

DEPRESIJA OD DETINJSTVA DO ODRASLOG DOBA - ŠTA JE IZAZIVA I KAKO OPSTAJE?

Roberto Grujičić ¹

Milica Pejović-Milovančević ^{1,2}

Čedo Miljević ^{1,2}

1. Institut za mentalno zdravlje,
Beograd, Srbija
2. Medicinski fakultet,
Univerzitet u Beogradu,
Beograd, Srbija

UDK: 616.89-008.441-051.2-036

Kratak sadržaj

Depresija predstavlja ozbiljno i često onesposobljavajuće psihijatrijsko oboljenje koje se tipično prezentuje u ranom odraslom dobu, ali neretko ispoljava svoj početak u adolescenciji sa karakterističnom tranzicijom u odraslo doba. Brojne epidemiološke studije ukazuju na vrlo visoku prevalenciju ovog poremećaja, koji uz rani početak, visoku sklonost ka hronicitetu i ozbiljnim posledicama (npr. prevremena smrt usled komorbiditeta ili suicid), predstavlja veliki globalni socio-ekonomski problem. Danas postoje brojne hipoteze koje pokušavaju da objasne nastanak ovog složenog poremećaja, ali univerzalno prihvaćeni odgovori na pitanja “kako nastaje depresivni poremećaj” i “šta uzrokuje nastanak depresivnog poremećaja” do danas nisu poznati. Depresija može početi u bilo kom životnom dobu, ali se u poslednje

vreme posebna pažnja poklanja depresijama sa početkom u ranom životnom dobu jer postoje vrlo jasni dokazi kontinuiteta između adolescentne depresije i depresije u odraslom dobu. Iako slična, klinička slika depresije u ranijem uzrastnom dobu ima neke svoje specifičnosti u odnosu na onu koja se javlja u starijem uzrastu. S obzirom na opserviranu visoku verovatnoću tranzicije depresivnog poremećaja iz dečijeg i adolescentnog perioda u odraslo doba, prioriteti treba da budu rana detekcija, adekvatan tretman i prevazilaženje simptoma u najranijem periodu.

Ključne reči:

Depresivni poremećaj, tranzicija, adolescencija, detinjstvo, epidemiologija

UVOD

Prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO), depresija je vodeći uzrok izgubljenih godina života usled onesposobljenosti mereći indeksom godina proživljenih sa invaliditetom (engl. Years Lived with Disability – YLD index^[1]). Procenjeno je da će do 2020. godine depresija biti drugi po redu uzrok životnog opterećenja bolešću merenog DALY indeksom (engl. Disability Adjusted Life Years) za sve uzraste. Depresivni poremećaj predstavlja ozbiljno i često onesposobljavajuće psihijatrijsko oboljenje sa mogućim ozbiljnim po-

sledicama po zdravlje pojedinca^[2]. Tipično se prezentuje u ranom odraslom dobu (između 20. i 40. godine života), ali neretko počinje u adolescenciji sa tranzicijom u kasnije odraslo doba^[3]. Depresija može biti epizodično ili hronično, odnosno rekurentno i komorbidno stanje povezano sa zloupotrebom psihoaktivnih supstanci i drugim kako psihijatrijskim, tako i somatskim bolestima^[1]. Prevalencija u svetskim okvirima teškog oblika depresije je oko 6%, dok je životna prevalencija 20% do 25% kod ženkog, a 7% do 12% kod muškog pola^[2]. Procenjeno je da je 322 miliona ljudi pogođeno depresijom, a da svaka šesta osoba na svetu ima šansu da tokom života razvije depresivni poremećaj^[4,5]. Globalno posmatrano, 2012. godine je samoubistvo izvršilo oko 804.000 ljudi, od čega je najmanje 50 % imalo depresivnu epizodu. Navedeni podaci depresiju smeštaju među vodeće uzroke smrti kod adolescenata i mladih odraslih osoba, odmah iza sabračajnog traumatizma^[6]. U literaturi se navodi da su depresijom češće pogođene žene i da je najviša prevalencija poremećaja u uzrastu od 25. do 44. godine^[7]. Osobe sa teškim depresivnim poremećajem imaju za oko 40 % veći rizik od prevremene smrti nego opšta populacija^[8]. Pretpostavlja se da postoji više uzroka za sve veći značaj depresije, a neki od najznačajnijih su: produženje životnog veka, porast jatrogeno izazvanih depresija, kontinuirano povećanje

nivoa stresa usled globalne promene stila života (gojaznost, sedentarni način života, socijalna izolacija) i drugo^[9].

Patnja koja se javlja usled depresije ne utiče samo na pojedinca koji je pogođen ovom bolešću nego i na njegovu porodicu, partnera, okolinu i društvo u celini. Kada se javi u detinjstvu u velikoj meri utiče na psihički razvoj i sazrevanje osobe, ali i na njeno uspešno funkcionisanje u različitim sferama života (npr. školovanje, šira socijalizacija) te samim tim i na globalno ostvarivanje primarnih potencijala osobe^[10]. Roditelji i staratelji depresivne dece i adolescenta mnogo češće ispoljavaju depresivne simptome i imaju više zdravstvenih problema u poređenju sa opštom populacijom^[11].

ETIOPATOGENEZA

Uprkos sve boljem razumevanju neurobiologije depresivnog poremećaja i dalje ne postoji konzesus u pitanju patogeneze koji bi u potpunosti objasnio nastanak ovog poremećaja. Postojanje animalnih modela za depresiju olakšalo je otkrivanje i shvatanje određenih mehanizama razvoja i održavanja poremećaja, upravo zbog lakšeg ispitivanja procesa nastanka promena na molekularnom nivou^[4]. Ipak podaci dobijeni na animalnim modelima ne mogu se u potpunosti translirati na humanu populaciju^[4]. Nastavak depresivnog poremećaja se sagledava kroz međuigru

genetske osnove tj. urođenih predispozicija centralnog nervnog sistema (CNS), ali i endokrinog udela (pre svega na nivou hipotalmo-hipofizno-adrenalne osovine) i dejstva različitih sredinskih faktora (stresne životne situacije; socioekonomska situacija; bračni status; stil života, komorbiditetna somatska i/ili psihijatrijska oboljenja)^[12]. Iz perspektive biološke psihijatrije postoji više teorija koje objašnjavaju nastanak depresivnog poremećaja. Među njima se najviše ističu neurotransmitterska, endokrinološka i imunološka hipoteza nastanka depresivnog poremećaja.

Monoaminska hipoteza

Monoaminske hipoteze predstavljaju prve biološke teorije koje su pokušavale da objasne nastanak ove bolesti, nastale pedesetih godina prošlog veka. Monoaminska teorija je zasnovana na mehanizmu dejstva prvih antidepresiva (promene u koncentraciji određenih neurotransmitera), a imajući u vidu da se objašnjenje efekata antidepresiva povezuje sa promenama neurotransmisije, ova hipoteza u kliničkom smislu predstavlja možda i najznačajniju hipotezu. Međutim, monoaminska teorija ima dosta nedostataka i razjašnjenje uzroka ovog složenog poremećaja daleko je od jednostavnog objašnjenja: snižene koncentracije ili aktivnosti monoamina u CNS-u.

Većina eksperimentalnih podataka govori u prilog postojanja smanjene cen-

tralne serotonergičke transmisije, barem kod jednog dela depresivnih pacijenata. S tim u vezi redukcija sinteze serotonina u mozgu dovodi do razvoja depresivnih simptoma kod osoba sa sklonošću ka depresiji^[13]. Takođe, pokazano je da i smanjenje nivoa metabolita serotonina – 5 hidroksiindolne kiseline (5-HIAA) u likvoru obolelih ima prodepresivni efekat^[13]. Konačno desenzitizacija 5-HT1A autoreceptora u jedrima raphe smatra se krucijalnom u uspostavljanju adekvatne aktivnosti serotonergičkih neurona i šire serotonergičke transmisije što dovodi do vidljivih kliničkih terapijskih efekata^[14]. Uprkos brojnim istraživanjima, i dalje ne postoji jasno objašnjenje mehanizma nastanka redukcije serotoninergičke transmisije u ovim poremećajima^[14].

U prilog uloge abnormalnosti noradrenergičkog sistema u nastanku depresije govore istraživanja abnormalnih nivoa metabolita noradrenalina u urinu - 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol-a (MHPG), kao i brza ispoljavanje simptoma depresije kod pacijenata u remisiji nakon redukcije nivoa noradrenalina (inhibicijom glavnog enzima sinteze - tirozin hidroksilaze)^[15]. Konačno, pokazano je smanjenje gustine transportera noradrenailina u lokusu ceruleusu depresivnih pacijenata kao i povećanje alfa 2 adrenergičkih receptora te smanjenje alfa 1 adrenergičkih receptora kod pacijenata koji su realizovali suicide^[16].

Pored ovih tradicionalnih teorija, poslednjih godina se sve više istražuje

povezanost dopaminergičkog sistema i nastanka depresije. Naime, uočeno je da su mnogi simptomi povezani sa depresijom (u prvom redu anhedonija i nedostatak motivacije) u najvećoj meri u vezi sa disfunkcijom dopaminergičkog sistema^[17]. Eksperimentalno izazvana redukcija dopaminergičke transmisije u nc. accumbensu bila je povezana sa nastankom anhedonije kod pacijenata sa depresivnim poremećajem^[18].

Hormonska/kortikosteroidna hipoteza

Skorašnji podaci iz literature ukazuju da su nivoi kortizola povišeni kod pacijenata sa teškim oblikom depresije, a istovremeno i na povećan rizik za razvoj depresivnih simptoma usled dugotrajno visokih nivoa kortizola u plazmi^[19]. Post-mortem studije su pokazale povećanje CRH (engl. corticotropin releasing hormone) neurona u limbičkom sistemu depresivnih pacijenata što ukazuje na kompenzatorni odgovor na povećane nivoa CRH koncentracije^[20]. Konačno, postoje preliminarni podaci koji ukazuju na efikasnost antagonista CRH1 receptora u tretmanu depresije^[21].

Imunološka hipoteza

Kod depresivnih pacijenata primene su izmene u funkcionisanju imunološkog sistema, koje uključuju kako izmene u ćelijskom imunitetu, tako i povećanje koncentracije proinflamatornih citokina u likvoru i perifernoj krvi

(IL-1, IL-6, faktor nekroze tumora alfa (TNF- α), njihovih solubilnih receptora te C-reaktivnog proteina -CRP)^[22]. Po svemu sudeći, citokini mogu igrati ulogu u nastanku depresivnog poremećaja, posebno kod pacijenata sa komorbidnim somatskim oboljenjem. Skorašnja meta-analiza je pokazala da je svaki od proinflamatornih markera (IL-6, IL-1, CRP) pozitivno koreliran sa prisustvom depresije^[23]. Takođe, pokazano je da se povećane koncentracije cirkulatornih citokina smanjuju nakon uspešnog antidepressivnog tretmana^[24].

Sa druge strane, druga vrsta dokaza dolazi iz studija koje pokazuju zajedničku pojavu depresije i različitih somatskih bolesti u kojima inflamacija igra značajnu ulogu (pre svega kardiovaskularne, diabetes te autoimune bolesti)^[25]. Konačno ubrzanje početka terapijskog odgovora na antidepressive primenom acetilsalicilne kiseline ukazuje i na moguću klinički i terapijski značaj ovih istraživanja^[25].

GENETIKA DEPRESIVNOG POREMEĆAJA

Epidemiološke studije, studije na blizancima i studije na usvojenicima su donele čvrste i konzistentne dokaze u prilog hipoteze da je depresivni poremećaj familijarni poremećaj, a da se ovaj efekat najvećim delom ili gotovo u potpunosti ostvaruje putem genetskih faktora^[26]. Najveći broj gena koji se is-

pituju pripadaju genima zaduženim za transkripciju proteina koji utiču na monoamine, HPA osovину ili imunološki sistem. Najbliži srodnici pacijenata sa depresivnim poremećajem pokazuju trostruko viši rizik za obolevanje od depresije, dok se uloga nasleđa u nastanku samog poremećaja grubo procenjuje na 30-40%^[27]. Kao i kod većine velikih psihijatrijskih poremećaja smatra se da se radi o poligenomskom oboljenju sa nepotpunom penetracijom^[28]. Razvoj efekta svakog pojedinog gena nije linearan i lako predvidiv, a na njega značajno utiču i epigenetski faktori ali i međusobne interakcije gena. Dobro je poznato da izlaganje stresu i/ili traumatskom događaju posebno u ranim godinama života predstavlja jedan od najvažnijih faktora rizika za nastanak nekoliko psihijatrijskih poremećaja, uključujući depresiju. Epigenetska modifikacija svakako predstavlja značajan mehanizam pomoću koga izlaganje sredinskom stresu i šire gledano nepovoljne životne okolnosti indukuju promene genske ekspresije i dugotrajne efekte na funkciju nervnog sistema i tako povećavaju rizik za nastanak poremećaja. U skladu sa ovim, nekoliko studija je pokazalo da rani traumatski događaji ostavljaju dugotrajne epigenetske efekte kod osobe u vidu promene i metilacije DNK i modifikacije histona^[29].

DIJAGNOZA I KLINIČKA PREZENTACIJA

Iako koriste slične kriterijume za dijagnozu, postoje određene razlike u terminologiji između postojećih klasifikacija koje se koriste kao vodiči za postavljanje dijagnoze depresije. Za razliku od MKB 10 (Međunarodna klasifikacija bolesti 10. revizija) koja koristi termin “depresivni poremećaj” koja prepoznaje depresivnu epizodu i rekurentni depresivni poremećaj, najšire korišćena klasifikacija psihijatrijskih bolesti DSM (engl. Diagnostic and Statistical Manual of Psychiatric Disorders) uvodi novi termin “Major depre-

ssive disorder – MDD”^[30]. Prema DSM V kriterijumima za postavljanje dijagnoze MDD potrebno je da osoba ima ispoljenih najmanje 5 simptoma: depresivno polarisano raspoloženje, gubitak interesovanja, značajan gubitak ili dobitak u težini, insomnija ili hipersomnija, agitacija ili psihomotorna usporenost, zamor ili gubitak energije, izražen osećaj krivice, gubitak koncentracije ili neodlučnost, suicidalne misli ili namere; u trajanju od najmanje dve nedelje koji značajno dovede do izmene u socijalnom i poslovnom funkcionisanju^[30]. Uredni kriterijumi dve dijagnostičke klasifikacije DSM V i MKB 10 predstavljani su u Tabeli 1.

DSM 5	MKB 10
<ul style="list-style-type: none"> • Depresivno raspoloženje veći deo dana, skoro svaki dan (kod dece i adolescenata češće iritabilno ponašanje) • Gubitak interesovanja u svim ili u većini aktivnosti • Značajan gubitak ili dobitak na telesnoj masi (kod dece neuspeh ostvarivanja očekivane telesne mase) • Insomnija/hipersomnija skoro svakodnevno • Psihomotorna agitacija ili retardacija • Čest zamor ili gubitak energije • Osećaj bezvrednosti ili krivice • Nesposobnost održavanja koncentracije i/ili značajna neodlučnost • Ponavljajuće misli o smrti i samoubistvu, namere planovi 	<p><u>Ključni simptomi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Konstantni osećaj tuge i sniženog raspoloženja • Gubitak zadovoljstva i interesovanja • Zamor ili gubitak energije <p><u>Udruženi simptomi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Poremećaji spavanja • Loša koncentracija i neodlučnost • Smanjenje ili povećanje apetita • Suicidne ideje ili namere • Agitacija ili usporenje pokreta • Osećaj krivice <p><u>Navedenih 10 simptoma odreuju stepen depresije:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Blaga klinička slika (4 navedena simptoma) • Umerena klinička slika (5-6 simptoma) • Teška klinička slika (7 i više simptoma, sa ili bez psihotičnih simptoma)

Tabela 1

Uredni kriterijumi za dijagnozu depresivnog poremećaja prema DSM V i MKB 10

Ipak, kod dve trećine pacijenata ovi simptomi su maskirani somatskim tegobama, što često dovodi do zakasnele ili pogrešne dijagnoze. Najčešći somatski simptomi kod depresivnih pacijenata su: bolovi različite lokalizacije (glavobolje, bolovi u stomaku, leđima i mišićno-skeletni bolovi), promene u apetitu, libidu, palpitacije, vrtoglavice i dispneje^[31]. Poznato je da postoji visoka prevalencija hipohondrijskih, konverzivnih i somatiformnih simptoma među depresivnim pacijentima, pa neki autori smatraju da je depresivni poremećaj zaslužan za većinu somatskih tegoba u primarnoj zdravstvenoj zaštiti^[31]. Iako slična, klinička slika depresije u ranijem dobu ima neke svoje specifičnosti u odnosu na odrasle, koje su prikazane u Tabeli 2.

Umesto verbalizovanog osećanja depresije, deca mogu imati izraženiju labilnost raspoloženja, naglašenu iritabilnost, nisku toleranciju na frustraciju, češće izlive besa, češće somatske tegobe i/ili socijalno povlačenje, manje melanholičnih simptoma, manje poremećaja u misaonom sadržaju i suicidalnih pokušaja^[32].

TERAPIJSKI IZAZOVI KOD DEPRESIVNOG POREMEĆAJA

Kao prekretnica u tretmanu depresije bila je pojava antidepresiva SSRI klase (engl. Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors) praćena velikim entuzijazmom da je nađeno efikasno rešenje za ovaj potencijalno fatalan problem, a

Detinjstvo	Adolescencija	Odraslo doba
<ul style="list-style-type: none"> • Iritabilnost (temper tantrumi, slaba komplijantnost) • Afektivna reaktivnost • Vrlo čest komorbiditet s anksioznim poremećajima, ADHD i poremećajima ponašanja • Česti somatski problem 	<ul style="list-style-type: none"> • Iritabilnost (nezadovoljstvo, hostilnost, niska tolerancija stresa, napadi besa) • Afektivna reaktivnost • Hipersomnija • Povećan apetit i dobijanje u TT • Somatske tegobe • Ekstremna senzitivnost na odbijanje što rezultira u problemima relacija s prijateljima 	<ul style="list-style-type: none"> • Anhedonija • Nedostatak afektivne reaktivnosti • Psihomotorna agitacija ili retardacija • Oscilacija dnevnih ritmova (najteže je ujutro) • Suicidne ideje i namere • Rana jutarnja budjenja

Tabela 2
Različita ispoljavanja depresije u različim uzrastima

bez značajnijih neželjenih dejstava. U periodu posle 2005. godine 11 % svih Amerikanaca preko 12 godina bilo je na terapiji antidepresivima, što je bilo četverostruko povećanje propisivanja navedenih lekova u ovoj populaciji^[33]. Trideset godina nakon uvođenja ove terapije u protokole lečenja, epidemiološki i klinički pokazatelji nisu davali zadovoljavajuće rezultate. Istraživanja su pokazala da efikasnost antidepresiva opada tri decenije unazad^[34]. U ranijim randomizovanim kontrolisanim studijama, efikasnost SSRI antidepresiva bila je značajno veća u poređenju sa placebo, dok je poslednjih godina ta razlika značajno manja, što je moguće objasniti ekspanzijom postavljanja dijagnoze depresivnog poremećaja^[34]. Antidepresivi se preporučuju kao terapija umerene do teške kliničke slike, dok u blagim oblicima podjedanku efikasnost pokazuju i drugi metodi lečenja i njihovu primenu u takvim stanjima treba pažljivo odmeriti u odnosu na neželjene efekte primene istih^[35]. S tim u vezi, savremeni koncept nalaže da je neophodno terapijski pristup individualizovati i prilagoditi svakom pojedinačnom pacijentu^[36].

Nakon početnog pada u stopi samoubistava u SAD, za koju se verovalo da može biti posledica porasta preskripcije SSRI antidepresiva, stopa suicida nastavlja da raste i na istom je mestu kao i 1987. godine, a to je 13 na 100.000 stanovnika i predstavlja rast od 24% za period od 15 godina (od 1999. do 2014.

godine)^[37]. Uprkos češćem propisivanju ovih lekova i ulaganju značajnih sredstava u prevenciju i lečenje depresije, prevalencija ovog poremećaja je u blagom porastu u odnosu na stanje pre tri decenije^[38]. Rezultati skrininga u SAD pokazuju da je od 46417 ispitanika, čak 8,4% imalo depresiju, dok slično istraživanje u Srbiji govori da 4,1% stanovnika naše zemlje pokazuje simptome depresije^[39, 40]. Depresija je bila pet puta češća među osobama nižeg socijalnog statusa. Među osobama kojima je skriningom prepoznata depresija, samo 28,7% lečeno je nekim vidom terapije^[39]. Ipak, pokazano je da se tretmanom uglavnom postiže povoljan ishod kod pacijenata koji se odluče na lečenje^[41], i da se do 80 % pacijenata oporavi do premorbidnog nivoa funkcionisanja. Izazov za lečenje predstavljaju terapijski rezistentne hronične depresije (10–30% slučajeva), koje su često rezistentne na multiple terapijske modalitete, što otvara potrebu za novim terapijskim pristupima u lečenju ove bolesti^[42].

DEPRESIJA U DETINJSTVU I ADOLESCENCIJI

Depresija je relativno redak poremećaj kod male i prepubertetske dece. Prevalencija među ovom populacijom kreće se oko 1 – 2 %^[10]. U preadolescentskom periodu se ne zapažaju razlike u učestalosti javljanja depresivnog poremećaja

između dečaka i devojčica. Tek u toku adolescencije prevalencija raste na oko 4%, kada se zapažaju i prve polne razlike. Veća je prevalencija kod osoba ženskog pola, što predstavlja razliku koja se održava i u među odraslima^[7, 43]. Longitudinalne studije sprovedene u nekoliko zemalja prijavljuju da su prosečne godine javljanja depresivnog poremećaja u ranom dobu između 11. i 14. godine života^[43].

Najzastupljeniji faktori rizika za razvoj ovog poremećaja u detinjstvu i adolescenciji su nasleđe i psihosocijalni faktori, dok se za razliku među polovima kao faktor uglavnom izdvaja uticaj polnih hormona^[44]. Iako je retko stanje, ukoliko se javi u dečijem periodu, depresivni poremećaj predstavlja posebno izražen problem sudeći po činjenici da je u 80 % slučajeva uzrok samoubistva u preadolescentskom i adolescentskom periodu. Studija sprovedena u SAD pokazuje da je utrostručena stopa samoubistva kod devojčica starosti 10 do 14 godina u periodu od 1999. do 2014. godine, dok se prema najnovijim istraživanjima prvi put beleži da je samoubistvo postalo primarni uzrok smrti kod dečaka i devojčica starosti od 10 do 14 godina u Japanu (češći uzrok smrti i od saobraćajnog traumatizma)^[37, 45].

Postavljanje dijagnoze depresivnog poremećaja kod mlađe populacije nekada može predstavljati izazov za lekara. Prema preporukama, potrebno je da simptomi (pad u raspoloženju, iritabil-

nost, gubitak interesovanja, volje, koncentracije i sl.) perzistiraju najmanje dve nedelje i da predstavljaju promenu u odnosu na prethodno funkcionisanje^[32].

TRANZICIJA IZ DETINJSTVA I ADOLESCENCIJE U ODRASLO DOBA

Tranzicija iz dečijeg doba i adolescencije u odraslu osobu predstavlja veliki korak za svakog pojedinca. Uspešna tranzicija iz detinjstva u odraslo doba obuhvata širok dijapazon razvojnih izazova poput: održavanja zdravlja, završetak formalnog obrazovanja, nalaženja i zadžavanja posla, razvijanja i održavanja adekvatnog socijalnog i emotivnog funkcionisanja, izbegavanja kriminogenog i rizičnog ponašanja. Neuspeh u ostvarivanju bilo koje od ovih relacija može predstavljati veliku barijeru u adekvatnoj tranziciji deteta u odraslu osobu. Za razliku od mnogih somatskih bolesti, većina psihijatrijskih bolesti se ispoljava u detinjstvu i adolescenciji, što omogućava ovim poremećajima da utiču na navedenu tranziciju, pa posledično i na celokupni kasniji život pojedinca^[46]. Prospektivne studije sprovedene na deci, kao i retrospektivne studije na odraslima pokazuju da je većina odraslih osoba imalo simptome psihičkog poremećaja još od ranog doba^[47]. Velika većina pripada bolestima iz afektivnog spektra i poremećaja ponašanja. Neko-

liko sprovedenih longitudinalnih studija pokazalo je da su osobe koje su u detinjstvu ili tokom tranzicije imali neki psihijatrijski poremećaj nosili značajno veći rizik za nedostatak školovanja, nezaposlenost, rizična ponašanja, beskućništvo, i sl^[48].

Postoje vrlo jasni dokazi kontinuiteta između adolescentne depresije i depresije u odraslom dobu. Depresivni adolescenti su u značajno većem riziku od razvoja MDD, dok je za dečiju depresiju taj rizik nešto manji^[49]. Jedan od značajnih prediktora javljanja depresije u dečjem i adolescentnom dobu jeste postojanje depresivnog poremećaja u porodici, pogotovo kod roditelja^[11]. Kod ovakvih slučajeva veća je stopa i komorbiditeta u vidu anksioznih poremećaja, zloupotrebe supstanci, zlostavljanje i zanemarivanje i dečija astma^[11]. Međutim, podaci genetskih studija ukazuju na to da je prepubertetska depresija u velikoj meri povezana sa psihosocijalnom disfunkcijom, manje je genetski zavisna i slabije povezana sa depresijom u odraslom dobu, dok za je adolescentnu depresiju suprotan slučaj^[50].

ZAKLJUČAK

Sveukupno gledajući, depresivni poremećaj predstavlja vrlo značajan problem za bolesnika, njegovu porodicu, staratelje i društvo uopšte. Komorbiditeti, rastuća prevalencija, mortalitet, kao i trošak lečenja depresije, govore o

hitnosti uvođenja efikasnih preventivnih mera, edukacije i podizanja svesti zajednice o ovom oboljenju. Implementiranje jasnih strategija usmerenih na prevenciju, kao i pronalaženje novih efikasnijih terapijskih mera za lečenje različitih podtipova depresije, bi neosporno dovelo do smanjenja morbiditeta i mortaliteta od ove bolesti. Međutim, potrebne su dodatne kliničke studije, kao i studije longitudinalnog tipa, koje bi precizirale efikasnost preventivnih strategija na prevalenciju ove bolesti, njen mortalitet i tretman. S obzirom na opserviranu visoku verovatnoću tranzicije depresivnog poremećaja iz dečijeg i adolescentnog perioda u odraslo doba, prioritet službe treba da bude detektovanje, adekvatan tretman i prevazilaženje simptoma u najranijem periodu, kako bi se kontinuitet ove bolesti zaustavio na samom početku. U budućnosti je potrebno sprovesti straživanja vezana za dugotrajne efekte lečenja depresije kod dece, s obzirom na deficit ovakvih podataka u literaturi.

LITERATURA / LITERATURE:

1. Al Qahtani A, Al Qahtani N. Prevention of Depression: A Review of Literature. *J Depress Anxiety*. 2017;6(4):6-11.
2. Wang J, Wu X, Lai W, et al. Prevalence of depression and depressive symptoms among outpatients: a systematic review and meta-analysis.

- BMJ Open. 2017;7(8):e017173.
3. Rohde P, Lewinsohn P, Klein D, Seeley J, Gau J. Key characteristics of major depressive disorder occurring in childhood, adolescence, emerging adulthood, and adulthood. *Clin Psychol Sci*. 2013; 1(1):10117712167702612457599
 4. Otte C, Gold SM, Penninx BW, et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2(Mdd):1–21.
 5. Depression and other common mental disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization. 2017. Licence: CC-BY-NC-SA3.0.IGO.
 6. Preventing Suicide: A Global Imperative. Geneva: World Health Organization. 2014.
 7. Albert PR. Why is depression more prevalent in women? *J Psychiatry Neurosci*. 2015; 40(4):219–221
 8. Gilman S, Sucha E, Kingsbury M, Horton N, Murphy JM, Colman I. Depression and mortality in a longitudinal study: 1952–2011. *CMAJ*. 2017: E1304–E1310
 9. Hidaka B. Depression as a disease of modernity: explanations for increasing prevalence. *J Affect Disord*. 2012; 140(3):205–14
 10. Maughan B, Collishaw S, Stringaris A. Depression in childhood and adolescence. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;22(1):35–40.
 11. National Research Council (US) and Institute of Medicine (US) Committee on Depression, Parenting Practices, and the Healthy Development of Children; England MJ, Sim LJ, editors. *Depression in Parents, Parenting, and Children: Opportunities to Improve Identification, Treatment, and Prevention*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009.
 12. Hasler G. Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? *World Psychiatry*. 2010;9(3):155–61.
 13. Jans LAW, Riedel WJ, Markus CR, Blokland A. Serotonergic vulnerability and depression: assumptions, experimental evidence and implications. *Mol Psychiatry*. 2007;12(6):522–43.
 14. McDevitta RA, Neumaiera JF. Regulation of dorsal raphe nucleus function by serotonin autoreceptors: a behavioral perspective. *J Chem Neuroanat*. 2011 Jul; 41(4): 234–246).
 15. Ruhé HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry*. 2007;12(4):331–59.
 16. Pandey GN, Dwivedi Y. Noradrenergic Function in Suicide. *Arch Suicide Res*. 2007;11(3):235–46.
 17. Grace AA. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(8):524–32.
 18. Hasler G, Luckenbaugh DA, Snow J, et al. Reward Processing After Catecholamine Depletion in Unmedicated, Remitted Subjects with Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry*. 2009;66(3):201–5.
 19. Herbert J. Cortisol and depression: three questions for psychiatry. *Psychol Med*. 2013;43(3):449–69).
 20. Wang SS, Kamphuis W, Huitinga I, Zhou JN, Swaab DF. Gene expression

- analysis in the human hypothalamus in depression by laser microdissection and real-time PCR: the presence of multiple receptor imbalances. *Mol Psychiatry*. 2008; 13(8):786–99.
21. Holsboer F, Ising M. Central CRH system in depression and anxiety – Evidence from clinical studies with CRH1 receptor antagonists. *Eur J Pharmacol*. 2008;583(2–3):350–7.
 22. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol*. 2006;27(1):24–31.
 23. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of Depression With C-Reactive Protein, IL-1, and IL-6: A Meta-Analysis. *Psychosom Med*. 2009;71(2):171–86.
 24. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The Effect of Antidepressant Medication Treatment on Serum Levels of Inflammatory Cytokines: A Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(12):2452–9.
 25. Mendlewicz J, Kriwin P, Oswald P, Souery D, Alboni S, Brunello N. Shortened onset of action of antidepressants in major depression using acetylsalicylic acid augmentation: a pilot open-label study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21(4):227–31.
 26. Fernandez-Pujals AM, Adams MJ, Thomson P, et al. Epidemiology and Heritability of Major Depressive Disorder, Stratified by Age of Onset, Sex, and Illness Course in Generation Scotland: Scottish Family Health Study (GS:SFHS). *PLoS One*. 2015; 16;10(11):e0142197.
 27. Geschwind DH, Flint J. Genetics and genomics of psychiatric disease. *Science*. 2015;349(6255):1489–94.
 28. Flint J, Kendler KS. The Genetics of Major Depression. *Neuron*. 2014;81(3):484–503.
 29. Mill J, Petronis A. Molecular studies of major depressive disorder: the epigenetic perspective. *Mol Psychiatry*. 2007;12(9):799–814.
 30. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association; 2013.
 31. Mergl R, Seidscheck I, Allgaier A-K, Möller H-J, Hegerl U, Henkel V. Depressive, anxiety, and somatoform disorders in primary care: prevalence and recognition. *Depress Anxiety*. 2007;24(3):185–95.
 32. Birmaher B, Brent D, AACAP Work Group on Quality Issues, Bernet W, Bukstein O, Walter H, et al. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Depressive Disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(11):1503–26.
 33. Pratt LA, Brody DJ, Gu Q. Antidepressant use in persons aged 12 and over: United States, 2005–2008. *NCHS Data Brief*. 2011;(76):1–8.
 34. Khan A, Bhat A, Kolts R, Thase ME, Brown W. Why has the antidepressant-placebo difference in antidepressant clinical trials diminished over the past three decades? *CNS Neurosci Ther*. 2010;16(4):217–26.
 35. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič

dobre kliničke prakse - Depresija.

Ured. D. Lečić Toševski, Beograd 2011.

36. Lecic-Tosevski D, Miljevic C. Should the same antidepressant be administered if a depressive episode recurs? *Medicographia*. 2011;33(2):175.
37. Hedegaard H, Warner M, Curtin SC. Increase in suicide in the United States, 1999-2014. *NCHS Data Brief*. 2016;(241).
38. Jorm A, Patten SB, Brugha TS, Mojtabi R. Has increased provision of treatment reduced the prevalence of common mental disorders? Review of the evidence from four countries. *World Psychiatry*. 2017;16(1):90-9.
39. Olfson M, Blanco C, Marcus SC. Treatment of Adult Depression in the United States. *JAMA Intern Med*. 2016;176(10):1482.
40. Ipsos Strategic Marketing. Istraživanje zdravlja stanovnika Republike Srbije. 2013. Dostupno na: <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2014/jul2014/Jul2014IzvestajPreliminarni.pdf>
41. Miljevic CD, Lečić-Toševski D, Trazodone Study Group Serbia. Efficacy and tolerability of trazodone retard monotherapy: results of the Serbian non-interventional study. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 2016; 20(3):133-40
42. Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:369-88.
43. Merikangas KR, Nakamura EF, Kessler RC. Epidemiology of mental disorders in children and adolescents. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(1):7-20.
44. Thapar A, Collishaw S, Pine DS, Thapar AK. Depression in adolescence. *Lancet*. 2012;379(9820):1056-67.
45. (Internet). Ministry of Health, Labour, and Welfare. Japan. 2011. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/>
46. Copeland W, Shanahan L, Costello EJ, Angold A. Cumulative Prevalence of Psychiatric Disorders by Young Adulthood: A Prospective Cohort Analysis From the Great Smoky Mountains Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(3):252-61.
47. Copeland WE, Shanahan L, Costello EJ, Angold A. Childhood and Adolescent Psychiatric Disorders as Predictors of Young Adult Disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(7):764.
48. Stoep A V., Beresford SAA, Weiss NS, McKnight B, Cauce AM, Cohen P. Community-based Study of the Transition to Adulthood for Adolescents with Psychiatric Disorder. *Am J Epidemiol*. 2000;152(4):352-62.
49. Carballo JJ, Muñoz-Lorenzo L, Blasco-Fontecilla H, Lopez-Castroman J, García-Nieto R, Dervic K, et al. Continuity of depressive disorders from childhood and adolescence to adulthood: a naturalistic study in community mental health centers. *Prim care companion CNS Disord*. 2011;13(5).
50. Rice F. Genetics of childhood and adolescent depression: insights into etiological heterogeneity and challenges for future genomic research. *Genome Med (Internet)*. 2010;2(9):68.

TRANSITION OF DEPRESSION FROM CHILDHOOD TO ADULTHOOD; WHAT CAUSES IT AND HOW DOES IT REMAINS?

Roberto Grujicic¹
Milica Pejovic-Milvancevic^{1,2}
Cedo Miljevic^{1,2}

1. Institute of Mental Health, Belgrade, Serbia
2. Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia

UDK: 616.89-008.441-051.2-036

Summary

Depressive disorder is a debilitating disease that is characteristically presented in young age with a tendency of transition to adulthood. Epidemiological studies demonstrate that depressive disorders are highly prevalent: displaying high rates of lifetime incidence, early age onset and high chronicity. Despite advances in our understanding of the neurobiology of depression, currently no established mechanism can explain all

aspects of the disease. Due to the typically early presentation, it is important to notice the first symptoms at its beginnings, especially because of clear evidence of continuity between adolescent depression and depression in adulthood. Although similar, the clinical presentation of depression in the early age has some specifics in relation to adults. The priority should be to detect, adequately treat and overcome the symptoms in the earliest period.

Keywords: Depressive disorder, transition, adolescence, childhood, epidemiology.

Milica Pejović-Milovančević
milica.pejovic@imh.org.rs