezultati nisu ukazali na značajnost u pogledu hronifikovanja poremećaja, za razliku od nekih studija (Wieland et al, 2017). Nismo pronašli ni veću učestalost anksioznih poremećaja u grupi osoba koje su bile izložene zlostavljanju u detinjstvu, što takođe nije u saglasnosti sa nalazima drugih istraživanja (Li et al, 2016). Moguće objašnjenje je u različitom metodološkom pristupu (istraživanja su uglavnom pratila direktno anksiozne poremećaje u odnosu na zlostavljanje, a ne kao komorbidni poremećaj) kao i na mali uzorak osoba sa ovim komorbiditetom u našem istraživanju. U saglasnosti sa većim brojem publikacija, i u našem istraživanju osobe koje su bile zlostavljane odnosno zanemarivane u detinjstvu statistički su značajno češće imale komorbiditet sa poremećajem ličnosti. Svi oblici zlostavljanja i zanemarivanja bili su značajno povezani sa komorbiditetom na II osovini (ličnosti). Prema podacima iz literature osobe koje su bile izložene zlostavljanju i/ili zanemarivanju u detinjstvu imaju 4 puta veću verovatnoću razvijanja poremećaja ličnosti u ranom odraslom dobu. Fizičko i seksualno zlostavljanje, kao i zanemarivanje jače su povezani sa razvojem poremećaja ličnosti, iako svi oblici povećavaju rizik (Johnson et al, 1999). Većina poremećaja ličnosti dovodi se u vezu sa iskustvima zlostavljanja u detinjstvu, iako se poremećaji iz B klastera, a prvenstveno granični poremećaj ličnosti, izdvajaju u najvećem broju istraživanja (Schore, 2003).

U kontrolnom uzorku ni kod jednog ispitanika nismo registrovali kriterijume umerene do teške forme kao ni jedan oblik zlostavljanja i zanemarivanja u detinjstvu. Ovakav uzorak nije reprezentativan, jer je pokazano da i u opštoj populaciji zastupljenost zlostavljanja i zanemarivanja varira od 76 do 184 na 1000 stanovnika, pri čemu su najniže stope za seksualno zlostavljanje a najučestalije je zanemarivanje (Stoltenborgh et al, 2011; Stoltenborgh et al, 2013). Ovakav odabir kontrolnog uzorka omogućio nam je da imamo jasniju sliku o povezanosti zlostavljanja kod osoba sa depresijom sa imunološkim markerima o čemu će dalje biti reči.

Glavni nalaz ovog dela našeg istraživanja je statistički značajna korelacija ukupnog CTQ skora kod pacijenata i koncentracije IL-6, ukazujući da osobe sa depresijom, koje su bile zlostavljane i/ili zanemarivane u detinjstvu, imaju više nivoe IL-6 u serumu. Veza između zlostavljanja u detinjstvu i markera inflamacije kod odraslih sa depresivnim poremećajem prvi su pokazali Danese i saradnici 2008. godine (Danese et al, 2008) posmatrajući kohortu koju su pratili 32 godine. Na žalost, u toj obimnoj studiji nije korišćena ni jedna skala zlostavljanja odnosno zanemarivanja, tako da nije definisana distinkcija između različitih tipova zlostavljanja u detinjstvu. Pokazana je povezanost između koncentracije CRP i zlostavljanja kod osoba sa depresivnim poremećajem nezavisno od svih drugih kovarijabli (socioekonomskog statusa, prve vs rekurentne depresivne epizode, somatskog stanja, itd). Istraživanje Lu i koautora (Lu et al, 2013) takođe je imalo slične rezultate - da su osobe sa aktuelnom teškom depresivnom epizodom i traumatskim iskustvom u detinjstvu imale značajno povišene vrednosti multiplih citokina u plazmi. To istraživanje uključilo je 43 pacijenta: 22 od njih imalo je traumatsko iskustvo kao i 22 kontrolna ispitanika. Iako je pokazana korelacija sa različitim proinflamatornim markerima, nije pokazan porast koncentracija IL-6 i TNF- α , kao dva najučestalija i najreplikovanija nalaza.

Veći broj novijih studija povezuje markere periferne inflamacije u cirkulaciji sa nepovoljnim, traumatskim odnosno stresogenim iskustvom u detinjstvu, kako u studijama preseka (Dixon et al, 2009; Lacey et al, 2013; Lin et al, 2016) tako i u longitudinalnom praćenju (Boch & Ford, 2015; Baldwin et al, 2018). Slopen i saradnici (2013) prikazali su da su kumulativni nepovoljni događaji od rođenja do 8. godine života, kao i akutni nepovoljni događaji u periodu od 6. do 8. godine života povezani sa povišenim nivoima CRP u 10. i u 15. godini života. Istraživanja su, takođe, pokazala povezanost između vršnjačkog nasilja u periodu od 9-16 godina i povišenih vrednosti CRP u kasnoj adolescenciji (od 19-21. godine) (Copeland et al, 2014), kao i da je izloženost zlostavljanju tokom detinjstva (do 12. godine života) povezana sa povišenim nivom CRP u 18. godini života (Baldwin et al, 2018). Nadalje, istraživanja su pokazala da povišeni nivoi inflamacije perzistiraju i u odrasloj dobi kod osoba koje su imale neki vid zlostavljanja u detinjstvu (Juonala et al, 2006). Longitudinalna kohortna studija Lacey i saradnika na 7462 učesnika prikazala je povišene vrednosti CRP-a u 44. godini života nakon iskustva socijalne izolacije između 7. i 11. godine, kontrolisano za sve ostale socioekonomske i zdravstvene faktore u datoj regresionoj analizi (Lacey et al, 2014). Iako mnogobrojni faktori mogu da utiču na povezanost zlostavljanja u detinjstvu i povišene vrednosti markera inflamacije tokom života, novija istraživanja naglašavaju interakciju gen-okolina kao važan faktor u tom procesu. U jednoj studiji slučaja sa 262 osoba

sa depresijom i 288 kontrola, zlostavljanje u detinjstvu bilo je povezano sa polimorfizmom nukleotida na genima za IL-6 [rs1818879] i CRP [rs3093077] - u predikciji povišenog rizika od depresije (Cohen-Woods et al, 2018).

Interleukin-6 izdvaja se kao imunski inflamatorni marker i jedan od najčešće ispitivanih proinflamatornih citokina u vezi sa zlostavljanjem u detinjstvu. Pozitivna povezanost između iskustva traume u detinjstvu i bazalnih nivoa IL-6 u serumu kod zdravih odraslih osoba pokazana je u studiji Hartwell-a i saradnika (Hartwell et al, 2013). U toj studiji nije nađena povezanost ni sa jednim drugim ispitivanim proinflamatornim markerom kada je u pitanju opšta trauma (CRP, IL-1 β , TNF- α) osim sa IL-6. Carpenter i njegov tim prikazali su da nivoi IL-6 pozitivno koreliraju sa ukupnim skorovima CTQ-a kod zdravih odraslih osoba tokom socijalnog stres testa (Carpenter et al, 2010). Prilikom testa osobe sa umerenim i teškim zlostavljanjem u detinjstvu imale su više vrednosti IL-6 u poređenju sa kontrolnom grupom bez zlostavljanja. Više vrednosti IL-6 nađene su i kod zdravih odraslih osoba sa traumatskim iskustvom u detinjstvu, a koje su u prethodnih 24 sata bile izložene multiplim stresorima (Gouin et al, 2012). Ni u ovom istraživanju nije bilo porasta drugih proinflamatornih markera: CRP, TNF- α . U studiji Pace-a i saradnika na malom broju ispitanika sa depresijom tokom socijalnog stres testa, kod osoba sa prijavljenim značajnim stresom tokom ranog detinjstva bazalno i nakon testa pokazane su veće vrednosti IL-6 (Pace et al, 2006). Ti nalazi pokazuju da pored uključenosti u akutnu reakciju na stres, IL-6 može da bude potencijalni marker traume u detinjstvu.

Povezanost između IL-6 i zlostavljanja u detinjstvu sa simptomima depresivnosti pokazana je i u istraživanju Davis-a i saradnika (Davis et al, 2019), dok je nizak socioekonomski status u ranom detinjstvu povezivan sa povišenim nivoima IL-6 u odraslom dobu (Carroll et al, 2011) a najnovije istraživanje (Punder et al, 2018) prikazalo je nalaze koji su slični našim: da je kod osoba sa teškom depresivnom epizodom i sa nepovoljnim iskustvom u detinjstvu IL-6 bio povišen u odnosu na ispitanike bez nepovoljnog iskustva u detinjstvu.

Postoji više potencijalnih objašnjenja kako iskustvo zlostavljanja u detinjstvu može da uzrokuje povišene vrednosti proinflamatornih citokina u odraslom dobu. Jedno od potencijalnih objašnjenja je i u dugotrajnim promenama u delovima neuro mreže zaduženih za regulaciju reagovanja na nagradu i kaznu i njihovom posledičnom uticaju na imuni sistem (Nusslock and Miller, 2016) kao i u promenama na genima koji koordinišu sistemski inflamatorni odgovor (Slavich and Cole, 2013). Dvosmerna veza između nervnog i imunskog sistema može vremenom postati međusobno naglašenija kao i nezavisnija, dozvoljavajući

povećanu reaktivnosti inflamatorne aktivnosti da perzistira i kada prvobitni stimulus nestane (Nusslock and Miller, 2016; Slavich and Irwin, 2014). U saglasnosti sa tom hipotezom osobe koje su bile izložene nepovoljnim iskustvima u detinjstvu imaju mogućnost amplifikovanog inflamatornog odgovora na različite stimulse, kako patogene (na primer bakterijske) tako i psihosocijalne stresore. Takvi proinflamatorni obrasci evidentni su u mnogim ispitivanjima koja smo već naveli a koja su pokazala povišeni nivo IL-6 (Gouin et al, 2012; Slopen et al, 2013; Carpenter et al, 2010). Povećanoj inflamatornoj reaktivnosti doprinosi i smanjena senzitivnost glukokortikoida. Alteracija senzitivnosti glukokortikoida potencijalno je štetna, imajući u vidu da glukokortikoidi u fiziološkim uslovima smanjuju proinflamatorni i promovišu anti-inflamatorni odgovor. Schreier et al. (2014) pokazali su da kod adolescenata koji su odrasli u okruženju sa niskim socioekonomskim statusom postoji značajno smanjena senzitivnost monocita na glukokortikoide. Konačno, postoje nalazi koji govore u prilog tome da iskustvo samo jednog velikog distresa koji uključuje socijalnu ugroženost tokom adolescencije može doprineti pojačanoj regulaciji proinflamatornih signalnih puteva (Murphy et al, 2013) i smanjenju regulacije antiinflamatornih signala (Murphy et al, 2015).

Iako specifični mehanizmi na koji način rana trauma postane biološki integrisana u neuroimunološku regulaciju nisu još u potpunosti jasni, bar jedan put podrazumeva promenu u epigenetskoj regulaciji genske ekspresije (Khulan et al, 2014; Levine et al, 2015). Inicijalna istraživanja pokazala su povezanost između nepovoljnih/traumatskih iskustava u detinjstvu i promene u nivou metilacije genoma u odraslom dobu, što je posledično povezano sa povećanom produkcijom IL-6 (Janusek et al, 2017; Lam et al, 2012). U istraživanju Januseka i saradnika smanjena metilacija promotornog regiona gena za IL-6 povezana je sa povećanom sintezom IL-6 kod osoba sa nepovoljnim i traumatskim iskustvima u detinjstvu. Zlostavljanje u ranom detinjstvu povezano je i sa povećanom metilacijom gena za glukokortikoidni receptor (NR3C1 - gen odgovoran za inflamatornu aktivnost) (McGowan et al, 2009). Povećana metilacija ovog gena smanjuje njegovu ekspresiju i funkciju, što vodi hiperfunkciji HPA osovine, a dolazi i do pomeranja ravnoteže anti i proinflamatornih citokina u korist proinflamatornih prethodno objašnjenim objašnjenim mehanizmom. Potom se kao posledica promene metilacije registruju i promene u neuroplastičnosti: metilacija distalnog regiona promotor regiona gena ALS2 izoforme 2 u hipokampusu vodi smanjenju nivoa tog proteina i morfološkim izmenama hipokampusa kod žrtava zlostavljanja (Labonté et al, 2012). Hipoteza sa metilacijom DNK kod žrtava zlostavljanja nije potvrđena u svim istraživanjima: nalaz Marzija i saradnika na kohorti od preko 2000 ispitanika nije pokazao povezanost promena

metilacije BDNF-a i NR3C1 gena (Marzi et al, 2018). Zlostavljanje u detinjstvu može da pokrene i druge epigenetske mehanizme u promociji proinflatarnog statusa kao što je, na primer, acetilacija histona, koja dovodi do odvajanja histona od DNK, i time taj deo DNK može postati transkripciono aktivan. Tako su u studiji Weaver-a i saradnika na animalnom modelu zanemarenih mladunaca nađene promene histonske acetilacije NR3C1 gena u hipokampusu koje su perzistirale i tokom života pacova (Weaver et al, 2004). I studija Pusalker-a i tima pokazala je da je kod životinja koje su imale rano odvajanje od majke (što imitira model intezivne traume u ranom detinjstvu) došlo do promena histonske acetilacije u medijalnom prefrontalnom korteksu koje su perzistirale i u odraslom dobu. Kako je poznata uloga medijalnog prefrontalnog korteksa u regulaciji odgovora na stres i ponašanja u vezi sa emocijama ovi nalazi podržavaju promene neuroplastičnosti u vezi sa ranim nepovoljnim iskustvima i kasnije reperkusije na promene u neuroinflamaciji (Pusalkar et al, 2016).

Iako sva prethodna istraživanja govore u prilog tome da je proinflatarni fenotip faktor rizika, treba pomenuti da on može imati i svoje biološke prednosti: u situacijama akutne patogene pretnje po organizam brži inflamatorni odgovor može ubrzati oporavak. S druge strane, otvara se pitanje koliko biološke izmene uzrokuju podložnost ili doprinose razvoju različitih oboljenja, kako mentalnih tako i različitih somatskih. Proinflatarni fenotip dovodi se u vezu i sa kardiovaskularnim, metaboličkim, reumatološkim i neoplastičnim oboljenjima (Alvarez et al, 2018).

Iako je većina istraživanja pokazala povezanost između zlostavljanja u detinjstvu i pozitivnog inflamatornog statusa u odraslom dobu, prvenstveno porasta nivoa IL-6 – ovaj nalaz nije pokazan u svim studijama. U istraživanju Rooks-a i kolega (Rooks et al, 2012) izostala je pozitivna povezanost između skorova traume u detinjstvu i koncentracija IL-6 u odraslom dobu na 245 ispitanika. Slično tome, u radu Archer-a i saradnika nije bilo povezanosti IL-6 sa CTQ skorovima kod 90 onkoloških pacijenata sa simptomima depresivnosti i anksioznosti (Archer et al, 2012). Walsh-a je ispitivao povezanost između zlostavljanja u detinjstvu, depresije i IL-6 kod trudnih adolescentkinja (Walsh et al, 2016) i pokazao da u drugom i trećem trimestru (kada su i praćeni proinflatarni marker) nije bilo značajne korelacije između IL-6 i CTQ skorova.

Analizirajući skorove CTQ subskala, fizičko i emocionalno zlostavljanje kao i fizičko zanemarivanje su takođe značajno korelirali sa serumskim nivoom IL-6, ukazujući da su osobe sa depresijom, koje su u detinjstvu imale iskustvo fizičkog zlostavljanja, fizičkog zanemarivanja i emocionalnog zlostavljanja, imale više koncentracije IL-6. Seksualno

zlostavljanje bilo je bez značajne korelacije u analizi ali sa postojanjem pozitivnog trenda, dok skorovi subskale za emocionalno zanemarivanje nisu pokazali statistički značajnu korelaciju sa koncentracijom IL-6.

Iako je često ispitivana povezanost zlostavljanja i zanemarivanja sa proinflamatornim medijatorima sa jedne strane i različitim mentalnim i somatskim poremećajima sa druge strane, mali broj radova analizirao je uticaj specifičnih oblika zlostavljanja odnosno zanemarivanja na proinflamatorni status pacijenta. Tako je radu Zeugmann-a i koautora (Zeugmann et al, 2013) pokazano da je fizičko zlostavljanje prediktor povišenog inflamatornog markera - fibrinogena kod odraslih depresivnih pacijenata. Studija Bertone-Johnson-a i grupe autora, u kojoj je ispitivan nivo IL-6 kod 702 ispitanice od kojih je 248 imalo istoriju fizičkog zlostavljanja u detinjstvu ili adolescenciji, takođe je pokazao da je nivo IL-6 bio povišen kod osoba koje su bile fizički zlostavljane (Bertone-Johnson et al, 2012). Na malom uzorku (40 ispitanika) u studiji Witek Janusek-a i saradnika koncentracija IL-6 bila je neznatno povišena kod žena koje su imale fizičko zanemarivanje u detinjstvu, iako drugi oblici zlostavljanja i zanemarivanja nisu bili povezani sa koncentracijama citokina u toj studiji (Witek Janusek et al, 2013).

Povezanost između iskustva traume u detinjstvu i proinflamatornih imunskih medijatora u odraslom dobu najpotpunije je prikazana u meta-analizi Baumeister-a i njegovog tima (Baumeister et al, 2016), ukazujući da su fizičko i seksualno zlostavljanje značajno povezani sa koncentracijom IL-6. Takav nalaz nije dobijen za emocionalno zlostavljanje, verovatno usled malog broja istraživanja koja su proučavala ovaj tip traume. Pored toga, u toj meta-analizi nije pokazana značajna povezanost ni za ostale proinflamatorne markere (na primer CRP), što može ukazivati da različiti tipovi zlostavljanja odnosno zanemarivanja mogu pokrenuti različite imunološke mehanizme koji dovode do promena prilikom maturacije preadolescentne neuromreže.

U odnosu na druge oblike zlostavljanja odnosno zanemarivanja nešto veći broj istraživanja ispitivao je razlike u koncentracijama IL-6 i seksualnog zlostavljanja u detinjstvu (D'Elia et al, 2018). Bertone-Johnson i saradnici su na već pomenutom uzorku od 702 ispitanice ispitali i povezanost seksualnog zlostavljanja sa IL-6. Nivo interleukina 6 bio je značajno viši kod ispitanika sa iskustvom seksualnog zlostavljanja (228 ispitanica) u odnosu na one bez ikakvog iskustva zlostavljanja u detinjstvu (Bertone-Johnson et al, 2012). Istraživanje Grosse-a i saradnika pokazalo je linearnu povezanost između težine seksualnog zlostavljanja u detinjstvu i nivoa proinflamatornih citokina TNF- α i IL-6 kod odraslih pacijenata sa depresijom. U tom istraživanju nije pokazana povezanost sa ostalim

podtipovima zlostavljanja sagledavanih CTQ skalom, ali u istraživanju nije ni ispitana povezanost ukupnog CTQ skora sa koncentracijama navednih proinflammatoryh citokina (Grosse et al, 2016). Iako na malom uzorku, Muller i njegovi saradnici pokazali su da je kod 11 devojaka koje su bile seksualno zlostavljane postojala inverzna korelacija kortizola i IL-6, uz pad nivoa kortizola (Muller et al, 2014). Nekoliko studija je našlo povezanost zlostavljanja sa IL-6, ali ne i seksualnog zlostavljanja sa koncentracijama IL-6 (Hartwell et al, 2013; Rooks et al, 2012; Lu et al, 2013).

U našem uzorku pacijenata ukupan CTQ skor kao i skorovi podskala zlostavljanja i zanemarivanja u detinjstvu nisu statistički korelirali sa koncentracijom TGF- β u serumu. Nema mnogo su istraživanja koja su posmatrala promene koncentracije TGF- β kao varijablu koja posreduje između zlostavljanja u detinjstvu i depresije u odraslom dobu. Istraživanje Lu i saradnika (Lu et al, 2013) pokazalo je da je, kod pacijenata sa velikom depresivnom epizodom sa iskustvom zlostavljanja u detinjstvu, TGF- β jedan od citokina koji je značajno viši u poređenju sa grupom pacijenata bez iskustva zlostavljanja u detinjstvu. U studiji Cattaneo i saradnika pokazano je da je regulacija TGF- β 1 gena podložna sredinskim uticajima, u smislu predikcije depresije kod odraslih a u kontekstu traume u ranom detinjstvu (Cattaneo et al, 2018). Jedno od ograničenja istraživanja je relativno mali uzorak ispitanika za TGF- β , što ostavlja se prostor za drugačije nalaze na većem uzorku, usled trenda povišenih koncentracija TGF- β kod osoba sa emocionalnim i fizičkim zanemarivanjem u detinjstvu u odnosu na zdrave kontrole ($p=0.07$ u oba nalaza). Iako u našem uzorku nema značajne povezanosti između seksualnog zlostavljanja i koncentracije TGF- β (uz ograničenje veličine ovog uzorka), to je jedina negativna korelacija u celom uzorku pacijenata sugerišući obrnut odnos koncentracije TGF- β sa skorovima skale. Slično tome, istraživanje Grosh i saradnika pokazalo je da postoji značajna povezanost između hroničnog seksualnog zlostavljanja kod žena i pada koncentracije TGF- β (Grosh et al, 2018).

Naše istraživanje ima nekoliko ograničenja. Uzorak je relativno mali za učestalost depresivnog pomećaja u populaciji, iako je ova metodologija korišćena u nizu publikovanih studija sa uzorcima ove ili manje veličine.

Inicijalni dizajn studije je bio studija preseka, a tokom analize podataka došli smo do razumevanja od kolikog je značaja longitudinalno praćenje promena koncentracija citokina tokom tretmana, kao i po njegovom završetku. Shodno tome u našem daljem planu istraživanja je prospektivno praćenje ove grupe pacijenata. Tipično je i da pacijenti za vreme akutne faze depresije opisuju drugačije, izmenjene crte ličnosti u odnosu na periode bez

simptoma, što se naziva "state-trait" efekat depresije na ličnost (Hirschfeld et al, 1983a; Hirschfeld et al, 1983b).

Neujednačenost kontrola u odnosu na pacijente u nivou obrazovanja i statusu radnog odnosa, kao i životu u urbanoj sredini je sociodemografski faktor koji je mogao uticati na krajnje rezultate. Ipak, ovaj nedostatak umanjuje činjenica da nije bilo razlike u tim karakteristikama u podgrupama pacijenata, a naš primarni cilj bio je utvrđivanje razlika upravo među pacijentima.

Ograničenje našeg istraživanja predstavlja i što nismo ispitivali uticaj farmakoterapijskog tretmana na rezultate. Kako su naši pacijenti koristili veći broj različitih lekova iz različitih grupa, smatrali smo da ne bi imalo smisla statistički analizirati tako male podgrupe na ovom broju ispitanika.

Već opisan veliki nedostatak istraživanja je i što nismo podatke za poremećaje ličnosti grupisali i prema njihovim različitim oblicima. Opravdanje za ovakvu odluku nam je, takođe, bila veličina uzorka jer smo smatrali da ne bi bilo reprezentativno posmatrati promene citokina na podgrupama od po 10-ak pacijenata, koje bi se dobile kada bismo uključili sve oblike poremećaja ličnosti na ukupno 85 pacijenata.

Pozitivan nalaz zlostavljanja i zanemarivanja u detinjstvu može se smatrati dominantno verodostojnim, ali postoji mogućnost da su pacijenti bolje obavešteni o svom odrastanju zbog svog poremećaja i posledične veće zainteresovanosti za takve informacije u odnosu na kontrole. Pored toga, retrospektivno uzimanje podataka od pacijenata koji su aktuelno pod uplivom tegoba može biti prebojeno tako da prisećanje može biti izmenjeno usled psihopatoloških simptoma (alomenzija, retrospektivna falsifikacija).

Kako IL-6 predstavlja ključnu kariku u podsticanju i regulaciji akutne faze inflamatornog odgovora (reguliše dalju produkciju TNF α i IL 1- β), a indukuje i sintezu proteina u jetri uključenih u akutnu fazu inflamacije, kao što je na primer CRP (Richard and Galudie, 1995), odlučili smo se za analizu njegove koncentracije u serumu. Međutim, i pored reprezentativnosti dobijenih rezultata za IL-6, nedostatak našeg istraživanja je što nisu analizirani i drugi proinflamatorni citokini, kako bi zaključci o ulozi proinflamatornih citokina u depresiji i povezanosti sa zlostavljanjem u detinjstvu bile potpune.

Dodatni nedostatak istraživanja je što je u od antinflatornih i regulatornih citokina analizirana samo koncentracija TGF- β . Kako i TGF- β i IL-6 imaju i važnu ulogu i u diferenciranju Th17 limfocita, veoma bi informativno bilo da smo analizirali i IL-17 kao predstavnik Th17 imunog odgovora. Od informacija koje bi upotpunile nalaze bile bi i

koncentracije nekog od citokina Th1 imunskog odgovora, no kako je cilj bio sagledavanje postojanja/nepostojanja antiinflamatornog odgovora a ne različitih podtipova imunskih odgovora i usled materijalnih ograničenja odlučili smo se za kvantifikovanje vrednosti ova dva citokina u serumu, kao predstavnika pro- i antiinflamatornih citokina.

Prema našem saznanju, ovo istraživanje po prvi put pokazuje povezanost nivoa IL-6 i TGF- β i iskustva zlostavljanja u detinjstvu kod odraslih depresivnih pacijenata. Naši rezultati ukazuju da mehanizmi kojima zlostavljanje u detinjstvu povećava podložnost za razvoj depresije u odraslom dobu mogu biti preko dugotrajno izmenjenog obrasca imunskog odgovora koji ostaje prisutan i u odraslom dobu. Ove rezultate treba imati u vidu i pri definisanju i implementaciji strategija prevencije depresije, kako u dečijem doba i u odraslom dobu.

S druge strane, naši nalazi ukazuju da je samo deo pacijenata sa depresijom koji je bio izložen zlostavljanju odnosno zanemarivanju u detinjstvu imao povišene vrednosti IL-6 i TGF- β . Ovakav nalaz mogao bi biti od važnosti za teorije depresije kao heterogenog poremećaja (Park et al, 2016). Pacijenti koji su bili zlostavljani, i kao posledicu imaju izmenjen imunski odgovor, a koji utiču na povećanu podložnost za depresiju, mogu biti samo jedna specifična podgrupa ovog heterogenog entiteta. Ta podgrupa pacijenata bi potencijalno mogla imati dodatne koristi i u tretmanu antiinflamatornim lekovima. Dalje detaljnije istraživanje povezanosti imunskog odgovora sa zlostavljanjem u detinjstvu kod odraslih pacijenata sa depresijom doprineće boljem razumevanju etiopatogeneze ovog čestog poremećaja i njegovog efikasnijeg lečenja.

Zaključci

Na osnovu rezultata našeg istraživanja doneti su sledeći zaključci:

1. Koncentracija IL-6 i TGF- β statistički je značajno veća kod pacijenata sa depresivnom epizodom u poređenju sa zdravim ispitanicima.
2. Nije pokazana zavisnost povišene koncentracije IL-6 i TGF- β u odnosu na sociodemografse i kliničke karakteristike uzorka.
3. Polovina ispitanih odraslih depresivnih pacijenata je ispunjavalo kriterijume za umereno do teško iskustvo zlostavljanja odnosno zanemarivanja u detinjstvu.
4. Koncentracija IL-6 korelira sa stepenom težine iskustva zlostavljanja u detinjstvu kod odraslih depresivnih pacijenata, ukazujući da što je zlostavljanje i/ili zanemarivanje u detinjstvu bilo izraženije, osoba u depresivnoj epizodi ima više nivoa IL-6.
5. Posmatrano prema različitim oblicima trauma u detinjstvu, fizičko i emocionalno zlostavljanje kao i fizičko zanemarivanje značajno su korelirali sa nivoom IL-6 u serumu.
6. Iako u našem uzorku povezanost između različitih oblika zlostavljanja i zanemarivanja i koncentracije TGF- β nije dostigla nivo statističke značajnosti, emocionalno i fizičko zanemarivanje su pokazali pozitivan trend korelacije.
7. Interleukin 6 kao proinflamatorni imunski marker može biti važan razvojni medijator, povezujući fizičko i emocionalno zlostavljanje u preadolescentnom periodu sa razvojem depresivnog poremećaja u kasnijem odraslom životnom dobu.
8. Povišene vrednosti IL-6 i TGF- β , kao citokina koji reprezentuju imunski odgovor, kod odraslih osoba sa depresijom mogu biti i u vezi sa ranim traumatskim iskustvima a ne sa aktuelnim kliničkim karakteristikama depresije.

7. Literatura

1. Abraham K. A Psycho-analytical Study. Clinical Papers and Essays on Psycho-Analysis. 1911. London: The Hogarth Press and the Institute of Psychoanalysis.
2. Adam TC, Epel ES. Stress, eating and the reward system. *Physiol Behav* 2007; 91(4):449–58.
3. Al-Fadhel SZ, Al-Hakeim HK, Al-Dujaili AH, Maes M. IL-10 is associated with increased mu-opioid receptor levels in major depressive disorder. *Eur Psychiatry*. 2019; 57:46-51.
4. American Psychiatric Association. "Schizophrenia". Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-II (PDF). Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 1968; Inc. pp. 36–37, 40. Archived from the original (PDF) on 2007-08-20. Retrieved 2008-08-03.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text rev.). Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
6. Anacker C, Cattaneo A, Luoni A, Musaelyan K, Zunszain PA, Milanesi E. Glucocorticoid - related molecular signaling pathways regulating hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacol*. 2013; 38:872–83.
7. Anderson CM, Teicher MH, Polcari A, Renshaw PF. Abnormal T2 relaxation time in the cerebellar vermis of adults sexually abused in childhood: potential role of the vermis in stress-enhanced risk for drug abuse. *Psycho-neuro-endocrinology*; 2002; 27(1-2):231-44.
8. Andreasen NC, Black DW. Introductory textbook of psychiatry, 3rd edition. American Psychiatric Publishing, Inc, 2001.
9. Antonioli M, Rybka J, Carvalho LA. Neuroimmune endocrine effects of antidepressants. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2012; 8:65-83.
10. Archer JA, Hutchison IL, Dorudi S, Stansfeld SA, Korszun A. Interrelationship of depression, stress and inflammation in cancer patients: a preliminary study. *J Affect Disord*. 2012; 143(1-3):39-46.
11. Bădescu SV, Tătaru C, Kobylinska L, Georgescu EL, Zahiu DM, Zăgorean AM, Zăgorean L. The association between Diabetes mellitus and Depression. *J Med Life*. 2016; 9(2):120-5.

12. Baldwin JR, Arseneault L, Caspi A, Fisher HL, Moffitt TE, Odgers CL, Pariante C, Ambler A, Dove R, Kopa A, Matthews T, Menard A, Sugden K, Williams B, Danese A. Childhood victimization and inflammation in young adulthood: A genetically sensitive cohort study. *Brain Behav Immun*. 2018; 67:211-217.
13. Batuman OA, Ferrero A, Cupp C, Jimenez SA, Khalili K. Differential regulation of transforming growth factor beta-1 gene expression by glucocorticoids in human T and glial cells. *Journal of Immunology*. 1995; 155:4397–4405.
14. Baumeister D, Akhtar R, Ciufolini S, Pariante CM, Mondelli V. Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α . *Mol Psychiatry*. 2016; 21(5): 642-9.
15. Beck A, Rush J, Shaw B, Emery G. *Cognitive Therapy of Depression*. Guilford Press. 1987.
16. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1961; 4: 561–571.
17. Beck AT. *Depression: Causes and treatment*. Philadelphia: University of Pennsylvania Press, 1967.
18. Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD, Walker E, Pogge D, Ahluvalia T, Stokes J, Handelsman L, Medrano M, Desmond D, Zule W. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl*. 2003; 27(2): 169-90.
19. Berrios GE. Melancholia and depression during the 19th century: A conceptual history. *British Journal of Psychiatry* 1988; 153(3):298–304.
20. Bertone-Johnson ER, Whitcomb BW, Missmer SA, Karlson EW, Rich-Edwards JW. Inflammation and early-life abuse in women. *Am J Prev Med*. 2012; 43:611–20.
21. Besedovsky HO, del Rey A. The cytokine-HPA axis feed-back circuit. *Z Rheumatol* 2000; 59 Suppl 2: II/26-II/30
22. Bhattacharya A, Derecki NC, Lovenberg TW, Drevets WC. Role of neuro-immunological factors in the pathophysiology of mood disorders. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016; 233(9):1623-36.
23. Bibring E. The mechanism of depression. In P. Greenacre (Ed.), *Affective disorders; psychoanalytic contributions to their study*. 1953: pp. 13-48. Oxford, England: International Universities Press

24. Black C, Miller BJ. Meta-Analysis of Cytokines and Chemokines in Suicidality: Distinguishing Suicidal Versus Nonsuicidal Patients. *Biol Psychiatry*. 2015; 78(1):28-37.
25. Boch SJ, Ford JL. C-reactive protein levels among U.S. Adults exposed to parental incarceration. *Biol. Res. Nurs.* 2015; 17:574–584.
26. Bowlby J. Separation Anxiety. *International Journal of Psychoanalysis*. 1960; 41:89–113.
27. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. *American Journal of Psychiatry*. 2000; 157:115–118.
28. Briere J. Trauma symptoms checklist for children (TSCC): Professional manual, Psychological Assessment Resources: Odessa, Florida, 1996.
29. Brocker C, Thompson D, Matsumoto A, Nebert DW, Vasiliou V. "Evolutionary divergence and functions of the human interleukin (IL) gene family". *Human Genomics*. 2010; 5(1):30–55.
30. Bull SJ, Huezo-Diaz P, Binder EB, Cubells JF, Ranjith G, Maddock C, Miyazaki C, Alexander N, Hotopf M, Cleare AJ, Norris S, Cassidy E, Aitchison KJ, Miller AH, Pariante CM. Functional polymorphisms in the interleukin-6 and serotonin transporter genes, and depression and fatigue induced by interferon-alpha and ribavirin treatment. *Mol Psychiatry* 2009; 14:1095-1104.
31. Burton, R. *The Anatomy of Melancholy*. Vintage Books, A Division of Random House, New York, 1977.
32. Calati R, Crisafulli C, Balestri M, Serretti A, Spina E, Calabrò M, Sidoti A, Albani D, Massat I, Höfer P, Amital D, Juven-Wetzler A, Kasper S, Zohar J, Souery D, Montgomery S, Mendlewicz J. Evaluation of the role of MAPK1 and CREB1 polymorphisms on treatment resistance, response and remission in mood disorder patients. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2013; 44:271–278.
33. Calogero AE, Gallucci WT, Chrousos GP, Gold PW. Catecholamine effects upon rat hypothalamic corticotropin-releasing hormone secretion in vitro. *J Clin Invest* 1988; 82: 839-846.
34. Canu E, Kostić M, Agosta F, Munjiza A, Ferraro PM, Pesic D, Copetti M, Peljto A, Lecic Tosevski D, Filippi M. Brain structural abnormalities in patients with major depression with or without generalized anxiety disorder comorbidity. *J Neurol*. 2015; 262(5):1255-65.

35. Capuron L, Gumnick JF, Musselman DL, Lawson DH, Reemsnyder A, Nemeroff CB, Miller AH. Neurobehavioral effects of interferon- α in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology* 2002; 26:643-652.
36. Caraci F, Battaglia G, Busceti C, Biagioni F, Mastroiacovo F, Bosco P, Drago F, Nicoletti F, Sortino MA, Copani A. TGF- β 1 protects against A β -neurotoxicity via the phosphatidylinositol-3-kinase pathway. *Neurobiol. Dis.* 2008; 30(2):234–242.
37. Caraci F, Bosco P, Signorelli M, Spada RS, Cosentino FI, Toscano G, Bonforte C, Muratore S, Prestianni G, Panerai S, Giambirtone MC, Gulotta E, Romano C, Salluzzo MG, Nicoletti F, Copani A, Drago F, Aguglia E, Ferri R. The CC genotype of transforming growth factor- β 1 increases the risk of late-onset Alzheimer's disease and is associated with AD-related depression. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2012; 22:281–289.
38. Caraci F, Copani A, Nicoletti F, Drago F. Depression and Alzheimer's disease: neurobiological links and common pharmacological targets. *Eur. J. Pharmacol.* 2010; 626(1):64–71.
39. Caraci F, Gulisano W, Guida CA, Impellizzeri AA, Drago F, Puzzo D, Palmeri A. A key role for TGF- β 1 in hippocampal synaptic plasticity and memory. *Sci. Rep.* 2015; 5:11252.
40. Carpenter LL, Gawuga CE, Tyrka AR, Lee JK, Anderson GM, Price LH. Association between plasma IL-6 response to acute stress and early life adversity in healthy adults. *Neuropsychopharmacology.* 2010; 35(13): 2617-23.
41. Carroll JE, Cohen S, Marsland AL. Early childhood socioeconomic status is associated with circulating interleukin-6 among mid-life adults. *Brain Behav. Immun.* 2011; 25:1468–147
42. Cattaneo A, Cattane N, Malpighi C, Czamara D, Suarez A, Mariani N, Kajantie E, Luoni A, Eriksson JG, Lahti J, Mondelli V, Dazzan P, Räikkönen K, Binder EB, Riva MA, Pariante CM. FoxO1, A2M, and TGF- β 1: three novel genes predicting depression in gene X environment interactions are identified using cross-species and cross-tissues transcriptomic and miRNomic analyses. *Mol Psychiatry.* 2018; 23(11):2192-2208.
43. Checkley S. The neuroendocrinology of depression and chronic stress. *Br Med Bull.* 1996; 52(3):597-617.

44. Clement HW, Buschmann J, Rex S, Grote C, Opper C, Gemsa D, Wesemann W. Effects of interferon-gamma, interleukin-1 beta, and tumor necrosis factor-alpha on the serotonin metabolism in the nucleus raphe dorsalis of the rat. *J Neural Transm (Vienna)* 1997; 104:981-991.
45. Cohen S, Bigazzi PE, Yoshida T. Commentary. Similarities of T cell function in cell-mediated immunity and antibody production. *Cell. Immunol.* 1974; 12(1):150–9.
46. Cohen-Woods S, Fisher HL, Ahmetspahic D, Douroudis K, Stacey D, Hosang GM, Korszun A, Owen M, Craddock N, Arolt V, Dannowski U, Breen G, Craig IW, Farmer A, Baune BT, Lewis CM, Uher R, McGuffin P. Interaction between childhood maltreatment on immunogenetic risk in depression: Discovery and replication in clinical case-control samples. *Brain Behav. Immun.* 2018; 67:203–210.
47. Cole CE, Patterson RM, Craig JB, Thomas WE, Ristine LP, Stahly M, Pasamanick B. A Controlled Study of Efficacy of Iproniazid in Treatment of Depression. *AMA Arch Gen Psychiatry* 1959; 1(5):513-518.
48. Cole SW, Arevalo JM, Takahashi R, Sloan EK, Lutgendorf SK, Sood AK, Sheridan, JF, Seeman TE. Computational identification of gene-social environment interaction at the human IL6 locus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2010; 107: 5681e5686.
49. Copeland WE, Wolke D, Lereya ST, Shanahan L, Worthman C, Costello EJ. Childhood bullying involvement predicts low-grade systemic inflammation into adulthood. *PNAS* 2014; 111:7570–7575.
50. Crowther RJ. *The ELISA Guidebook*. Second Edition ed. Walker JM, editor: Humana Press; 2009.
51. Cunningham ET, De Souza EB. Interleukin 1 receptors in the brain and endocrine tissues. *Immunol Today* 1993; 14:171-176.
52. Dailly E, Chenu F, Renard CE, Bourin M. Dopamine, depression and antidepressants. *Fundam Clin Pharmacol.* 2004; 18(6):601-7.
53. Danese A, Moffitt TE, Harrington H, Milne BJ, Polanczyk G, Pariante CM, Poulton R, Caspi A. Adverse childhood experiences and adult risk factors for age-related disease: depression, inflammation, and clustering of metabolic risk markers. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009; 163(12):1135-43.
54. Danese A, Moffitt TE, Pariante CM, Ambler A, Poulton R, Caspi A. Elevated inflammation levels in depressed adults with a history of childhood maltreatment. *Arch Gen Psychiatry.* 2008; 65(4):409-15.

55. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 46-56.
56. Davami MH, Baharlou R, Ahmadi Vasmehjani A, Ghanizadeh A, Keshtkar M, Dezhkam I, Atashzar MR. Elevated IL-17 and TGF- β Serum Levels: A Positive Correlation between T-helper 17 Cell-Related Pro-Inflammatory Responses with Major Depressive Disorder. *Basic Clin Neurosci*. 2016; 7(2):137-42.
57. Davis MC, Lemery-Chalfant K, Yeung EW, Luecken LJ, Zautra AJ, Irwin MR. Interleukin-6 and Depressive Mood Symptoms: Mediators of the Association Between Childhood Abuse and Cognitive Performance in Middle-Aged Adults. *Ann Behav Med*. 2019; 53(1):29-38.
58. Davison K. Historical aspects of mood disorders. *Psychiatry*. 2006; 5(4): 115–18.
59. De Bellis M, Thomas L. Biologic findings of post-traumatic stress disorder and child maltreatment. *Current Psychiatry Reports*. 2003; 5:108-117.
60. De Bellis MD. The psychobiology of neglect. *Child Maltreatment*. 2005; 10 (2):150-72.
61. De Bosscher K, Vanden Berghe W, Vermeulen L, Plaisance S, Boone E, Haegeman G. Glucocorticoids repress NF-kappaB-driven genes by disturbing the interaction of p65 with the basal transcription machinery, irrespective of coactivator levels in the cell. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 2000; 97: 3919-3924.
62. de Punder K, Entringer S, Heim C, Deuter CE, Otte C, Wingenfeld K, Kuehl LK. Inflammatory Measures in Depressed Patients With and Without a History of Adverse Childhood Experiences. *Front Psychiatry*. 2018; 9:610.
63. De Venter M, Demyttenaere K, Bruffaerts R. The relationship between adverse childhood experiences and mental health in adulthood. A systematic literature review. *Tijdschr Psychiatr*. 2013; 55(4):259-68.
64. Delgado PL, Moreno FA. Role of norepinephrine in depression. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61 Suppl 1:5-12.
65. D'Elia ATD, Matsuzaka CT, Neto JBB, Mello MF, Juruena MF, Mello AF. Childhood Sexual Abuse and Indicators of Immune Activity: A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2018; 9:354.
66. Dendorfer U, Oettgen P, Libermann TA. Multiple regulatory elements in the interleukin-6 gene mediate induction by prostaglandins, cyclic AMP, and lipopolysaccharide. *Mol. Cell Biol*. 1994; 14:4443-4454.

67. Depino AM, Lucchina L, Pitossi F. Early and adult hippocampal TGF-beta1 overexpression have opposite effects on behavior. *Brain Behav. Immun.* 2011; 25 (8): 1582–1591.
68. Desir MP, Karatekin C. Parent- and Sibling-Directed Aggression in Children of Domestic Violence Victims. *Violence Vict.* 2018; 33(5):886-901.
69. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, American Psychiatric Association, 4th Edition, 2000.
70. Dixon D, Meng H, Goldberg R, Schneiderman N, Delamater A. Stress and body mass index each contributes independently to tumor necrosis factor- α production in prepubescent latino children. *J. Pediatr. Nurs.* 2009; 24: 378–388.
71. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctôt KL. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry.* 2010; 67(5), 446-57.
72. Dušica Lečić Toševski. Institut za Mentalno Zdravlje, prvih 55 godina, Institut za Mentalno Zdravlje, Beograd, 2018. Poglavlje kabinet za zaštitu dece od zlostavljanja i zanemarivanja p.p.66-68.
73. Eaton WW, Anthony JC, Gallo J, Cai G, Tien A, Romanoski A, Lyketsos C, Chen LS. Natural history of Diagnostic Interview Schedule/DSM-IV major depression. The Baltimore Epidemiologic Catchment Area follow-up. *Archives of General Psychiatry.* 1997; 54(11):993–99.
74. Eidan AJ, Al-Harmoosh RA, Al-Amarei HM. Estimation of IL-6, INF γ , and Lipid Profile in Suicidal and Nonsuicidal Adults with Major Depressive Disorder. *J Interferon Cytokine Res.* 2019; 39(3):181-189.
75. Eisenstein EM, Williams CB. The Treg/Th17 Cell Balance: A New Paradigm for Autoimmunity. *Pediatric Research.* 2009; 65 (5 Part 2): 26R–31R.
76. Ekdahl CT, Kokaia Z, Lindvall O. Brain inflammation and adult neurogenesis: the dual role of microglia. *Neuroscience* 2009; 158: 1021-1029.
77. Endrighi R, Hamer M, Steptoe A. Postmenopausal Women Exhibit Greater Interleukin-6 Responses to Mental Stress Than Older Men. *Ann Behav Med.* 2016; 50(4):564-71.
78. Essabar L, Khalqallah A, Dakhama BS. Child sexual abuse: report of 311 cases with review of literature. *Pan Afr Med J.* 2015; 20:47.
79. Fanning JR, Lee R, Gozal D, Coussons-Read M, Coccaro EF. Childhood trauma and parental style: Relationship with markers of inflammation, oxidative stress, and

- aggression in healthy and personality disordered subjects. *Biol Psychol.* 2015; 112: 56-65.
80. Farabaugh A, Mischoulon D, Fava M, Guyker W, Alpert J. The overlap between personality disorders and major depressive disorder (MDD). *Ann Clin Psychiatry.* 2004; 16(4):217-24.
81. Feder A, Skipper J, Blair JR, Buchholz K, Mathew SJ, Schwarz M, Doucette JT, Alonso A, Collins KA, Neumeister A, Charney DS. Tryptophan depletion and emotional processing in healthy volunteers at high risk for depression. *Biol Psychiatry* 2011; 69: 804-807.
82. Felger JC, Miller AH. Neurotherapeutic implications of brain-immune interactions. *Neuropsychopharmacology* 2014; 39: 242-243.
83. Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory Cytokines in Depression: Neurobiological Mechanisms and Therapeutic Implications. *Neuroscience.* 2013; 246: 199–229.
84. Flint J, Kendler KS. The genetics of major depression. *Neuron.* 2014; 81(3):484-503.
85. Frankl V. *Man's Search for Meaning.* Beacon Press, 2006.
86. Freidin M, Bennett MV, Kessler JA. Cultured sympathetic neurons synthesize and release the cytokine interleukin 1 beta. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:10440-10443.
87. Freud S. "Mourning and Melancholia". In Richards A (ed.). *11. On Metapsychology: The Theory of Psychoanalysis.* Aylesbury, Bucks: Pelican. 1984. pp. 245–69.
88. Freud, Sigmund. "*Trauer und Melancholie*" [Mourning and Melancholia]. *Internationale Zeitschrift für Ärztliche Psychoanalyse [International Journal for Medical Psychoanalysis].* Leipzig and Vienna: Hugo Heller. 1917; 4 (6): 288–301. Retrieved August 2014.
89. Fromm S. Total estimated cost of child abuse and neglect in United States: statistical evidence. Chicago, IL. Prevent Child Abuse America (PCAA), 2001.
90. Gądek-Michalska A, Tadeusz J, Rachwalska P, Bugajski J. Cytokines, prostaglandins and nitric oxide in the regulation of stress-response systems. *Pharmacol Rep* 2013; 65: 1655-1662.
91. Gallo EAG, Munhoz TN, Loret de Mola C, Murray J. Gender differences in the effects of childhood maltreatment on adult depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis. *Child Abuse Negl.* 2018; 79:107-114.
92. Garcia-Oscos F, Pena D, Housini M, Cheng D, Lopez D, Borland MS, SalgadoDelgado R, Salgado H, D'Mello S, Kilgard MP, Rose-John S, Atzori M.

- Vagal nerve stimulation blocks interleukin 6-dependent synaptic hyperexcitability induced by lipopolysaccharide-induced acute stress in the rodent prefrontal cortex. *Brain Behav. Immun.* 2015; 43:149-158.
93. Ghosh M, Daniels J, Pyra M, Juzumaite M, Jais M, Murphy K, Taylor TN, Kassaye S, Benning L, Cohen M, Weber K. Impact of chronic sexual abuse and depression on inflammation and wound healing in the female reproductive tract of HIV-uninfected and HIV-infected women. *PLoS One.* 2018; 13(6):e0198412.
94. Gilbody S, House AO, Sheldon TA. Screening and case finding instruments for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (4):CD002792.
95. Glaser D. Child Abuse and Neglect and the Brain – A Review. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines.* 2001; 41(1):97-116.
96. Glover AT, Shaw SM, Williams SG, Fildes JE. Can inflammation be an independent predictor of depression? *Brain Behav Immun* 2010; 24: 173; author reply 174-175.
97. Gomes FC, Sousa Vde O, Romao L. Emerging roles for TGF-beta1 in nervous system development. *Int J Dev Neurosci: Off J Int Soc Dev Neurosci.* 2005; 23:413–24.
98. Goodman M, New AS, Triebwasser J, Collins KA, Siever L. Phenotype, endophenotype, and genotype comparisons between borderline personality disorder and major depressive disorder. *J Pers Disord.* 2010; 24(1):38-59.
99. Goodwin GM. Depression and associated physical diseases and symptoms. *Dialogues Clin Neurosci.* 2006; 8(2):259-65.
100. Gorman JM. Comorbid depression and anxiety spectrum disorders. *Depress Anxiety.* 1996; 4(4):160–168.
101. Gouin JP, Glaser R, Malarkey WB, Beversdorf D, Kiecolt-Glaser JK. Childhood abuse and inflammatory responses to daily stressors. *Ann Behav Med.* 2012; 44(2): 287-92.
102. Graciarena M, Depino AM, Pitossi FJ. Prenatal inflammation impairs adult neurogenesis and memory related behavior through persistent hippocampal TGFbeta1 downregulation. *Brain Behav. Immun.* 2010; 24(8):1301–1309.
103. Grosse L, Ambrée O, Jörgens S, Jawahar MC, Singhal G, Stacey D, Arolt V, Baune BT. Cytokine levels in major depression are related to childhood trauma but not to recent stressors. *Psychoneuroendocrinology.* 2016; 73:24-31.

104. Gruol DL. IL-6 regulation of synaptic function in the CNS. *Neuropharmacology*. 2015; 96(Pt A): 42–54.
105. Guo T, Guo Z, Yang X, Sun L, Wang S, Yingge A, He X, Ya T. The Alterations of IL-1 β , IL-6, and TGF- β Levels in Hippocampal CA3 Region of Chronic Restraint Stress Rats after Electroacupuncture (EA) Pretreatment. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014; 2014:369158.
106. H. Kohut. *The Analysis of the Self*. New York: International Universities Press. 3, 1971.
107. Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimaki M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor alpha and C reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav. Immun*. 2015; 49: 206e215.
108. Hamilton M. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1960; 23: 56-62.
109. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br. J. Med. Psychol*. 1959; 32: 50–55.
110. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36: 2452-2459.
111. Haque A. Psychology from Islamic perspective: Contributions of early Muslim scholars and challenges to contemporary Muslim psychologists. *Journal of Religion and Health*. 2004; 43(4):357–377.
112. Hartwell KJ, Moran-Santa Maria MM, Twal WO, Shaftman S, DeSantis SM, McRae-Clark AL, Brady KT. Association of elevated cytokines with childhood adversity in a sample of healthy adults. *J Psychiatr Res*. 2013; 47(5): 604-10.
113. Hayashi Y, Okamoto Y, Takagaki K, Okada G, Toki S, Inoue T, Tanabe H, Kobayakawa M, Yamawaki S. Direct and indirect influences of childhood abuse on depression symptoms in patients with major depressive disorder. *BMC Psychiatry*. 2015;15:244.
114. Heim C, Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies, *Biological Psychiatry*. 2001; 49:1023–1039.
115. Hirschfeld RM. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61 Suppl 6:4-6.

116. Hirschfeld RMA, Klerman GL, Clayton PJ, Keller MB. Assessing personality: the effect of the depressive state on trait measurement. *Am J Psychiatry* 1983a; 140:695-699.
117. Hirschfeld RMA, Klerman GL, Clayton PJ, Keller MB. Personality and depression. *Arch Gen Psychiatry* 1983b; 40:993-998.
118. Hodes GE, Ménard C, Russo SJ. Integrating Interleukin-6 into depression diagnosis and treatment. *Neurobiol Stress*. 2016; 29(4):15-22.
119. Hoge EA, Bui E, Palitz SA, Schwarz NR, Owens ME, Johnston JM, Pollack MH, Simon NM. The effect of mindfulness meditation training on biological acute stress responses in generalized anxiety disorder. *Psychiatry Res*. 2018; 262:328-332.
120. Hosang GM, Fisher HL, Hodgson K, Maughan B, Farmer AE. Childhood maltreatment and adult medical morbidity in mood disorders: comparison of unipolar depression with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2018; 213(5):645-653.
121. Hovens JGFM, Giltay EJ, van Hemert AM, Penninx BWJH. Emotional scars: impact of childhood trauma on the development of depressive and anxiety disorders later in life. *Tijdschr Psychiatr*. 2017; 59(5):286-296.
122. Huang M, Su S, Goldberg J, Miller AH, Levantsevych OM, Shallenberger L, Pimple P, Pearce B, Bremner JD, Vaccarino V. Longitudinal association of inflammation with depressive symptoms: A 7-year cross-lagged twin difference study. *Brain Behav Immun*. 2019; 75:200-207.
123. ICD-10: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders. World Health Organization. 1994.
124. Išpanović-Radojković V, Ignjatović T, Kalezić Vignjević A, Stevanović I, Srna J, Vujović R, Žegarac N. Zaštita deteta od zlostavljanja i zanemarivanja: primena Opšteg protokola. Beograd: Centar za prava deteta; 2011.
125. Jackson AM, Kissoon N, Greene C. Aspects of abuse: recognizing and responding to child maltreatment. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2015; 45(3):58-70.
126. Jacquart D. "The Influence of Arabic Medicine in the Medieval West" in Morrison & Rashed 1996, pp. 980.
127. Janelidze S, Mattei D, Westrin Å, Träskman-Bendz L, Brundin L. Cytokine levels in the blood may distinguish suicide attempters from depressed patients. *Brain Behav Immun*. 2011; 25(2): 335-9.

128. Jansen R, Penninx BW, Madar V, Xia K, Milaneschi Y, Hottenga JJ, Hammerschlag AR, Beekman A, van der Wee N, Smit JH, Brooks AI, Tischfield J, Posthuma D, Schoevers R, van Grootheest G, Willemsen G, de Geus EJ, Boomsma DI, Wright FA, Zou F, Sun W, Sullivan PF. Gene expression in major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2016; 21(3):339-47.
129. Janssen DG, Caniato RN, Verster JC, Baune BT. A psychoneuroimmunological review on cytokines involved in antidepressant treatment response. *Hum Psychopharmacol* 2010; 25: 201-215.
130. Janusek LW, Tell D, Gaylord-Harden N, Mathews HL. Relationship of childhood adversity and neighborhood violence to a proinflammatory phenotype in emerging adult African American men: An epigenetic link. *Brain Behav Immun*. 2017; 60:126-135.
131. Jarskog LF, Xiao H, Wilkie MB, Lauder JM, Gilmore JH. Cytokine regulation of embryonic rat dopamine and serotonin neuronal survival in vitro. *Int. J. Dev. Neurosci*. 1997; 15:711-716.
132. Jaso BA, Niciu MJ, Iadarola ND, Lally N, Richards EM, Park M, Ballard ED, Nugent AC, Machado-Vieira R, Zarate CA. Therapeutic Modulation of Glutamate Receptors in Major Depressive Disorder. *Curr Neuropharmacol*. 2017; 15(1):57-70.
133. Jeon SW, Kim YK. Neuroinflammation and cytokine abnormality in major depression: Cause or consequence in that illness? *World J Psychiatry*. 2016; 6(3):283-93.
134. Johnson JG, Cohen P, Brown J, Smailes EM, Bernstein DP. Childhood maltreatment increases risk for personality disorders during early adulthood. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1999; 56(7):600-6.
135. Juonala M, Viikari JSA, Rönkä T, Taittonen L, Marniemi J, Raitakari OT. Childhood C-reactive protein in predicting CRP and carotid intima-media thickness in adulthood: the cardiovascular risk in Young Finns study. *Arterioscler. Thrombo. Vasc. Biol*. 2006; 26:1883-1888.
136. Kahl KG, Rudolf S, Stoeckelhuber BM, Dibbelt L, Gehl HB, Markhof K, Hohagen F, Schweiger U. Bone mineral density, markers of bone turnover, and cytokines in young women with borderline personality disorder with and without comorbid major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 2005; 162(1):168-74.

137. Kaličanin P. Psihijatrija: poremećaji raspoloženja p.631-689. Elit Medica Beograd 2002.
138. Karlović D, Serretti A, Vrkić N, Martinac M, Marčinko D. Serum concentrations of CRP, IL-6, TNF- α and cortisol in major depressive disorder with melancholic or atypical features. *Psychiatry Res.* 2012; 198(1):74-80.
139. Keaton SA, Madaj ZB, Heilman P, Smart L, Grit J, Gibbons R, Postolache TT, Roaten K, Achtyes ED, Brundin L. An inflammatory profile linked to increased suicide risk. *J Affect Disord.* 2019; 247:57-65.
140. Kelley BT, Thornberry TP, Smith CA. In the wake of childhood maltreatment. Washington, DC: National Institute of Justice. 1997.
141. Kendall-Tackett KA. Treating the lifetime health effects of childhood victimization Kingston, NJ: Civic Research Institute Inc, 2003.
142. Kendall-Tackett KA. Treating the lifetime health effects of childhood victimization. Kingston, NJ: Civic Research Institute Inc. 2000.
143. Kendler KS, Gardner, Charles O. Twin Studies of Adult Psychiatric and Substance Dependence Disorders: Are They Biased By Differences in the Environmental Experiences of Monozygotic and Dizygotic Twins in Childhood and Adolescence, *Psychological Medicine.* 1998; 28: 625-33.
144. Kennedy N, Abbott R, Paykel ES. Longitudinal syndromal and sub-syndromal symptoms after severe depression: 10-year follow-up study. *Br J Psychiatry.* 2004; 184:330–6.
145. Kessler RC, Bromet EJ. "The epidemiology of depression across cultures". *Annual Review of Public Health.* 2013; 34:119–38.
146. Kessler RC. The effects of stressful life events on depression. *Annu Rev Psychol.* 1997; 48:191-214.
147. Khairova RA, Machado-Vieira R, Du J, Manji HK. A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12:561-578.
148. Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, Lewis G, Jones PB. 2014. Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 1121e1128

149. Khulan B, Manning JR, Dunbar DR, Seckl JR, Raikkonen K, Eriksson JG, Drake AJ. Epigenomic profiling of men exposed to early life stress reveals DNA methylation differences in association with current mental state. *Transl Psychiatry*. 2014; 4:e448.
150. Kim ES, Kim RS, Ren RF, Hawver DB, Flanders KC. Transforming growth factor-beta inhibits apoptosis induced by beta-amyloid peptide fragment 25–35 in cultured neuronal cells. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1998; 62(2):122–130.
151. Kim YK, Lee SW, Kim SH, Shim SH, Han SW, Choi SH. Differences in cytokines between non-suicidal patients and suicidal patients in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008; 32(2):356–361.
152. Kim YK, Na KS, Shin KH, Jung HY, Choi SH, Kim JB. Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31(5):1044–53.
153. Klein M. Psychogenesis of manic-depressive states: contributions to psychoanalysis. London: Hogarth, 1934.
154. Köhler CA, Freitas TH, Maes M, de Andrade NQ, Liu CS, Fernandes BS, Stubbs B, Solmi M, Veronese N, Herrmann N, Raison CL, Miller BJ, Lanctôt KL, Carvalho AF. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2017; 135(5):373–387.
155. Kohler O, Krogh J, Mors O, Benros ME. Inflammation in Depression and the Potential for Anti-Inflammatory Treatment. *Curr. Neuropharmacol*. 2016; 14: 732–42.
156. Kondo N, Suda Y, Nakao A, Oh-Oka K, Suzuki K, Ishimaru K, Sato M, Tanaka T, Nagai A, Yamagata Z. Maternal psychosocial factors determining the concentrations of transforming growth factor-beta in breast milk. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011; 22(8):853–61.
157. Kong E, Sucic S, Monje FJ, Savalli G, Diao W, Khan D, Ronovsky M, Cabatic M, Koban F, Freissmuth M, Pollak DD. STAT3 controls IL6-dependent regulation of serotonin transporter function and depression-like behavior. *Sci Rep*. 2015; 5:9009.
158. Kostic M, Canu E, Agosta F, Munjiza A, Novakovic I, Dobricic V, Maria Ferraro P, Miler Jerkovic V, Pekmezovic T, Lecic Tosevski D, Filippi M. The cumulative effect of genetic polymorphisms on depression and brain structural integrity. *Hum Brain Mapp*. 2016; 37(6):2173–84.

159. Kraus C, Castrén E, Kasper S, Lanzenberger R. Serotonin and neuroplasticity - Links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017; 77:317-326.
160. Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 683-694.
161. Krug EG, Dahlberg LL, Mercy JA, Zwi AB, Lozano R (eds). *World report on violence and health.* Geneva: World Health Organization; 2002.
162. Kulkarni AB, Huh CG, Becker D, Geiser A, Lyght M, Flanders KC, Roberts A B, Sporn MB, Ward JM. Transforming growth factor beta 1 null mutation in mice causes excessive inflammatory response and early death. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1993; 90 (2): 770–774.
163. Kunugi H, Hori H, Adachi N, Numakawa T. Interface between hypothalamic-pituitary-adrenal axis and brain-derived neurotrophic factor in depression. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2010; 64(5):447-59.
164. Labonté B, Suderman M, Maussion G, Navaro L, Yerko V, Mahar I, Bureau A, Mechawar N, Szyf M, Meaney MJ, Turecki G. Genome-wide epigenetic regulation by early-life trauma. *Arch Gen Psychiatry.* 2012; 69(7):722-31.
165. Lacey RE, Kumari M, Bartley M. Social isolation in childhood and adult inflammation: evidence from the national child development study. *Psychoneuroendocrinology.* 2014; 50: 85–94.
166. Lacey RE, Kumari M, McMunn A. Parental separation in childhood and adulthood inflammation: the importance of material and psychosocial pathways. *Psychoneuroendocrinology.* 2013; 38(11):2476-84.
167. Lam LL, Emberly E, Fraser HB, Neumann SM, Chen E, Miller GE, Kobor MS. Factors underlying variable DNA methylation in a human community cohort. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012; 109.
168. Lamers F, Cui L, Hickie IB, Roca C, Machado-Vieira R, Zarate CA Jr, Merikangas KR. Familial aggregation and heritability of the melancholic and atypical subtypes of depression. *J Affect Disord.* 2016; 204:241-6.
169. Lamers F, Milaneschi Y, Smit JH, Schoevers RA, Wittenberg G, Penninx BWJH. Longitudinal Association Between Depression and Inflammatory Markers: Results From the Netherlands Study of Depression and Anxiety. *Biol Psychiatry.* 2019; pii: S0006-3223(19)30004-6.[Epub ahead of print].

- 170.Lang UE, Borgwardt S. Molecular mechanisms of depression: perspectives on new treatment strategies. *Cell Physiol Biochem*. 2013; 31(6):761-77.
- 171.Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Shach U, Vedder H. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22: 370e379.
- 172.Lecic-Tosevski D. Is urban living good for mental health? *Curr Opin Psychiatry*. 2019; 32(3):204-209.
- 173.Lee HY, Kim YK. Transforming growth factor-beta1 and major depressive disorder with and without attempted suicide: preliminary study. *Psychiatry Res*. 2010; 178(1):92-6.
- 174.Lee KM, Kim YK. The role of IL-12 and TGF-beta1 in the pathophysiology of major depressive disorder. *Int. Immunopharmacol*. 2006; 6 (8): 1298–1304.
- 175.Leonard BE, Myint A. Inflammation and depression: is there a causal connection with dementia? *Neurotox Res* 2006; 10: 149-160.
- 176.Leonard BE. The concept of depression as a dysfunction of the immune system. *Curr Immunol Rev* 2010; 6: 205-212.
- 177.Letterio JJ, Roberts AB. Regulation of immune responses by TGF-beta. *Annual Review of Immunology*. 1998; 16 (1): 137–61.
- 178.Levine ME, Cole SW, Weir DR, Crimmins EM. Childhood and later life stressors and increased inflammatory gene expression at older ages. *Soc Sci Med*. 2015; 130:16-22.
- 179.Li M, D'Arcy C, Meng X. Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. *Psychol Med*. 2016;46(4):717-30.
- 180.Li MO, Flavell RA. TGF-beta: a master of all T cell trades. *Cell*. 2008; 134 (3): 392–404.
- 181.Li XZ, Bai LM, Yang YP, Luo WF, Hu WD, Chen JP, Mao CJ, Liu CF. Effects of IL-6 secreted from astrocytes on the survival of dopaminergic neurons in lipopolysaccharide-induced inflammation. *Neurosci. Res*. 2009; 65:252-258.
- 182.Lin JE, Neylan TC, Epel E, O'Donovan A. Associations of childhood adversity and adulthood trauma with C-reactive protein: A cross-sectional population-based study. *Brain Behav Immun*. 2016; 53:105-112.

- 183.Lloyd CE, Nouwen A, Sartorius N, Ahmed HU, Alvarez A, Bahendeka S, Basangwa D, Bobrov AE, Boden S, Bulgari V, Burti L, Chaturvedi SK, Cimino LC, Gaebel W, de Girolamo G, Gondek TM, de Braude MG, Guntupalli A, Heinze MG, Ji L, Hong X, Khan A, Kiejna A, Kokoszka A, Kamala T, Lalic NM, Lecic Tosevski D, Mankovsky B, Li M, Musau A, Müssig K, Ndetei D, Rabbani G, Srikanta SS, Starostina EG, Shevchuk M, Taj R, Vukovic O, Wölwer W, Xin Y. Prevalence and correlates of depressive disorders in people with Type 2 diabetes: results from the International Prevalence and Treatment of Diabetes and Depression (INTERPRET-DD) study, a collaborative study carried out in 14 countries. *Diabet Med.* 2018; 35(6):760-769.
- 184.Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD, Derecki NC, Castle D, Mandell JW, Lee KS, Harris TH, Kipnis J. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature.* 2015; 523(7560): 337-41.
- 185.Lu S, Peng H, Wang L, Vasish S, Zhang Y, Gao W, Wu W, Liao M, Wang M, Tang H, Li W, Li W, Li Z, Zhou J, Zhang Z, Li L. Elevated specific peripheral cytokines found in major depressive disorder patients with childhood trauma exposure: a cytokine antibody array analysis. *Compr Psychiatry.* 2013; 54(7):953-61.
- 186.Lust JA, Donovan KA, Kline MP, Greipp PR, Ky RA, Maihle NJ. Isolation of an mRNA encoding a soluble form of the human interleukin-6 receptor. *Cytokine* 1992; 4: 96-100.
- 187.Ivera Alvarez HA, Kubzansky LD, Campen MJ, Slavich GM. Early life stress, air pollution, inflammation, and disease: An integrative review and immunologic model of social-environmental adversity and lifespan health. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018; 92:226-242.
- 188.Maes M, Scharpé S, Meltzer HY, Bosmans E, Suy E, Calabrese J, Cosyns P. Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. *Psychiatry Res.* 1993; 49(1): 11-27.
- 189.Maier SF, Watkins LR. Cytokines for psychologists: implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. *Psychol Rev* 1998; 105: 83-107.

190. Malberg JE. Implications of adult hippocampal neurogenesis in antidepressant action. *J. Psychiatry Neurosci.* JPN 2004; 29(3): 196–205.
191. Marković S. Kako su nas vaspitavali – ispovest jednog pravateljsvenog pitomca. Sabrani spisi, knjiga 1. Beograd: Kultura; 1960.
192. Marzi SJ, Sugden K, Arseneault L, Belsky DW, Burrage J, Corcoran DL, Danese A, Fisher HL, Hannon E, Moffitt TE, Odgers CL, Pariante C, Poulton R, Williams BS, Wong CCY, Mill J, Caspi A. Analysis of DNA Methylation in Young People: Limited Evidence for an Association Between Victimization Stress and Epigenetic Variation in Blood. *Am J Psychiatry.* 2018; 175(6):517-529.
193. Maslow AH. Towards a psychology of being. Princeton: D. Van Nostrand Company, 1962.
194. Massagué J. TGF β signalling in context. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 2012; 13 (10): 616–30.
195. Mathieu P, Piantanida AP, Pitossi F. Chronic expression of transforming growth factor-beta enhances adult neurogenesis. *Neuroimmunomodulation* 2010; 17(3): 200–201.
196. Matschke J, Herrmann B, Sperhake J, Körber F, Bajanowski T, Glatzel M. Shaken baby syndrome: a common variant of non-accidental head injury in infants. *Deutsches Arzteblatt International* 2009; 106(13): 211-217.
197. McCauley J, Kern DE, Kolodner K, Dill L, Schroeder AF, De Chant HK, Ryden J, Derogatis LR, Bass EB. Clinical characteristics of women with a history of childhood abuse: unhealed wounds. *JAMA* 1997; 277(17):1362–1368.
198. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, Turecki G, Meaney MJ. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptors in human brain associated with childhood abuse. *Nat Neurosci.* 2009; 12(3):342-8.
199. Međunarodna statistička klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema - deseta revizija (MKB 10). Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”. Izdanje 2013.
200. Ménard C, Hodes GE, Russo SJ. Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. *Neuroscience.* 2016; 321:138-162.
201. Mihailova S, Ivanova-Genova E, Lukanov T, Stoyanova V, Milanova V, Naumova E. A study of TNF- α , TGF- β , IL-10, IL-6, and IFN- γ gene polymorphisms in patients with depression. *J Neuroimmunol.* 2016; 293:123-8.

202. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Reviews Immunology*. 2016; 16: 22–34.
203. Milner J. Assessing physical child abuse risk: the child abuse potential inventory. *Clinical Psychology Review* 1994; 14 (6):547-583.
204. Milosavljević M. *Nasilje nad decom*. Beograd: Fakultet političkih nauka, Čigoja štampa; 1998.
205. Mineur YS, Picciotto MR. Nicotine receptors and depression: revisiting and revising the cholinergic hypothesis. *Trends Pharmacol Sci*. 2010; 31(12):580-6.
206. Miroslava Jašović Gašić, Dušica Lečić Toševski. Psihijatrija. Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu, 2007. Poglavlje zlostavljanje i zanemarivanje dece p.p.264-267.; Poglavlje poremećaji raspoloženja p.p.145-149.
207. Mitkovic Voncina M, Pejovic Milovancevic M, Mandic Maravic V, Lecic Tosevski D. Timeline of Intergenerational Child Maltreatment: the Mind-Brain-Body Interplay. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(8):50
208. Miura H, Ozaki N, Sawada M, Isobe K, Ohta T, Nagatsu T. A link between stress and depression: shifts in the balance between the kynurenine and serotonin pathways of tryptophan metabolism and the etiology and pathophysiology of depression. *Stress* 2008; 11: 198-209.
209. Möhler H. The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. *Neuropharmacology*. 2012; 62(1):42-53.
210. Moieni M, Irwin MR, Jevtic I, Olmstead R, Breen EC, Eisenberger NI. Sex differences in depressive and socioemotional responses to an inflammatory challenge: implications for sex differences in depression. *Neuropsychopharmacology* 2015; 40: 1709e1716.
211. Molnár Z. Timeline: Thomas Willis (1621–1675), the founder of clinical neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience* 2004; 5(4):329–335.
212. Money KM, Olah Z, Korade Z, Garbett KA, Shelton RC, Mirnics K. An altered peripheral IL6 response in major depressive disorder. *Neurobiol Dis*. 2016; 89:46-54.
213. Monje ML, Toda H, Palmer TD. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science* 2003; 302: 1760-1765.
214. Mościcki EK, Umhau JC. Environmental Stressors May Drive Inflammation and Alter Neurocircuitry to Promote Suicidal Behavior. *Curr Psychiatry Rep*. 2019; 21(4):21.

215. Mullberg J, Schooltink H, Stoyan T, Gunther M, Graeve L, Buse G, Mackiewicz A, Heinrich PC, Rose-John S. The soluble interleukin-6 receptor is generated by shedding. *Eur. J. Immunol.* 1993; 23:473-480.
216. Muller D, Errington S, Szabo C, Pitts N, Jacklin L. Cortisol and IL6 Responses to stress in female children presenting at a sexual abuse clinic. *J Child Adolesc Trauma.* 2014; 7:185–91.
217. Murakami M, Hirano T. The pathological and physiological roles of IL-6 amplifier activation. *Int. J. Biol. Sci.* 2012; 8:1267-1280.
218. Murphy MLM, Slavich GM, Chen E, Miller GE. Targeted rejection predicts decreased anti-inflammatory gene expression and increased symptom severity in youth with asthma. *Psychol. Sci.* 2015; 26:111–121.
219. Murphy MLM, Slavich GM, Rohleder N, Miller GE. Targeted rejection triggers differential pro- and anti-inflammatory gene expression in adolescents as a function of social status. *Clin. Psychol. Sci.* 2013; 1:30–40.
220. Musil R, Schwarz MJ, Riedel M, Dehning S, Cerovecki A, Spellmann I, Arolt V, Muller N. Elevated macrophage migration inhibitory factor and decreased transforming growth factor-beta levels in major depression—no influence of celecoxib treatment. *J. Affect. Disord.* 2011; 134 (1-3): 217–225.
221. Muthuramalingam A, Menon V, Rajkumar RP, Negi VS. Is Depression an Inflammatory Disease? Findings from a Cross-Sectional Study at a Tertiary Care Center. *Indian J Psychol Med.* 2016; 38(2):114-9.
222. Myers JE, Berliner L, Briere J, Reid T. *The APSAC Handbook on Child Maltreatment.* Thousand Oaks, CA: Sage Publications; 2002.
223. Myint AM, Kim YK. Network beyond IDO in psychiatric disorders: revisiting neurodegeneration hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014; 48: 304-313.
224. Myint AM, Leonard BE, Steinbusch HW, Kim YK. Th1, Th2, and Th3 cytokine alterations in major depression. *J. Affect. Disord.* 2005; 88 (2): 167–173.
225. Nelson J, Klumparendt A, Doebler P, Ehring T. Childhood maltreatment and characteristics of adult depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2017; 210(2):96-104.
226. Nusslock R, Miller GE. Early-Life Adversity and Physical and Emotional Health Across the Lifespan: A Neuroimmune Network Hypothesis. *Biol Psychiatry.* 2016; 80(1):23-32.

227. Oates M. Suicide: the leading cause of maternal death, *The British Journal of Psychiatry*. 2003; 183:279-281.
228. O'Brien SM, Fitzgerald P, Scully P, Landers A, Scott LV, Dinan TG. Impact of gender and menstrual cycle phase on plasma cytokine concentrations. *Neuroimmunomodulation* 2007; 14: 84e90.
229. Odhayani AA, Watson WJ, Watson L. Behavioural consequences of child abuse. *Can Fam Physician*. 2013; 59(8):831-836.
230. O'Donovan A, Hughes BM, Slavich GM, Lynch L, Cronin MT, O'Farrelly C, Malone KM. Clinical anxiety, cortisol and interleukin-6: evidence for specificity in emotion-biology relationships. *Brain Behav Immun*. 2010; 24(7):1074-7.
231. O'Donovan A, Rush G, Hoatam G, Hughes BM, McCrohan A, Kelleher C, O'Farrelly C, Malone KM. Suicidal ideation is associated with elevated inflammation in patients with major depressive disorder. *Depress Anxiety*. 2013; 30(4):307-14.
232. Ogłodek EA, Szota AM, Just MJ, Szromek AR, Araszkievicz A. A study of chemokines, chemokine receptors and interleukin-6 in patients with panic disorder, personality disorders and their co-morbidity. *Pharmacol Rep*. 2016; 68(4):756-63.
233. Pace TW, Mletzko TC, Alagbe O, Musselman DL, Nemeroff CB, Miller AH, Heim CM. Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *Am J Psychiatry*. 2006; 163(9): 1630-3.
234. Pallavi P, Sagar R, Mehta M, Sharma S, Subramaniam A, Shamshi F, Sengupta U, Pandey RM, Mukhopadhyay AK. Serum cytokines and anxiety in adolescent depression patients: Gender effect. *Psychiatry Res*. 2015; 229(1-2):374-80.
235. Park SC, Kim JM, Jun TY, Lee MS, Kim JB, Yim HW, Park YC. How many different symptom combinations fulfill the diagnostic criteria for major depressive disorder? Results from the CRESCEND study. *Nord. J. Psychiatry*. 2016; 16:1-6.
236. Peen J, Schoevers RA, Beekman AT, Dekker J. The current status of urban rural differences in psychiatric disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2010; 121(2):84-93.
237. Pejović-Milovančević M, Minčić T, Kalanj D (ured.); Alimpijević Đ, Vidojević O, Vidosavljević M, Đorđević M, Kalanj D, Lakić A, Minčić T, Pejović-Milovančević M, Radosavljev-Kirćanski J, Sedlecki K. Priručnik za primenu Posebnog protokola sistema zdravstvene zaštite za zaštitu dece od zlostavljanja i zanemarivanja. Beograd: Institut za mentalno zdravlje; 2012.

238. Pejovic-Milovancevic M, Mitkovic-Voncina M, Lecic-Tosevski D. Past, present, and future steps in child abuse and neglect issues: the Serbian journey. *European Child and Adolescent Psychiatry* 2015; 24(1):121-124.
239. Posebni protokol sistema zdravstvene zaštite za zaštitu dece od zlostavljanja i zanemarivanja. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2018.
240. Prehn JH, Bindokas VP, Jordan J, Galindo MF, Ghadge GD, Roos RP, Boise LH, Thompson CB, Krajewski S, Reed JC, Miller RJ. Protective effect of transforming growth factor-beta 1 on beta-amyloid neurotoxicity in rat hippocampal neurons. *Mol. Pharmacol.* 1996; 49(2):319–328.
241. Prud'homme GJ, Piccirillo CA. The inhibitory effects of transforming growth factor-beta-1 (TGF-beta1) in autoimmune diseases. *Journal of Autoimmunity* 2000; 14: 23–42.
242. Pusalkar M, Suri D, Kelkar A, Bhattacharya A, Galande S, Vaidya VA. Early stress evokes dysregulation of histone modifiers in the medial prefrontal cortex across the life span. *Dev Psychobiol.* 2016; 58(2):198-210.
243. Radden J. Is this dame melancholy? Equating today's depression and past melancholia. *Philosophy, Psychiatry, & Psychology* 2003; 10(1):37–52.
244. Raison CL, Borisov AS, Majer M, Drake DF, Pagnoni G, Woolwine BJ, Vogt GJ, Massung B, Miller AH. Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferon-alpha: relationship to monoamines and depression. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 296-303.
245. Ramamoorthy S, Ramamoorthy JD, Prasad PD, Bhat GK, Mahesh VB, Leibach FH, Ganapathy V. Regulation of the human serotonin transporter by interleukin-1 beta. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 216: 560-567.
246. Rautio N, Filatova S, lehtiniemi H, Miettunen J. Living environment and its relationship to depressive mood: Systematic review. *Int J Soc Psychiatry.* 2018; 64(1): 92-103.
247. Read J. Child abuse and the severity of disturbance among adult psychiatric inpatients, *Child Abuse & Neglect.* 1998; 22(5):359–368.
248. Ren RF, Hawver DB, Kim RS, Flanders KC. Transforming growth factor-beta protects human hNT cells from degeneration induced by beta-amyloid peptide: involvement of the TGF-beta type II receptor. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1997; 48 (2):315–322.

249. Report of the Consultation on Child Abuse Prevention, World Health Organization, Social Change and Mental Health, Violence and Injury Prevention. Geneva, 29-31 March 1999, pp. 13-17,
250. Reynolds EH, Wilson JV. Neurology and psychiatry in Babylon. *Brain*. 2014; 137(Pt 9):2611-9.
251. Richard C, Galudie J. Role of cytokines in the acute phase response, in: Aggarwal, B.B., Puri, R.K., (Eds.), *Human Cytokines: Their Role in Disease and Therapy*. Balckwell Science, Cambridge, Massachusetts, 1995; pp.253-269.
252. Robert Barton. *The Anatomy of Melancholy*. London Printed & to be sold by Hen. Crips & Lodo Lloyd at their shop in Popes-head Alley. 1652
253. Rooks C, Veledar E, Goldberg J, Bremner JD, Vaccarino V. Early trauma and inflammation: role of familial factors in a study of twins. *Psychosom. Med.* 2012; 74:146-52.
254. Rotter A, Biermann T, Stark C, Decker A, Demling J, Zimmermann R, Sperling W, Kornhuber J, Henkel A. Changes of cytokine profiles during electroconvulsive therapy in patients with major depression. *J ECT*. 2013; 29(3):162-9.
255. Rush G, O'Donovan A, Nagle L, Conway C, McCrohan A, O'Farrelly C, Lucey JV, Malone KM. Alteration of immune markers in a group of melancholic depressed patients and their response to electroconvulsive therapy. *J. Affective Disord.* 2016; 205: 60–68.
256. Sadock B.J. & Sadock V.A. Kaplan & Sadock Synopsis of Psychiatry, 10th edition; p.579-627. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
257. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John, S. The pro- and antiinflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim. biophys. Acta* 2011; 1813: 878-888.
258. Schiavone S, Neri M, Mhillaj E, Morgese MG, Cantatore S, Bove M, Riezzo I, Tucci P, Pomara C, Turillazzi E, Cuomo V, Trabace L. The NADPH oxidase NOX2 as a novel biomarker for suicidality: evidence from human postmortem brain samples. *Transl Psychiatry*. 2016; 6:e813.
259. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 201-217.
260. Schildkraut JJ, Gordon EK, Durell J. Catecholamine metabolism in affective disorders. I. Normetanephrine and VMA excretion in depressed patients treated with imipramine. *J Psychiatr Res.* 1965; 3(4):213-28.

- 261.Schneider K. "Zeitschrift für die gesamte". *Neurol Psychiatr.* 1920; 59: 281–86.
- 262.Schore AN. Early relational trauma, disorganized attachment, and the development of a predisposition to violence. In M. F. Solomon and D. J. Siegel (Eds.), *Healing trauma: Attachment, mind, body, and brain.* New York, NY: Norton. 2003.
- 263.Schreier HMC, Roy LB, Frimer LT, Chen E. Family chaos and adolescent inflammatory profiles: the moderating role of socioeconomic status. *Psychosom. Med.* 2014; 76: 460–467.
- 264.Seligman ME. *Depression and learned helplessness.* John Wiley & Sons, 1974.
- 265.Shea A, Walsh C, Macmillan H, Steiner M. Child maltreatment and HPA axis dysregulation: relationship to major depressive disorder and post traumatic stress disorder in females. *Psychoneuroendocrinology.* 2005; 30(2):162-78.
- 266.Silverman MN, Pearce BD, Biron CA, Miller AH. Immune modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during viral infection. *Viral Immunol* 2005; 18: 41-78.
- 267.Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull.* 2014; 140(3):774-815.
- 268.Slopen N, Kubzansky LD, McLaughlin KA, Koenen KC. Childhood adversity and inflammatory processes in youth: a prospective study. *Psychoneuroendocrinology.* 2013; 38: 188–200.
- 269.Sometani A, Kataoka H, Nitta A, Fukumitsu H, Nomoto H, Furukawa S. Transforming growth factor-beta1 enhances expression of brain-derived neurotrophic factor and its receptor, TrkB, in neurons cultured from rat cerebral cortex. *J. Neurosci. Res.* 2001; 66(3): 369–376.
- 270.Spooren A, Kolmus K, Laureys G, Clinckers R, De Keyser J, Haegeman G, Gerlo S. Interleukin-6, a mental cytokine. *Brain Res. Rev.* 2011; 67:157-183.
- 271.Springer KW, Sheridan J, Kuo D, Carnes M. Long-term physical and mental health consequences of childhood physical abuse: Results from a large population-based sample of men and women. *Child Abuse and Neglect.* 2007; 31: 517-530.
- 272.Stipursky J, Francis D, Dezone RS, Bergamo de Araujo AP, Souza L, Moraes CA, et al. TGF-beta1 promotes cerebral cortex radial glia-astrocyte differentiation in vivo. *Front Cell Neurosci.* 2014; 8:393.
- 273.Stojaković V. *Zlostavljanje dece.* Beograd: Institut za socijalnu politiku; 1984.

274. Stoltenborgh M, van IJzendoorn MH, Euser EM, Bakermans-Kranenburg MJ. A global perspective on child sexual abuse: meta-analysis of prevalence around the world. *Child Maltreat*. 2011; 16:79–101.
275. Stoltenborgh M, Bakermans-Kranenburg MJ, van IJzendoorn MH. The neglect of child neglect: a meta-analytic review of the prevalence of neglect. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2013; 48(3):345-55.
276. Sukoff Rizzo SJ, Neal SJ, Hughes ZA, Beyna M, Rosenzweig-Lipson S, Moss SJ, Brandon NJ. Evidence for sustained elevation of IL-6 in the CNS as a key contributor of depressive-like phenotypes. *Transl. Psychiatry*. 2012; 2:e199.
277. Sutçigil L, Oktenli C, Musabak U, Bozkurt A, Cansever A, Uzun O, Sanisoglu SY, Yesilova Z, Ozmenler N, Ozsahin A, Sengul A. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in major depression: effect of sertraline therapy. *Clin Dev Immunol*. 2007; 2007:76396.
278. Talarowska M, Szemraj J, Gałeczki P. The role of interleukin genes in the course of depression. *Open Med (Wars)*. 2016;11(1):41-48.
279. Tanaka T, Kishimoto T. The biology and medical implications of interleukin-6. *Cancer Immunol. Res*. 2014; 2:288-294.
280. Tanaka T, Kishimoto T. The biology and medical implications of interleukin- 6. *Cancer Immunol. Res*. 2014; 2: 288-294.
281. Teicher MD. Wounds that time won't heal: The neurobiology of child abuse. *Cerebrum: The Dana Forum on brain science*. 2000; 2(4): 50-67.
282. Teicher MH, Dumont NL, Ito Y, Vaituzis C, Giedd JN, Andersen SL. Childhood neglect is associated with reduced corpus callosum area. *Biological Psychiatry* 2004; 56(2):80-5.
283. Teicher MH, Samson JA. Annual Research Review: Enduring neurobiological effects of childhood abuse and neglect. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016; 57(3):241-66.
284. Ting KK, Brew BJ, Guillemin GJ. Effect of quinolinic acid on human astrocytes morphology and functions: implications in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* 2009; 6: 36.
285. Tombacz D, Maroti Z, Kalmar T, Csabai Z, Balazs Z, Takahashi S, Palkovits M, Snyder M, Boldogkoi Z. High-coverage whole-exome sequencing identifies candidate genes for suicide in victims with major depressive disorder. *Sci. Rep*. 2017; 7(1):7106.

286. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 2002; 420: 853-859.
287. Uzun S, Kozumplik O, Topić R, Jakovljević M. Depressive disorders and comorbidity: somatic illness vs. side effect. *Psychiatr Danub.* 2009; 21(3):391-8.
288. Vivien D, Ali C. Transforming growth factor-beta signalling in brain disorders. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2006; 17(1-2):121–128.
289. Vogelzangs N, Duivis HE, Beekman AT, Kluit C, Neuteboom J, Hoogendijk W, Smit JH, de Jonge P, Penninx BW. Association of depressive disorders, depression characteristics and antidepressant medication with inflammation. *Transl Psychiatry* 2012; 2: e79.
290. Walsh K, Basu A, Werner E, Lee S, Feng T, Osborne LM, Rainford A, Gilchrist M, Monk C. Associations Among Child Abuse, Depression, and Interleukin-6 in Pregnant Adolescents: Paradoxical Findings. *Psychosom Med.* 2016; 78(8):920-930.
291. Wang TY, Lee SY, Hu MC, Chen SL, Chang YH, Chu CH, Lin SH, Li CL, Wang LJ, Chen PS, Chen SH, Huang SY, Tzeng NS, Lee IH, Chen KC, Yang YK, Hong JS, Lu RB. More inflammation but less brain-derived neurotrophic factor in antisocial personality disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2017; 85:42-48.
292. Waraich P, Goldner EM, Somers JM, Hsu L. Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry.* 2004; 49(2):124-38.
293. Watkins LR, Nguyen KT, Lee JE, Maier SF. Dynamic regulation of proinflammatory cytokines. *Adv Exp Med Biol* 1999; 461: 153-178.
294. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, Dymov S, Szyf M, Meaney MJ. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci.* 2004; 7(8):847-54.
295. Weiner D. Philippe Pinel's "Memoir on Madness" of December 11, 1794: a fundamental text of modern psychiatry. *Am J Psychiatry* 1992; 149(6):725–732.
296. Weniger G, Lange C, Sachsse U, Irle E. Amygdala and hippocampal volumes and cognition in adult survivors of childhood abuse with dissociative disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2008; 118:281–90.
297. Widom CS, DuMont K, Czaja SJ. A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up. *Arch Gen Psychiatry.* 2007; 64(1):49-56.

298. Wielaard I, Comijs HC, Stek ML, Rhebergen D. Childhood Abuse and the Two-Year Course of Late-Life Depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2017; 25(6):633-643.
299. Witek Janusek L, Tell D, Albuquerque K, Mathews HL. Childhood adversity increases vulnerability for behavioral symptoms and immune dysregulation in women with breast cancer. *Brain Behav Immun*. 2013; 30 Suppl:S149-62.
300. Wolf J, Rose-John S, Garbers C. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. *Cytokine* 2014; 70: 11-20.
301. Wolpert L. "Malignant Sadness: The Anatomy of Depression". *The New York Times*. Retrieved 2008-10-30.
302. Wong ML, Bongiorno PB, Gold PW, Licinio J. Localization of interleukin-1 beta converting enzyme mRNA in rat brain vasculature: evidence that the genes encoding the interleukin-1 system are constitutively expressed in brain blood vessels. Pathophysiological implications. *Neuroimmunomodulation* 1995; 2:141-148.
303. World Health Organisation. Report on Consultation on Child Abuse Prevention, March 1999, Geneva, World Health Organization, document WHO/HSC/PVI/99.1
304. World Health Organization and International Society for Prevention of Child Abuse and Neglect Preventing Child maltreatment: a guide to taking action and generating evidence. 2006.
305. World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
306. Yates G, Bass C. The perpetrators of medical child abuse (Munchausen Syndrome by Proxy) - A systematic review of 796 cases. *Child Abuse Negl*. 2017; 72:45-53.
307. Yoshimura R, Hori H, Ikenouchi-Sugita A, Umene-Nakano W, Katsuki A, Atake K, Nakamura J. Plasma levels of interleukin-6 and selective serotonin reuptake inhibitor response in patients with major depressive disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2013; 28(5):466-70.
308. Young JJ, Bruno D, Pomara N. A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2014; 169:15-20.
309. Zalcman S, Green-Johnson JM, Murray L, Nance DM, Dyck D, Anisman H, Greenberg AH. Cytokine-specific central monoamine alterations induced by interleukin-1, -2 and -6. *Brain Res* 1994; 643: 40-49.
310. Zaletel I, Filipovic D, Puskas N. Hippocampal BDNF in physiological conditions and social isolation. *Rev. Neurosci*. 2017; 28(6):675-692.

311. Zeugmann S, Buehrsch N, Bajbouj M, Heuser I, Angheliescu I, Quante A. Childhood maltreatment and adult proinflammatory status in patients with major depression. *Psychiatr Danub.* 2013; 25(3): 227-35.
312. Zhang C, Wu Z, Zhao G, Wang F, Fang Y. Identification of IL6 as a susceptibility gene for major depressive disorder. *Sci Rep.* 2016; 6: 31264.
313. Zhang FF, Peng W, Sweeney JA, Jia ZY, Gong QY. Brain structure alterations in depression: Psychoradiological evidence. *CNS Neurosci Ther.* 2018; 24(11):994-1003.
314. Zhang S. The role of transforming growth factor β in T helper 17 differentiation. *Immunology.* 2018; 155(1):24-35.
315. Zheng F, Adelsberger H, Müller MR, Fritschy JM, Werner S, Alzheimer C. Activin tunes GABAergic neurotransmission and modulates anxiety-like behavior. *Mol Psychiatry.* 2009; 14(3):332-46.
316. Ziebell JM, Morganti-Kossmann MC. Involvement of pro- and antiinflammatory cytokines and chemokines in the pathophysiology of traumatic brain injury. *Neurotherapeutics* 2010; 7: 22-30.
317. Zou W, Feng R, Yang Y. Changes in the serum levels of inflammatory cytokines in antidepressant drug-naïve patients with major depression. *PLoS One.* 2018; 13(6):e0197267.

Biografija autora

Ana Munjiza, rođena 09.02.1983. u Beogradu, Medicinski fakultet upisala u Beogradu 2002/03. godine, diplomirala 2009. godine u redovnom roku sa prosečnom ocenom 9.49. Od 2009. godine radi u Institutu za mentalno zdravlje, specijalizaciju iz psihijatrije je završila 2016. godine na Medicinskom Fakultetu Univerziteta u Beogradu sa odličnom ocenom. Aktuelno je zaposlena u Dnevnoj bolnici za adolescente, Instituta za Mentalno Zdravlje.

Doktorske studije iz Molekularne Medicine je upisala 2012. godine. pod mentorstvom Akademika Dušice Lečić Toševski i Prof. dr Ivanke Marković. Autor je i koautor većeg bolja publikacija u domaćim i inostranim časopisima, polaznik većeg broja međunarodnih škola. U period od 2016. do 2019. je bila podpredsednik je Sekcije Mladih Psihijatara Srbije, Udruženja Psihijatara Srbije, a aktuelno je od 2019. predsednik sekcije. Od 2019. godine je izabrana u zvanje kliničkog asistenta psihijatrije Medicinskog Fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Na edukaciji je iz sistemske porodične terapije.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisana Ana Munjiza

broj upisa 2012/5127

Izjavljujem

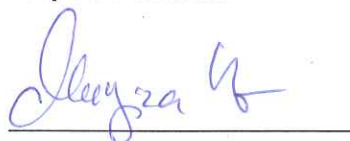
da je doktorska disertacija pod naslovom

Utvrđivanje povezanosti nivoa interleukina-6 i faktora transformacije rasta-beta sa kliničkim karakteristikama depresivnog poremećaja kod odraslih sa i bez iskustva zlostavljanja i/ili zanemarivanja u detinjstvu

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

U Beogradu, 18.12.2019

Potpis doktoranda



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Ana Munjiza

Broj upisa: 2012/5127

Studijski program doktorske studije

Naslov rada Utvrđivanje povezanosti nivoa interleukina-6 i faktora transformacije rasta-beta sa kliničkim karakteristikama depresivnog poremećaja kod odraslih sa i bez iskustva zlostavljanja i/ili zanemarivanja u detinjstvu

Mentori: Akademik Dušica Lečić Toševski i Prof. dr Ivanka Marković

Potpisana Ana Munjiza


izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu, 18.12.2019

Potpis doktoranda



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Utvrđivanje povezanosti nivoa interleukina-6 i faktora transformacije rasta-beta sa kliničkim karakteristikama depresivnog poremećaja kod odraslih sa i bez iskustva zlostavljanja i/ili zanemarivanja u detinjstvu koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučila.

1. Autorstvo
2. Autorstvo – nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

U Beogradu, 18.12.2019

Potpis doktoranda

