

# Utjecaj dodavanja omega-3 masnih kiselina na kliničku sliku oboljelih od posttraumatskog stresnog poremećaja liječenih sertralinom

---

**Kalinić, Dubravka**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2014**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:739076>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-25**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Dubravka Kalinić**

**Utjecaj dodavanja  $\omega$ -3 masnih kiselina na kliničku sliku oboljelih od  
posttraumatskog stresnog poremećaja liječenih sertralinom**

**Disertacija**

**Split, 2014.**

Rad je izrađen na Zavodu za biologijsku psihijatriju i psihogerijatriju Klinike za psihijatriju Vrapče i Zavodu za kemiju i biokemiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

**Komentori:** red. prof. dr. sc. Goran Dodig, dr. med.

izv. prof. dr. sc. Ivančica Delaš

## ZAHVALA

*Osobitu zahvalnost dugujem poštovanom prof. dr. sc. Goranu Dodigu, dr.med., prof. dr. sc. Ninoslavu Mimici, dr.med. i prof. dr. sc. Ivančici Delaš na stručnim i znanstvenim savjetima, uloženom trudu, strpljenju, podršci i poticanju tijekom provođenja i pisanja disertacije.*

*Zahvalnost dugujem i prof. dr. sc. Veri Folnegović Šmalc koja mi je tijekom svakodnevnog kliničkog rada nesebično prenosila svoje bogato iskustvo i znanje, te mi je omogućila stjecanje potrebnih vještina za provođenja kliničkih ispitivanja psihofarmaka što mi je znatno olakšalo provedbu ove disertacije. Zahvaljujem kolegicama i kolegama sa Zavoda za biologijsku psihijatriju i psihogerijatru na iskazanoj podršci i praktičnoj pomoći pri izradi disertacije. Posebno zahvaljujem gđi. Marini Gregurović i gosp. Franji Ljubiću.*

*Veliko hvala doc. dr. sc. Ani Jerončić na dragocjenim stručnim savjetima i nesebičnoj pomoći tijekom izrade disertacije, te na njenom nepresušnom optimizmu i poticanju radnog elana u trenucima manjka inspiracije i motivacije.*

*Posebnu zahvalnost dugujem svojim dragim prijateljima i kolegama koji su izravno i neizravno utkali dio sebe u ovu disertaciju. Od srca veliko hvala Nevenki, Marini, Maji, Danijelu, Ani, Milošu, Dijani i Ivi, bez kojih ova disertacija ne bi ugledala svjetlo dana.*

*Također, zahvaljujem svim veteranima Domovinskog rata koji su omogućili provedbu ovog istraživanja.*

*Od srca veliko hvala mojoj dragoj obitelji na razumijevanju i bezgraničnoj podršci kojima posvećujem ovu disertaciju.*

## TUMAČ OZNAKA I KRATICA:

AA = Arahidonska kiselina (C20:4 $\omega$ -6, engl. *arachidonic acid*)

ACTH = Adrenokortikotropni hormon

BDNF = moždani neurotrofni čimbenik (engl. *brain-derived neurotrophic factor*)

CAPS = Klinička skala za posttraumatski stresni poremećaj (engl. *Clinician-Administered PTSD Scale*)

CRH = Hormon koji oslobađa kortikotropin; (engl. *corticotropin releasing hormone*)

CRP = C reaktivni protein

EPA = Eikozapentaenska kiselina (C20:5 $\omega$ -3, engl. *eicosapentaenoic acid*)

DHA = Dokozaheksaenska kiselina (C22:6 $\omega$ -3, engl. *docosahexaenoic acid*)

DHEA = Dehidroepiandrosteron

DHEA-S=Dehidroepiandrostedion-sulfat

DST = Deksametazonski test; (engl. *dexamethasone suppression test*)

DSM-III = Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje, treće izdanje (engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition*)

DSM-III-TR = Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje, treće izdanje, privremeno revidirano (engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, Text Revision*)

DSM-IV = Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje, četvrto izdanje (engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*)

DSM-IV-TR = Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje, četvrto izdanje, privremeno revidirano (engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*)

DSM-5 = Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje, peto izdanje (engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*)

GABA = Gama-aminomaslačna kiselina (engl. *Gamma-aminobutirat acid*)

GR = Glukokortikoidni receptor

HAM-A = Hamiltonova skala za anksioznost (engl. *Hamilton Anxiety Rating Scale*)

HAM-D-17 = Hamiltonova skala za depresivnost (engl. *Hamilton Depression Rating Scale-17*)

HDL = Lipoprotein velike gustoće (engl. *high density lipoprotein*)

HHN = Hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda

IL-1 $\beta$  = Interleukin-1 $\beta$

IL-4 = Interleukin-4

IL-6 = Interleukin-6

IL-10 = Interleukin-10

INF = Interferon

IMAO = inhibitori enzima monoamin-oksidaza

ITM = Indeks tjelesne mase

LDL = Lipoprotein male gustoće (engl. *low density lipoprotein*)

M = Aritmetička sredina

Mdn = Medijan

MKB-10 = Međunarodna klasifikacija bolesti, deseto izdanje

MINI = Međunarodni neuropsihijatrijski intervju (engl. *The Mini-International Neuropsychiatric Interview*)

MUFA = Jednostruko nezasićene masne kiseline (engl. *monounsaturated fatty acids*)

*P* = Statistička vjerojatnost

PLA<sub>2</sub> = Fosfolipaza A<sub>2</sub>

PTSP = Posttraumatski stresni poremećaj

PUFA = Višestruko nezasićene masne kiseline (engl. *polyunsaturated fatty acids*)

SD = Standardna devijacija

SFA = Zasićene masne kiseline (engl. *saturated fatty acids*)

SIPPS = Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina; (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors - SSRI*)

SZO = Svjetska zdravstvena organizacija

SŽS = Središnji živčani sustav

TNF- $\alpha$  = Tumorski faktor nekroze- $\alpha$  (engl. *tumor necrosis factor-  $\alpha$* )

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP).....	1
1.1.1. Povijesni pregled PTSP-a.....	1
1.1.2. Dijagnostičke klasifikacije PTSP-a.....	2
1.1.3. Epidemiologija PTSP-a.....	8
1.1.4. Etiologija PTSP-a.....	9
1.1.5. Tijek PTSP-a .....	9
1.1.6. Liječenje PTSP-a.....	11
1.2. PTSP i imunološki sustav .....	12
1.3. Masne kiseline .....	14
1.3.1. Masne kiseline i psihički poremećaji .....	14
1.3.2. Masne kiseline i citokini .....	19
1.3.3. Klinička istraživanja $\omega$ -3 PUFA kod psihičkih poremećaja .....	19
2. CILJEVI I HIPOTEZE .....	21
2.1. Ciljevi istraživanja.....	21
2.2. Hipoteze istraživanja .....	21
2.3. Ishodi istraživanja.....	22
3. ISPITANICI I METODE.....	23
3.1. Ispitanici .....	23
3.2. Provođenje istraživanja.....	26
3.3. Psihometrijske kliničke skale i socio-demografski upitnik .....	28
3.4. Laboratorijska analiza.....	29
3.5. Statistička analiza .....	30
4. ETIČKA NAČELA.....	32
5. REZULTATI.....	33
5.1.1. Osnovne karakteristike ispitanika .....	33
5.1.2. Usporedba sastava masnih kiselina kontrolne i terapijske skupine - početak istraživanja .....	35

5.1.3.	Usporedba sastava masnih kiselina kontrolne i terapijske skupine - kraj istraživanja .....	36
5.1.4.	Promjena sastava masnih kiselina od početnog stanje - terapijska skupina.....	37
5.1.5.	Promjena sastava masnih kiselina od početnog stanja – kontrolna skupina .....	38
5.1.6.	Promjena bodova psihometrijskih skala (CAPS, HAM-A, HAM-D-17) od početnog stanja - kontrolna skupina .....	40
5.1.7.	Promjena bodova psihometrijskih skala (CAPS, HAM-A, HAM-D-17) od početnog stanja - terapijska skupina .....	40
5.1.8.	Usporedba promjene bodova psihometrijskih skala (CAPS, HAM-A, HAM-D-17) kontrolne i terapijske skupine – kraj istraživanja .....	41
5.2.	Povezanost masnih kiselina s intenzitetom kliničke slike PTSP-a.....	42
5.3.	Interleukin-1 $\beta$ .....	49
6.	RASPRAVA .....	50
6.1.	Utjecaj primjene $\omega$ -3 PUFA na kliničku sliku PTSP-a .....	50
6.2.	Intenzitet kliničke slike PTSP-a .....	54
6.2.1.	Povezanost intenziteta kliničke slike PTSP-a sa sastavom masnih kiselina u serumu bolesnika .....	54
6.2.2.	Utjecaj konzumacije mliječnih proizvoda i Indeksa tjelesne mase (ITM) na intenzitet kliničke slike PTSP-a .....	56
6.3.	Interleukin – 1 $\beta$ .....	56
6.3.1.	Povezanost IL – 1 $\beta$ s anksioznom i depresivnom simptomatikom PTSP-a.....	56
6.3.2.	Utjecaj $\omega$ -3 PUFA na koncentraciju IL-1 $\beta$ .....	57
6.4.	Ograničenja i prednosti istraživanja .....	58
7.	ZAKLJUČCI.....	60
8.	SAŽETAK .....	61
9.	SUMMARY .....	63
10.	POPIS LITERATURE .....	65
11.	ŽIVOTOPIS .....	82
12.	DODATCI.....	84



# 1. UVOD

## 1.1. Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP)

### 1.1.1. Povijesni pregled PTSP-a

Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) se kao dijagnostička kategorija prvi puta navodi i definira 1980. godine u Dijagnostičkom i statističkom priručniku Američke psihijatrijske udruge, treće izdanje (1) kada se svrstava u skupinu anksioznih poremećaja. No, postoji niz opisa PTSP-a u beletrističkoj literaturi tijekom povijesti. Opisom povratka trojanskih vojnika Homer je opisao stresni poremećaj uzrokovan borbenom aktivnošću. Književnik William Shakespeare je kod svojih suvremenika prepoznao i opisao simptome PTSP-a. Psihopatološke pojave opisane u drami Henrik IV istovjetne su simptomima opisanim u Dijagnostičkom i statističkom priručniku američke psihijatrijske udruge iz 1995. godine: ponavljajuće intruzivne misli o traumatskom doživljaju, stalno izbjegavanje misli i osjećaja vezanih uz traumu te pobuđenost u vidu razdražljivosti ili ispada ljutnje. Liječnik Jacob Mendez Da Costa je 1871. godine kod skupine vojnika opisao određene simptome koji su uključivali: tahikardiju, anksioznost, osjećaj nedostatka zraka i razdražljivost. Navedni simptomi su isprva nazvani „sindrom vojničkog srca“, te su potom nazvani „Da Costa sindrom“.

Tijekom Prvog svjetskog rata razvoj i primjena novih vrsta oružja su napredovali veoma brzo i vojnici su dodatno bili traumatizirani uslijed izloženosti novoj vrsti oružja (granate), te su za vrijeme granatiranja mislili kako su okruženi nevidljivim neprijateljima što je dodatno pojačavalo njihov strah, osjećaj bespomoćnosti i užasnutost. Kod nekih vojnika se javljao grubi tremor, hladni plavičasti ekstremiteti, neobjašnjiva, iznenadna gluhoća ili sljepoća. Opisano stanje je nazvano „*shell shock*“ tj. „šok od bombe“ (2). Slični simptomi su opisani kod veterana Drugog svjetskog rata i kod osoba koje su preživjele bacanje atomske bombe na Hiroshimu i Nagasaki. Opisano stanje je tada nazvano „vojna neuroza“. Tijekom 1990-tih psihijatri su naziv preimenovali u „traumatska neuroza“ kako bi opisali uzrok stanja. Povećani interes medicinske zajednice za pojavom PTSP-a se javlja tijekom druge polovice 20. stoljeća, što se povezuje s porastom učestalosti događaja koji mogu uzrokovati PTSP, npr. prometne nesreće, oružane pljačke, ubojstva, ratovi, teroristički napadi. U Hrvatskoj se područje psihotraumatologije počelo intenzivno razvijati tijekom 90-ih godina prošlog stoljeća zbog velikog broja psihotraumatiziranih osoba tijekom Domovinskog rata. Posljedice Domovinskog rata su nažalost i danas, 15 godina nakon završetka rata, prisutne kod određenog broja veterana.

Dijagnostički kriteriji su detaljnije operacionalizirani u Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje, četvrto izdanje (DSM-IV) (3). Klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) uvodi dijagnozu PTSP-a tek 1992., u deseto izdanje Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10) (4), a koja je na hrvatski jezik prevedena 1999. godine. Prema Dijagnostičkom i statističkom priručniku za mentalne poremećaje, peto izdanje (DSM-5) koji je objavljen 2013. godine, PTSP se izdvaja iz skupine anksioznih poremećaja te se klasificira unutar zasebne dijagnostičke kategorije „stresom uzrokovani poremećaji (*engl.* stress related disorders) (5).

### **1.1.2. Dijagnostičke klasifikacije PTSP-a**

Zbog složene nozologije kliničke manifestacije i dijagnostičke procjene PTSP se ponekad opisuje kao „problematična“ dijagnostička kategorija (6-12). Prema MKB-10, PTSP se javlja kod dijela osoba nakon stresogenog događaja (4). Stresogeni događaj je definiran kao iznimno jaka ugroženost katastrofične prirode (npr. prirodne ili neprirodne katastrofe, borba, teška nesreća, svjedočenje umorstvu, stradanje kao žrtva mučenja, terorizma, silovanja ili drugog kažnjivog djela) koja može dovesti do sveprožimajuće ugroženosti u gotovo svakoga (4). Postoji bitna razlika između klasifikacija opisanih u DSM i MKB-10 sustavima (3,4). Klasifikacija opisana u MKB-10 obuhvaća nespecifične akutne odgovore na traumu: akutnu stresnu reakciju, poremećaj prilagodbe, PTSP i trajne promjene ličnosti nakon katastrofičnog događaja, a u DSM-IV-TR se navode akutna stresna reakcija, poremećaj prilagodbe i PTSP (13).

U Hrvatskoj se u svakodnevnoj kliničkoj praksi primjenjuju dijagnostički kriteriji sukladno MKB-10 klasifikaciji (4), dok se u znanstvene i istraživačke svrhe koriste dijagnostički kriteriji temeljem DSM-IV-TR, a od novijeg datuma DSM-5 klasifikacije (13,5). Prema MKB-10 u traumatskom događaju i doživljaju osoba je izravno ili potencijalno bila ugrožena smrću ili ranjavanjem ili je na drugi način bila ugrožena njezina tjelesna cjelovitost; pristustvovala je smrti, ranjavanju ili ugrožavanju fizičke cjelovitosti druge osobe; saznala o iznenadnoj ili nasilnoj smrti, ranjavanju, smrtnoj ugroženosti člana obitelji ili bliske osobe. Reakcija na događaj mora sadržavati intenzivan strah, osjećaj bespomoćnosti i užasnutost (4). Posljedica izloženosti traumi, odnosno djelovanju ekstremno snažnih fizikalnih i/ili psihosocijalnih stresova su karakteristični simptomi, odnosno klinička slika čije su sastavnice stalno proživljavanje traumatskog doživljaja, izbjegavanje misli, osjećaja ili razgovora sadržajem vezanih uz traumatske događaje kao i aktivnosti, situacija ili osoba koje pobuđuju

sjećanje na traumu, otupljenost opće reaktivnosti što uključuje smanjenje interesa ili udjela u prijašnjim aktivnostima koje je osoba voljela i simptome pobuđenosti u vidu anksioznosti, nesanice, noćnih mora, razdražljivosti i izljeva bijesa. Za postavljanje dijagnoze PTSP-a navedeni simptomi moraju trajati dulje od mjesec dana, te moraju izazvati značajne smetnje ili oštećenje u socijalnom, radnom i drugim oblicima funkcioniranja oboljele osobe (13). Traumatski događaji koji su neposredno doživljeni obuhvaćaju rat, nasilje (seksualno nasilje, fizički napad, pljačku), otmicu, teroristički napad, mučenje, zatočeništvo vojnih zarobljenika u koncentracijskim logorima, prirodne katastrofe (požari, potresi, poplave), teške automobilske nesreće i dijagnozu po život opasne bolesti. U događaje koji su viđeni spadaju promatranje teškog ranjavanja ili nasilne smrti druge osobe, nesreće, te pogled na leševe ili dijelove tijela nastradalih. Događaji koje su preživjele emocionalno bliske osobe, a o kojima pojedinac saznaje su: nasilje, teška nesreća, teška ozljeda člana obitelji, bliskog prijatelja ili saznanje o smrtonosnoj bolesti vlastitog djeteta. Poremećaj može biti osobito težak ili dugotrajan ako je stresor uzrokovao čovjek (npr. mučenje, silovanje). Vjerojatnost za pojavu poremećaja može se povećavati s porastom intenziteta stresora i fizičke blizine stresoru. Prema DSM-5 ponovno se mijenja definicija traumatskog događaja potrebnog za razvoj PTSP-a, te se navodi da je: a) osoba bila izložena jednom ili više od slijedećih događaja: smrt ili prijetća smrt, stvarna ili prijetnja tjelesnim ozljeđivanjem, stvarna ili prijetnja seksualnim nasiljem, na jedan ili više od slijedećih načina b): sama osoba doživjela je ovaj događaj; osobno svjedočenje ovim događajima kod drugih ljudi, saznanje da se neki od gore navedenih događaja zbio bliskom rođaku ili prijatelju, iskustvo opetovane ili iznimne izloženosti averzivnim detaljima nekog od užasavajućih događaja (npr. skupljanje dijelova tijela, policajci opetovano izloženi detaljima zlostavljanja djece) (5). Temeljem MKB-10 klasifikacije posttraumatski stresni poremećaj je akutan ako je trajanje simptoma kraće od tri mjeseca, kroničan ako simptomi traju 3 i više mjeseci, te s odgođenim početkom ako je prošlo najmanje šest mjeseci između traumatskog događaja i pojave simptoma (4).

**Tablica 1.1** Dijagnostički kriteriji za posttraumatski stresni poremećaj F43.1 (Istraživački kriteriji MKB-10)

**Za postavljanje dijagnoze zahtijeva se prisutnost navedenih kriterija:**

**Kriterij A:** Traumatski događaj

Osoba je bila izložena traumatskom događaju ili situaciji iznimno jake ugroženosti ili katastrofalne prirode (kraćeg ili dužeg trajanja) koja može izazvati sveprožimajuću uznemirenost kod gotovo svake osobe.

**Kriterij B:** Ponovno proživljavanje događaja

Perzistentno proživljavanje događaja mora biti prisutno u najmanje jednom od sljedećih:

- 1) ponavljajućim intruzivnim sjećanjima
- 2) ponovnim doživljavanjima događaja /flashback/
- 3) ponovnim doživljavanjima događaja u snovima

osjećajima intenzivne psihološke uznemirenosti u situacijama izloženosti okolnostima koje podsjećaju ili su povezane s traumatskim događajem.

**Kriterij C:** Izbjegavanje

Osoba pokazuje ili preferira izbjegavanje situacija i okolnosti koje podsjećaju ili su povezane s traumatskim događajem. Izbjegavanje nije bilo prisutno prije izlaganja traumatskom događaju.

**Kriterij D:** Stalni simptomi pojačane pobuđenosti

Jedno od sljedećih mora biti prisutno:

- 1) nemogućnost prisjećanja bilo djelomično ili u potpunosti nekih značajnih aspekata događaja ili razdoblja izlaganja traumatskom događaju
- 2) perzistirajući simptomi pojačanje psihološke osjetljivosti i pretjerane uznemirenosti koji nisu bili prisutni prije izlaganja traumatskom događaju i koji se izražavaju u najmanje dva od sljedećih:
  - a. teškoće usnivanja i održavanja spavanja
  - b. razdražljivost ili napadi ljutnje
  - c. teškoće koncentracije
  - d. hipervigilnost
  - e. pretjerana reakcija prestrašenosti

**Kriterij E: Trajanje**

Kriteriji B, C, i D moraju biti zadovoljeni u razdoblju do 6 mjeseci nakon izloženosti traumatskom događaju.

Početak poremećaja slijedi nakon traume s razdobljem latencije od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci (ali rijetko prelazi razdoblje od 6 mjeseci). Izuzetno rijetko može se postaviti dijagnoza PTSP-a i nakon 6 mjeseci od događaja, ako je prisutna tipična klinička slika.

*Preuzeto iz: World Health Organization, The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders, 10. izd., WHO, Geneva, 1992.*

**Tablica 1.2** Dijagnostički kriterij za posttraumatski stresni poremećaj (DSM-IV-TR)

A. Osoba je bila izložena traumatskom događaju koji je uključivao oba sljedeća navoda:

1. Osoba je proživjela, prisustvovala ili se suočila s događajem ili događajima koji su predstavljali izravnu ili potencijalnu smrtonosnu opasnost, ranjavanje ili ugroženost osobnog ili tuđeg fizičkog integriteta;
2. Kao odgovor na traumatsku situaciju javio se intenzivan strah, osjećaj bespomoćnosti ili užasnutost.

*Napomena:* Kod djece, umjesto spomenutih osjećaja, može se javiti dezorganizirano ili agitirano ponašanje.

B. Traumatski događaj se stalno proživljava na jedan (ili više) od sljedećih načina:

1. Povratna i nametljiva sjećanja na događaj, uključujući slike, misli, percepcije;  
*Napomena:* Kod male djece može se javiti ponavljanje igre u kojoj je izražena tema traume.
2. Ponavljanje uznemirujućih snova o događaju;  
*Napomena:* Kod djece se mogu javiti zastrašujući snovi neprepoznatljivog sadržaja.
3. Osoba se ponaša i osjeća kao da se traumatski događaj ponovno odvija (osjećaj ponovnog proživljavanja situacije, iluzije, halucinacije, epizode disocijativnih flashbackova, uključujući i one koji se javljaju prilikom buđenja ili intoksikacije);  
*Napomena:* Kod male djece može se javiti igra koja oponaša traumu.
4. Intenzivan psihološki distress prilikom izloženosti unutarnjim ili vanjskim podražajima koji simboliziraju ili podsjećaju na traumatski događaj;
5. Psihološka reaktivnost na izlaganje unutarnjim ili vanjskim podražajima koji predstavljaju ili su slični nekom aspektu traumatskih događaja.

C. Stalno izbjegavanje poticaja vezanih za traumu i otupjelost opće reaktivnosti (koja nije bila prisutna prije traume) indicirana s tri (ili više) od sljedećih simptoma:

1. nastojanje da se izbjegnu misli, osjećaji ili razgovor vezan za traumu;
2. nastojanje da se izbjegnu aktivnosti, mjesta i osobe koje podsjećaju na traumu;
3. nesposobnost prisjećanja nekog važnog elementa traume;
4. zamjetno smanjen interes ili sudjelovanje u značajnim aktivnostima;
5. osjećaj odvojenosti ili otuđenja od drugih osoba;
6. reduciranost afektiviteta (npr. nesposobnost da se nekog voli);
7. osjećaj bezperspektivnosti (npr. osoba smatra da neće ostvariti karijeru, brak, imati djecu).

D. Stalni simptomi pojačane pobuđenosti (koji nisu bili prisutni prije traume), inicirani sa 2 (ili više) od sljedećih obilježja:

1. otežano usnivanje ili održavanja sna;
2. razdražljivost ili ispadi ljutnje;
3. otežano koncentriranje;
4. hipervigilitet;
5. pretjerana preneraženost.

E. Trajanje smetnji (simptomi Kriterija B, C, D) dulje od mjesec dana.

F. Poremećaj uzrokuje klinički značajne smetnje ili oštećenje socijalnog, radnog ili drugog funkcioniranja.

Odrediti da li:

**akutno:** ako je trajanje simptoma kraće od 3 mjeseca;

**kronično:** ako je trajanje simptoma 3 i više mjeseci.

Odrediti da li:

**s odgođenim početkom:** ako se simptomi pojave najmanje 6 mjeseci nakon stresora.

*Preuzeto iz: American Psychiatric Association (APA). Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders, Temporary Revised IV izd., Washington, DC: American Psychiatric Association Press; 2000.*

### 1.1.3. Epidemiologija PTSP-a

Unatoč brojnim istraživanjima još uvijek nema pouzdanih podataka o prevalenciji PTSP-a u populaciji. Epidemiološka istraživanja provedena su najčešće na unaprijed definiranim, ciljanim skupinama. Možemo ih podijeliti na ona koja se odnose na prevalenciju PTSP-a u općoj populaciji i na ona koja se odnose na prevalenciju PTSP-a u pojedinim rizičnim skupinama, najčešće onima koje su prošle određene stresove (ratnici, prognanici, silovane i seksualno zlostavljane žene, djeca i adolescenti) (15-19). Tijekom života gotovo da je neizbježna izloženost traumatskom događaju. Prema podacima u literaturi oko 60,7% muškaraca i 51,2% žena će tijekom života iskusiti bar jedan potencijalno traumatski događaj (15,20).

Iako se PTSP može pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi, ipak se najčešće javlja kod mlađih odraslih osoba, zato jer je vjerojatnije da će osobe te dobi biti izložene precipitirajućoj situaciji. Muškarci su češće izloženi ratnim traumama te svjedočenju smrti i ozljeđivanju druge osobe, dok su žene češće izložene fizičkim napadima i prijetnjama (17). Utvrđene su spolne razlike u predispoziciji za razvoj PTSP-a, kao i načinu reagiranja na određeni tip traume (17). Prevalencija PTSP-a je značajno veća kod žena u odnosu na muškarce (17,20). Među žrtvama kriminalnog napada javljena je prevalencija od 19%, a 80% kod žrtava silovanja (21). Epidemiološki podaci o prevalenciji PTSP-a vrlo su različiti. Kreću se od 1 do 14% u neselektivnoj populaciji, ovisno o metodama prikupljanja podataka, a u visoko traumatiziranim populacijama (elementarne nepogode, postratna stanja i sl.) i preko 50% (21-23). Tijekom trajanja i nakon završetka Domovinskog rata u Hrvatskoj naročito visoka stopa prevalencije PTSP-a registrirana je među bivšim logorašima, izgnanicima i izbjeglicama, te u obiteljima nestalih osoba (24,25). U Hrvatskoj nema sustavnih epidemioloških istraživanja PTSP-a, no procjenjuje se da je najmanje 1 000 000 osoba bilo izravno izloženo ratnom traumatskom iskustvu, a još veći broj osoba je bilo sekundarno traumatizirano (26). Procjenjuje se da je prevalencija kod braniteljske populacije bila oko 25 do 30%, a među prognanicima i izbjeglicama oko 25 do 50% (26). Brojka dodatno raste kada se pribroje članovi obitelji zatočenih i nestalih tijekom rata, te članovi obitelji oboljelih od PTSP-a koji također sekundarno mogu razviti kliničku sliku PTSP-a (24,26).



#### **1.1.4. Etiologija PTSP-a**

PTSP je obilježen neurobiološkim i psihofiziološkim promjenama, te psihološkim simptomima a klinička slika je često komplicirana pojavom različitih komorbidnih psihijatrijskih poremećaja (27). Pretpostavlja se da složene interakcije između doživljaja traume, genetskih čimbenika, čimbenika iz okoline i ranog traumatskog iskustva dovode do razvoja PTSP-a (26-29).

Bitni čimbenici u nastanku PTSP-a su vrsta stresora, struktura ličnosti te podrška okoline nakon traumatskog događaja (15,17,27). Psihološke teorije kao bitne etiološke čimbenike navode razbijanje individualne bazične sigurnosti o vlastitoj neranjivosti i dostupnosti pomoći, raspoloživosti obrambenih mehanizama u savladavanju narcističkih povreda i procesu samostalne ili suportirane prorade traumatskog iskustva (21,28-32). Zbog jake i nekontrolirane amplitude emocija pri traumatskom događaju dolazi do poremećaja procesiranja traumatske memorije, koja može biti kompletna, ali je češće parcijalna (disocijativna). Smatra se da je hipokampus morfološki najodgovornija struktura za PTSP, a s obzirom na poremećaj neurotransmitorskih sustava najodgovornijim se smatraju: serotonergični, noradrenergični, glutamatni/GABA, a u dijelu bolesnika i dopaminergični sustav.

#### **1.1.5. Tijek PTSP-a**

Poznato je da uz istu vrstu i intenzitet traume ne razvijaju svi traumatizirani PTSP. Kod nekih traumatiziranih osoba nakon traume dođe čak do sazrijevanja i povoljnijeg reagiranja na nove kasnije traume. U slučaju neliječenosti osoba s PTSP-om može trajno imati sve ili dio simptoma iz početne kliničke slike, no opisani su i neliječeni slučajevi, koji postupno ulaze u spontanu remisiju. Uz odgovarajuće liječenje, povoljnu reakciju i prihvaćanje okoline većina bolesnika postiže poboljšanje ili oporavak. Postoji samo nekoliko prospektivnih longitudinalnih studija o dugotrajnom tijeku PTSP-a u općoj populaciji (28,33).

U epidemiološkoj studiji koja ukazuje na čimbenike vezane uz kronični tijek bolesti navode se novi traumatski događaj, veća učestalost simptoma izbjegavanja na početku bolesti i prisutnost komorbiditeta s ostalim anksioznim i somatoformnim poremećajima (28). Još uvijek nije razjašnjeno kako premorbidne bolesti, komorbidni poremećaj ili tijek sekundarnih poremećaja utječu na razvoj kroničnog PTSP-a (34). Pokazano je kako je 57 do 62% veterana Domovinskom rata s PTSP-om ispunilo dijagnostičke kriterije za komorbidnu dijagnozu, a

najčešći komorbidni poremećaji su bili depresija, alkoholizam, anksiozni poremećaj, psihosomatski poremećaji, panični poremećaji i fobije, te psihotični poremećaj (35-40). Visoka stopa samoubojstava je također povezana s PTSP-om (41-44).

Skupinu simptoma koji upućuju na visoki rizik od samoubojstva osoba oboljelih od PTSP-a čine (32,41,44):

- depresivnost
- osjećaj bezvrijednosti
- osjećaj bezizlaznosti
- gubitak smisla života
- anhedonija
- disforičnost
- osjećaj krivnje
- agresivnost
- precjenjivanje teškoća aktualnih situacija
- distorzija realiteta
- gubitak vjere i povjerenja
- izoliranje iz okoline i od prijatelja
- seksualni poremećaji
- gubitak vitalnih nagona

Uz ovu skupinu kliničkih simptoma potrebno je dodati i skupinu socijalnih rizičnih čimbenika, među kojima su najčešći (28,32):

- socijalna izolacija
- maritalni sukobi
- konfliktuoznost
- gubitak posla
- zakazivanje u obiteljskim i prijateljskim kontaktima
- egzistencijalna ugroženost

Navedeni socijalni rizični čimbenici se vrlo često opažaju kod oboljelih od PTSP-a.

### 1.1.6. Liječenje PTSP-a

Psihoterapija predstavlja metodu izbora u liječenju PTSP-a koja se primjenjuje samostalno ili u kombinaciji s drugim metodama liječenja. Nema univerzalnog preporučljivog modela psihoterapijske tehnike liječenja PTSP-a (45). Najčešći psihoterapijski pristupi u liječenju su: kognitivno-bihevioralna psihoterapija (KBT), desenzibilizacija i reprocesiranje pokretima očiju (*engl.* eye movement desensitization and reprocesing-EMDR), psihodinamska psihoterapija, integrativna psihoterapija te drugi psihoterapijski pristupi (46-49). Danas se smatra da kod PTSP-a postoji neravnoteža u velikom broju neurotransitorskih sustava u središnjem živčanom sustavu, a posebno valja istaknuti serotonergični i katekolaminergični sustav (50,51). Upravo iz tog razloga danas se za medikamentozno liječenje PTSP-a koriste različite skupine lijekova koji djeluju na te neurotransitore (52-56). Nažalost, rijetko se kod liječenja koristi samo jedna skupina lijekova jer ona vrlo često nije sama po sebi dovoljna, a situaciju još dodatno kompliciraju komorbidni poremećaji udruženi s PTSP-om (depresija, abuzus alkohola, granični poremećaj ličnosti, drugi poremećaji ličnosti, prisutnost psihotičnih elemenata ili panični poremećaj, itd.). Bez obzira na različite mehanizme djelovanja lijekova koji se primjenjuju kod PTSP-a, konačni je cilj uvijek isti: smanjiti simptome distresa, pojačati psihološki obrambeni sustav i obnoviti funkcioniranje pojedinca (57-59).

Hrvatski algoritam je vrlo sličan algoritmima iz SAD-a i Europe. U primjeni selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SIPPS) potrebno je davati dva do tri puta više doze nego kod primjene u liječenju depresivnog poremećaja; i upozoriti bolesnika da će do poboljšanja doći tek za 6-8 tjedana, ponekad čak za 12 tjedana (60). Kod izrazito agitiranih bolesnika, anksioznih, emocionalno labilnih i nestrpljivih bolesnika, u čekanju postizanja oporavka potrebna je i primjena anksiolitika, sedativa i hipnotika (51,61). Kod dijela bolesnika se pokazala opravdana primjena inhibitora enzima monoamin-oksidaza (IMAO-a), stabilizatora raspoloženja pa i antipsihotika nove generacije (52,54,60). Kod bolesnika s razvojem psihotične slike potrebno je pravovremeno uvođenje antipsihotika nove generacije u dozama, koje se primjenjuju kod drugih vrsta psihoza. Nezaobilazne su socioterapijske metode s ciljem ponovnog uklapanja u društvo i obitelj (62).

## 1.2. PTSP i imunološki sustav

Ključan događaj u odgovoru ljudskog organizma na stres je aktivacija osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (os HHN), koja komunicirajući kompleksnim sustavom povratne sprege s endokrinološkim i imunološkim sustavom, služi održanju homeostaze organizma (63).

Najčešće promjene u nadzoru osi HHN uključuju sniženo bazalno oslobađanje kortizola, povećani odgovor kortizola plazme nakon primjene deksametazonskog testa, promijenjeni odgovor adrenokortikotropnog hormona (ACTH) na dodatak kortikotropin oslobađajućeg hormona (CRH) i povećanu koncentraciju CRH u cerebrospinalnoj tekućini (64). Dehidroepiandrosteron (DHEA) i dehidroepiandrostendion-sulfat (DHEA-S) su steroidni hormoni koje luči kora nadbubrežne žlijezde. U normalnim fiziološkim uvjetima razina DHEA blisko korelira s razinom kortizola, no ukoliko je osoba izložena kroničnom stresu javlja se poremećaj omjera sekrecije DHEA i kortizola (65). Snižena razina jutarnjeg kortizola te povišene razine DHEA i DHEA-S nađene su u slini osoba oboljelih od PTSP-a (66,67,68). DHEA također modulira aktivnost imunološkog sustava što rezultira smanjenjem stanične (Th1) imunološke aktivnosti, slično kao što to čini kortizol (68). Komorbidni depresivni poremećaj također može dovesti do promjena razine kortizola u plazmi kod oboljelih od PTSP-a. Pokazano je da osobe s PTSP-om i komorbidnim depresivnim poremećajem imaju nižu razinu kortizola u odnosu na oboljele od samog depresivnog poremećaja i u odnosu na zdrave ispitanike (69). Također se pokazalo da bolesnici s PTSP-om i komorbidnim depresivnim poremećajem imaju sniženu razinu adrenokortikotropin hormona u odnosu na bolesnike s PTSP-om bez komorbidnog depresivnog poremećaja (70). Smatra se da hipokortizolemija kod PTSP-a nastaje uslijed pojačane osjetljivosti osi HHN na mehanizam negativne povratne sprege koja se potiče kortizolom, a u prilog toj pretpostavci govore i nalazi o povećanom vezanju i aktivaciji glukokortikoidnih receptora (66). Pojačan odgovor kortizola plazme na primjenu niže doze deksametazona u deksametazonskom testu opažen je u bolesnika s ratnom i civilnom traumom (71). Nakon primjene niske doze deksametazona uočena je pojačana supresija kortizola kod bolesnika s PTSP-om, što upućuje na pojačanu osjetljivost povratne sprege na kortizol. Pretpostavljalo se kako je PTSP povezan sa smanjenim bazalnim otpuštanjem kortizola i pojačanom ekspresijom glukokortikoidnih receptora (GR). Ove pretpostavke su potvrđene u mnogim istraživanjima koja su provedena desetljećima nakon inicijalne traume među veteranima Vijetnamskog rata, žrtvama Holokausta i osobama zlostavljanima u djetinjstvu (72-74).

Od istraživanja provednih među hrvatskim ratnim veteranima, u jednom je utvrđena snižena ekspresija glukokortikoidnih receptora (GR) na leukocitima osoba oboljelih od PTSP-a u odnosu na kontrolnu skupinu (75), dok je u drugom pronađena pojačana ekspresija GR na leukocitima oboljelih od PTSP-a u odnosu na kontrolnu skupinu (76). Vrijeme trajanja PTSP-a kod ispitanika je mogući čimbenik koji je utjecao na neujednačenost rezultata. S obzirom na vrijeme proteklo od traumatskog događaja istraživanja se dijele u tri skupine (77). Prvu skupinu čine istraživanja kod kojih je trauma trajala ograničeno kratko vrijeme, a mjerenja su uslijedila u kratkom vremenu (mjeseci) nakon proživljenja traume bez postavljenje dijagnoze PTSP-a. Drugu skupini čine istraživanja provedena u periodu od nekoliko godina od traumatskog događaja uz jasno postavljenu dijagnozu PTSP-a. U trećoj skupini istraživanja dijagnoza PTSP-a je jasno postavljena kod ispitanika koji su u daljoj prošlosti proživjeli traumatsko iskustvo (vojnici s borbenim iskustvom, žrtve Holokausta, osobe seksualno zlostavljane u djetinjstvu). Smatra se da je vrijeme proteklo od traume mogući uzrok dvojakih podataka neuroendokrinoloških i imunoloških promjena PTSP-a.

Stres dovodi do poremećaja u glukokortikoidnoj signalizaciji što može prekinuti složenu komunikaciju osi HHN s imunološkim sustavom, te rezultirati oštećenjem imunološke regulacije. Poremećaj osi HHN i imunološkog sustava povezuje se s povećanim morbiditetom i mortalitetom oboljelih od PTSP-a. Kronična upala može ostaviti posljedice na mnoge tjelesne sustave i može doprinijeti kroničnoj boli, artritisu, dijabetesu i kardiovaskularnim bolestima (78). PTSP je povezan i s povišenim arterijskim krvnim tlakom, pretilošću, dislipidemijom, šećernom bolesti, pušenjem i smanjenom tjelesnom aktivnošću (79-80). Povećana prevalencija kardiovaskularnih bolesti kod osoba oboljelih od PTSP-a može se između ostalog objasniti promjenama imunološkog odgovora na kronični traumatski stres koje dovode do proupalnog stanja organizma što može doprinijeti razvoju ateroskleroze (81).

Kod zdrave populacije postoji ravnoteža produkcije staničnih (Th1) i humoralnih (Th2) upalnih citokina. Nakon izloženosti stresu dolazi do pojačanog lučenja kortizola koji se veže za glukokortikoidne receptore na limfocitima, što dovodi do supresije Th1 citokina (82). Provođena su znanstvena istraživanja koja su ispitivala pokazatelje imunološke aktivnosti kod osoba oboljelih od PTSP-a. Rezultati većine znanstvenih istraživanja ukazala su na povišenu razinu proupalnih citokina plazme uključujući tumorski faktor nekroze- $\alpha$  (TNF- $\alpha$  *engl. tumor necrosis factor-  $\alpha$* ), interleukin (IL)-6, IL-8, INF (interferon) $\gamma$ , IL-1 $\beta$  (83-87). U literaturi se nalaze neujednačeni podaci o razini C-reaktivnog proteina (CRP).

Tako su Miller i suradnici utvrdili povišenu razinu CRP-a (88), a Sondergaard i suradnici sniženu razinu CRP-a kod oboljelih od PTSP-a u odnosu na zdrave osobe (89).

Neujednačeni su i rezultati istraživanja koncentracije IL-6 koji izvješćuju o povećanoj ili nepromijenjenoj koncentraciji IL-6 kod PTSP skupine u odnosu na kontrolnu skupinu (83,84). R. von Känel i suradnici su izmjerili povećanu koncentraciju TNF- $\alpha$  kod skupine ispitanika oboljelih od PTSP-a u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanika, a nisu našli razliku u koncentraciji CRP-a, IL-6, IL-4 i IL-10 između navedenih skupina (90).

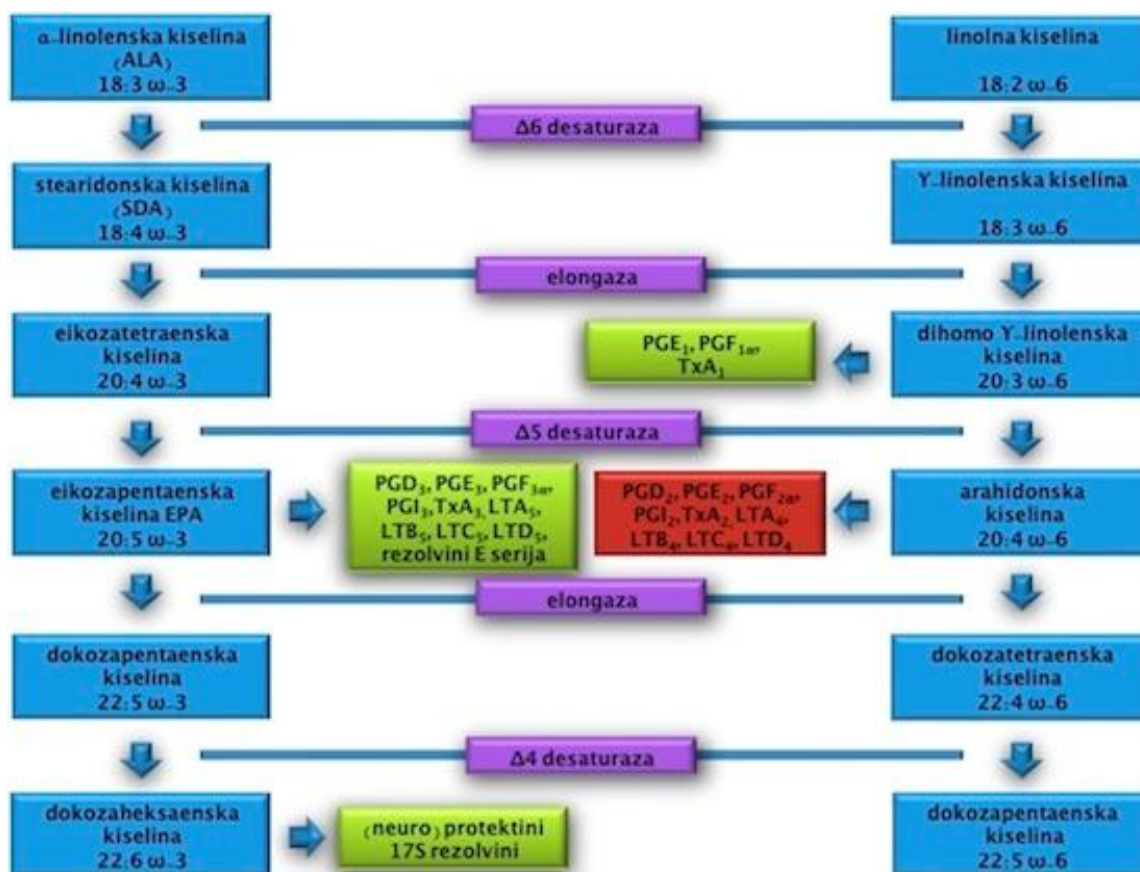
IL-1 je ključni čimbenik u aterogenetskom upalnom procesu. On aktivira monocite i stimulira ekspresiju adhezivnih molekula na endotelne stanice, te stimulira prokoagulantnu aktivnost endotelnih stanica i proliferaciju glatkih mišićnih stanica (91). IL-1 $\beta$  je najvažnija aktivna forma IL-1 u cirkulaciji. Kod ratnih veterana „Zaljevskog rata“ pronađena je povećana koncentracija IL-1 $\beta$  u plazmi (85).

Rezultati dosadašnjih znanstvenih istraživanja ukazuju kako se s PTSP-om povezane promjene imunološkog i endokrinološkog sustava mijenjaju tijekom vremena (75,77,92). No još uvijek nije sa sigurnošću utvrđeno da li su promjene u funkcioniranju osi HHN uzrok ili posljedica PTSP-a (66,93).

### **1.3. Masne kiseline**

#### **1.3.1. Masne kiseline i psihički poremećaji**

Masne kiseline su građevni dio lipida stanične membrane o kojima ovisi strukturalni integritet stanice i staničnih komponenti. Funkcija i propusnost stanične membrane snažno ovise o udjelu polinezasićenih masnih kiselina (PUFA engl. *polyunsaturated fatty acids*) u ukupnom sastavu lipida (94-95). Linolna (LA; 18:2 $\omega$ -6) i  $\alpha$ -linolenska kiselina (ALA; 18:3 $\omega$ -3) su esencijalne polinezasićene masne kiseline (PUFA) jer ih stanice sisavaca ne mogu same sintetizirati iz jednostavnih prekursora, pa ih se u organizam mora unijeti hranom. Biosinteza dugolančanih PUFA uključuje sukcesivnu aktivnost enzima elongaza i desaturaza koji djeluju na njihove prekursore. Sisavci ne sintetiziraju enzime  $\Delta$ -12 i  $\Delta$ 15 desaturaze i stoga ne mogu *de novo* sintetizirati LA i ALA, koje su prekursori viših homologa PUFA  $\omega$ -6 odnosno  $\omega$ -3 serije. Organizam sisavaca može konvertirati ili retro-konvertirati člana jedne serije u drugog člana iste serije masnih kiselina, ali ne može konvertirati člana jedne serije u člana druge serije.



**Slika 1.1** – Sinteza masnih kiselina

Masne kiseline se rijetko mogu naći u obliku slobodne molekule, što je povezano s njihovim citotoksičnim učinkom, već su esterificirane u veće molekulske vrste kao što su fosfolipidi i triacilgliceroli. Fosfolipidi se spontano formiraju u stanični lipidni dvosloj i predominantni su izvor masnih kiselina koje sudjeluju u reakciji stanične signalizacije. Pomoću enzima fosfolipaza masne kiseline se oslobađaju iz fosfolipida. Hidrolizom molekule fosfolipida omoću enzima fosfolipaza A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) oslobađaju se masne kiseline sa sn-2 položaja (gdje se esterificira većina PUFA). Aktivnost enzima PLA<sub>2</sub> ključni je korak u sintezi eikozanoida i dokozanoida deriviranih iz arahidonske kiseline (AA; C20:4ω-6) i eikozapentaenske kiseline (EPA; C20:5ω-3), odnosno dokozahexaenske kiseline (DHA; C22:6ω-3). Valja naglasiti kako enzim PLA<sub>2</sub> ima jednaki afinitet za EPA i AA, stoga je udio ω-3/ω-6 PUFA hidroliziranih iz fosfolipida uvjetovan omjerom ω-3/ω-6 PUFA u tkivu, odnosno omjerom njihova unosa u organizam (96).

Razvoj mozga karakteriziran je dobro definiranim stupnjevima razvoja i maturacije. Jedan od temeljnih i neophodnih događaja u procesu normalnog razvoja središnjeg živčanog sustava (SŽS) u kralježnjaka je formiranje mijelinske ovojnice. Fosfolipidni dvosloj stanične

membrane moždanih stanica nije sastavljen od LA i ALA, već od njihovih viših derivata (97). DHA sačinjava oko 30% ukupnih masnih kiselina koje se nalaze u fosfolipidima neurona. Primarno je koncentrirana u završecima neurona i sinaptosomama, te je pokazano da potiče grananje živčanih završetaka (98). Raspoloživost DHA smatra se važnim čimbenikom u evoluciji mozga. Nažalost, u odnosu na prehranu naših davnih predaka, današnja prehrana nije samo bogatija zasićenim masnim kiselinama, već je i promijenjen omjer dviju glavnih skupina PUFA ( $\omega$ -6 i  $\omega$ -3 PUFA) (99,100). Omjer  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 PUFA se tijekom ljudske evolucije promijenio s početnih skoro 1 na današnji omjer 10:1, a u nekim zemljama i 17:1. Većina ljudi čije su prehrambene navike slične suvremenoj zapadnjačkoj prehrani imati će nedovoljnu *in vivo* produkciju DHA iz ALA, i ovisiti će o prehrambenom unosu DHA. U uvjetima kada je u prehrani ograničen unos  $\omega$ -3 PUFA, DHA razina u mozgu se strogo štedi.

Nedostatak  $\omega$ -3 PUFA tijekom života može rezultirati ireverzibilnim oštećenjima biokemijskih procesa u SŽS-u (97,98). Kratkotrajna restrikcija unosa  $\omega$ -3 PUFA u inače cjelovitoj prehrani uzrokuje manje promjene u profilu PUFA u mozgu i staničnim organelama štakora (98). Ukoliko nedostatak  $\omega$ -3 PUFA u prehrani nije vremenski dugotrajan, neće dovesti do anomalija mozga (101). Iako se smatra kako je sastav masnih kiselina u mozgu relativno konstantan, i za razliku od ostalih tkiva nije znatno podložan promjenama uslijed razlika u sastavu i količini konzumiranih masnoća, no brojna istraživanja ukazala su na povezanost količine ALA i DHA unesene prehranom i razinom tih masnih kiselina u strukturama mozga (101). Metabolizam  $\omega$ -3 i  $\omega$ -6 PUFA se preklapa na više razina, budući se one natječu za iste enzime i metaboličke supstrate. Zapadnjačka prehrana tipično sadrži niske razine  $\omega$ -3 i visoke razine  $\omega$ -6 PUFA (102), budući su  $\omega$ -6 PUFA sadržane u većini životinjskih i biljnih masnoća. Različiti su prehrambeni izvori  $\omega$ -3 PUFA. Najbogatiji izvori su riba, riblji i morski proizvodi, posebice školjkaši, koji sadrže velike količine EPA i DHA. Određene namirnice kao biljna ulja, uljna repica, sojino i laneno ulje sadrže velike količine ALA (98). Iako govedina i janjetina sadrže  $\omega$ -3 PUFA, ukupni sadržaj i omjer  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 PUFA nizak je u ovoj vrsti mesa.

Promjene sastava PUFA u sinaptičkoj membrani mogu potaknuti predispoziciju za određeni psihički poremećaj putem nekoliko mehanizama (103). 1) Budući je DHA selektivno koncentrirana u membrani neurona, manjak DHA u sinaptičkoj membrani može dovesti do biofizičkih promjena u strukturi membrane koja potom mijenja strukturalni oblik i aktivnost membranskih proteina (receptora i enzima) (104,105). Ove biofizičke promjene mogu utjecati na proces vezanja efektora za neurotransitorske receptore, metabolizam katekolamina i



ponovnu pohranu neurotransmitora jer svaki od ovih procesa ovisi i o membranskim proteinima (106). 2) Psihički poremećaji mogu nastati kao posljedica poremećaja mehanizma signalnog prijenosa i aktivnosti protein-kinaze C (107). 3) Smatra se kako DHA ima važnu ulogu u neuronalnom rastu. Koncentracija DHA raste u sinaptičkom završetku tijekom neuronalnog rasta i poboljšava dendritičko grananje. Smanjeni unos  $\omega$ -3 PUFA prehranom dovodi do smanjenja koncentracije čimbenika rasta neurona u hipokampusu štakora (108). Svaki od gore navedenih mehanizama uključen je u biologiju afektivnih poremećaja.

Neki autori smatraju kako se naš genetski uzorak razvija u kontekstu prehrambenog miljea što omogućava optimalni razvoj mozga i psihičkog funkcioniranja (109). No, praćenjem unosa esencijalnih masnih kiselina prehranom pokazalo se kako suvremena prehrana postindustrijalizacijskog društva nije u skladu s našim genetskim uzorkom i može pridonijeti povećanju prevalencije depresivnog poremećaja (106). Tijekom proteklog stoljeća prehrana industrijalizacijskog društva značajno se promijenila u odnosu na tradicionalnu prehranu, smanjen je unos ukupne količine EPA i DHA, dok je povećan unos  $\omega$ -6 PUFA koje se natječu s  $\omega$ -3 PUFA u funkcijama (109). Promjene u prehrambenom unosu  $\omega$ -3 PUFA ne temelje se samo na smanjenoj konzumaciji hrane iz mora, nego također na smanjenoj proizvodnji biljnih ulja posebno soje i kukuruznog ulja. Biljna ulja sadrže znatno veći udio LA i ALA u odnosu na lisnate biljke, divljač i morske derivate (110).

S obzirom da promjene prehrambenog unosa esencijalnih masnih kiselina mogu direktno utjecati na funkcioniranje SŽS, potrebno je istraživati povezanost ovih prehrambenih čimbenika s psihičkim poremećajima (111). Epidemiološka i klinička istraživanja su pokazala kako je PTSP često udružen s drugim psihičkim poremećajima (112). Depresija je najčešći komorbiditetni poremećaj PTSP-a, a razdražljivost, impulzivnost, ljutnja i hostilnost česti su pivotalni problemi ponašanja kod bolesnika s PTSP-om (113). Istraživanje Karlovića i suradnika (114) je pokazalo kako nema razlika u koncentraciji lipida u serumu između veterana s PTSP-om u odnosu na veterane s komorbiditetom PTSP-a i teške depresivne epizode. Isto istraživanje je pokazalo da veterani s PTSP-om imaju veću koncentraciju lipida u odnosu na veterane koji boluju samo od velikog depresivnog poremećaja ili zdrave kontrolne ispitanike (114).

Pokazalo se da su različiti psihički poremećaji udruženi s promjenama u sastavu masnih kiselina. Dosadašnja istraživanja ukazuju na dislipidemiju kod PTSP-a i longitudinalne studije pokazuju da oboljeli od PTSP-a imaju veću incidenciju kardiovaskularnih oboljenja u odnosu

na ostatak populacije. S obzirom da  $\omega$ -3 PUFA mogu imati povoljan učinak na kardiovaskularna oboljenja i s obzirom na saznanja o mogućim pozitivnim učincima  $\omega$ -3 PUFA kod ostalih psihičkih poremećaja opravdana je pretpostavka o mogućim pozitivnim učincima primjene  $\omega$ -3 PUFA kod PTSP-a. Većina istraživanja psihofarmakoterapije PTSP-a ukazuje kako liječenje vodećih primarnih simptoma i/ili udruženih anksioznih i depresivnih simptoma pruža značajno olakšanje za bolesnika i omogućava njegovu bolju rehabilitaciju (115,116). Smatra se kako je i samo ublažavanje simptoma važno za bolesnike ali i za članove njihovih obitelji.

Istraživanja su identificirala promjene koncentracije lipida u serumu oboljelih od kroničnog PTSP-a, koje su definirane kao značajan porast koncentracije kolesterola u lipoproteinima male gustoće (LDL-CH *engl.* low density lipoprotein-cholesterol) i triacilglicerola, kao i smanjenje koncentracije kolesterola u lipoproteinima velike gustoće (HDL-CH *engl.* high density lipoprotein cholesterol) (117-119). Pokazano je kako komorbiditet depresije s PTSP-om ima sličan učinak na serumske lipide (117). Iako se smatra kako je ovaj tip dislipidemije povezan s rizičnim čimbenicima za razvoj ateroskleroze i bolesti koronarnih arterija (117-119), teško je donijeti zaključak o uzročnosti između analiziranih varijabli i čimbenika koronarnog rizika. Poznato je kako ratni veterani često obolijevaju od različitih tjelesnih komorbidnih poremećaja, posebice kardiovaskularnih, a primjena  $\omega$ -3 PUFA može poboljšati njihov opći tjelesni status. Iako je PTSP povezan s povišenom razinom lipida u serumu (117-119), moguću povezanost PTSP-a i promjena u sastavu esencijalnih masnih kiselina treba istražiti (111). Primjena  $\omega$ -3 PUFA može predstavljati jednu od mogućih adjuvantnih terapija PTSP-a. Također je potrebno istražiti odgovarajuću terapijsku dozu  $\omega$ -3 PUFA kao adjuvantne ili monoterapije određenih psihičkih poremećaja (111).

U literaturi je rastući broj podataka o povezanost oštećenog metabolizama lipida s različitim psihičkim simptomima i poremećajima kao što su stres, anksioznost, kognitivna oštećenja, poremećaji raspoloženja (depresivni poremećaj, bipolarni afektivni poremećaj) i shizofrenija. Još uvijek nema dovoljno podataka o metabolizmu lipida kod PTSP-a. Dosadašnja istraživanja su pokazala kako suplementacija esencijalnim masnim kiselinama, posebice  $\omega$ -3 PUFA, doprinosi smanjenu rizika i/ili smanjenju intenziteta simptoma poremećaja, ali mehanizam njihovog djelovanja do sada nije razjašnjen. Još uvijek se nagađa o uzrocima oštećenja metabolizma masnih kiselina kod psihičkih poremećaja i potencijalnom mehanizmu kojim  $\omega$ -3 PUFA mogu sudjelovati u normalnoj, fiziološkoj aktivnosti neurona, te prevenciji i/ili liječenju psihičkih poremećaja. Velike su razlike u etiologiji i prognozi psihičkih

poremećaja od kojih neki mogu pokazati povoljan odgovor na primjenu ALA, EPA, i/ili DHA, dok se kod drugih ne može postići povoljni odgovor na primjenu  $\omega$ -3 PUFA. DHA i EPA su dominantne  $\omega$ -3 PUFA u mozgu, a EPA ima važnu ulogu i kao protuupalni prekursor. DHA i EPA mogu biti povezane s različitim neuronalnim funkcijama, uključujući neurotransmisiju, propusnost membrane, regulaciju ionskih kanala, kao i enzima i genske ekspresije.

Depresija je psihički poremećaj kod kojeg postojeća raspoloživa terapija ima limitirani učinak. Najprepisivaniji lijek je fluoksetin koji dovodi do 50%-tnog poboljšanja simptoma kod samo 38% onih koji započnu tretman i samo kod 56% onih koji potpuno završe tretman (120). Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS) i noradrenalina imaju sličan učinak, ali SIPPS imaju neznatno bolju podnošljivost (121). Na prosječno 100 bolesnika koji otpočmu liječenje tricikličkim antidepressivima 30 ispitanika koji započmu šest tjedno liječenje će odustati od uzimanja terapije u odnosu na 27 ispitanika koji dobivaju SIPPS (121). Postotak odustajanja od terapije je vjerojatno veći u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Stoga je potreban novi pristup u procesu liječenja psihičkih poremećaja kod kojih su antidepressivi okosnica terapije. U novije vrijeme sve se više naglašava holistički pristup psihičkim oboljenjima. Pokazano je da psihički oboljele osobe u odnosu na ostalu populaciju češće obolijevaju od tjelesnih komorbidnih poremećaja, što se nažalost često zanemaruje ili se ne posvećuje dovoljna pažnja otkrivanju i liječenju komorbidnih poremećaja.

### **1.3.2. Masne kiseline i citokini**

Arahidonska kiselina (AA; C20:4 $\omega$ -6) se ubraja u skupinu  $\omega$ -6 višestruko nezasićenih masnih kiselina. Povećava produkciju proupalnih citokina, djelujući kao prekursor proupalnih eikozanoida prostaglandina (PG)<sub>2</sub>-serije (122). Suprotno djelovanju AA,  $\omega$ -3 PUFA čiji su primarni izvor riba i riblje ulje, mogu inhibirati produkciju eikozanoida nastalih iz AA (122). S obzirom na navedeno nije iznenađujuće da su oboje, visoka razina  $\omega$ -3 PUFA kao i niži omjer  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 PUFA povezani s manjom produkcijom proupalnih citokina (123).

### **1.3.3. Klinička istraživanja $\omega$ -3 PUFA kod psihičkih poremećaja**

Epidemiološke studije su pokazale značajnu negativnu povezanost između godišnje konzumacije ribe i kroničnih depresivnih simptoma (124). Kao što je već navedeno, riblje ulje je glavni izvor EPA i DHA, dviju ključnih  $\omega$ -3 PUFA. Rezultati istraživanja upućuju kako ispitanici oboljeli od depresije imaju prosječno manju koncentraciju  $\omega$ -3 PUFA u plazmi u

odnosu na nedeprisivne ispitanike. Nadalje postoji povezanost težine kliničke slike depresije i niže razine  $\omega$ -3 PUFA u plazmi (123-125).

Istraživanja ukazuju kako se smanjene razine DHA i EPA mogu povezati s različitim psihičkim poremećajima kao što su depresija, psihotični poremećaji, suicidalnost i agresivnost (126-129). Pokazana je značajna povezanost smanjene koncentracije  $\omega$ -3 PUFA i negativnog raspoloženja u nepsihijatrijskoj populaciji (127). Od četiri randomizirana klinička ispitivanja, tri su pokazala poboljšanje u liječenju depresije kod skupine koja je dobivala  $\omega$ -3 PUFA pripravke u odnosu na skupinu koja nije primala suplemente (130). Pojedina istraživanja ukazuju kako terapijski uspjeh može ovisiti o dozi primjenjenog  $\omega$ -3 PUFA pripravka (131).

Rezultati dvostruko slijepog randomiziranog kliničkog istraživanja nisu potvrdili hipotezu kako kombinirana terapija antidepresivom i  $\omega$ -3 PUFA u dozi od 2 g/dan pospješuje antidepresivni učinak sertralina u bolesnika s koronarnom srčanom bolesti i teškom depresivnom epizodom (132), nasuprot tome rezultati dvaju prethodnih istraživanja pokazali su da primjena  $\omega$ -3 PUFA kod depresivnih bolesnika pospješuje učinak standardnog antidepresiva (133,134). Meta-analiza koja je obuhvatila 10 kliničkih studija provedenih na bolesnicima s unipolarnom ili bipolarnom depresijom ukazala je na značajni antidepresivni učinak  $\omega$ -3 PUFA (135), no među studijama uključenim u meta-analizu postojale su znatne heterogenosti.

Rezultati kliničkih istraživanja upućuju kako dodavanje suplemenata  $\omega$ -3 PUFA može biti učinkovita adjuvantna terapija za bolesnike s unipolarnom depresijom koji nisu zadovoljavajuće odgovorili na svoju uobičajenu antidepresivnu farmakoterapiju (136). Nedavno znanstveno istraživanje ukazuje kako primjena  $\omega$ -3 PUFA dovodi do značajnog smanjenja depresivnih simptoma, a neznatno do smanjenja anksioznih simptoma (137). Rezultati preliminarnog otvorenog kliničkog istraživanja navode kako je kombinirana primjena  $\omega$ -3 PUFA i antidepresiva nakon 12 tjedana značajno povećala koncentraciju DHA u plazmi. Također je utvrđen povoljan učinak primjene  $\omega$ -3 PUFA u sekundarnoj prevenciji razvoja kliničke slike PTSP-a. (138,139). Iako su rezultati dosadašnjih istraživanja o učinku  $\omega$ -3 PUFA na težinu slike različitih psihičkih poremećaja ohrabrujući, još uvijek nije razjašnjen mehanizam(mi) djelovanja  $\omega$ -3 PUFA u navedenim stanjima, kao ni povezanost imunoloških biljega s kliničkim simptomima PTSP-a.

## **2. CILJEVI I HIPOTEZE**

### **2.1. Ciljevi istraživanja**

Glavni cilj:

Odrediti promjene kliničke slike PTSP-a nakon provedene adjuvantne terapije  $\omega$ -3 nezasićenim masnim kiselinama.

Sporedni ciljevi istraživanja:

1. Odrediti udjele DHA i EPA u ukupnom profilu masnih kiselina u serumu osoba oboljelih od PTSP-a i njihovu povezanost s intenzitetom depresivnih i anksioznih simptoma iz kruga PTSP-a prije primjene adjuvantne terapije  $\omega$ -3 nezasićenim masnim kiselinama.
2. Odrediti promjene serumske koncentracije proupalnog citokina IL-1 $\beta$  u osoba oboljelih od PTSP-a nakon provedene adjuvantne terapije  $\omega$ -3 nezasićenim masnim kiselinama.

### **2.2. Hipoteze istraživanja**

1. Primjena adjuvantne terapije  $\omega$ -3 nezasićenim masnim kiselinama dovodi do poboljšanja kliničke slike veterana oboljelih od kroničnog PTSP-a.
2. Manji udjeli DHA i EPA u ukupnom profilu masnih kiselina povezani su s intenzivnijim anksioznim i depresivnim simptomima kliničke slike PTSP-a.
3. Postoji povezanost intenziteta kliničke slike PTSP-a s koncentracijom proupalnog citokina IL-1 $\beta$ , a primjena adjuvantne terapije  $\omega$ -3 masnim kiselinama dovodi do smanjenja koncentracije IL-1 $\beta$ .

### **2.3. Ishodi istraživanja**

#### Primarni ishod istraživanja

Analiza promjene kliničke slike PTSP-a mjerena je psihometrijskim kliničkim ocjenskim skalama: Klinička skala za posttraumatski stresni poremećaj (CAPS), Hamiltonova skala za depresivnost (HAM-D-17), Hamiltonova skala za anksioznost (HAM-A) koje su izražene kao poredbene varijable.

#### Sekundarni ishod istraživanja

1. Analiza promjene koncentracije IL-1 $\beta$  će biti izražena kao metrička varijabla (pg/mL).
2. Pokazatelji uzimanja terapije su udjeli DHA i EPA u sastavu masnih kiselina seruma ispitanika koji su izraženi kao metričke varijable (%).

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ispitanici

Ovim kontroliranim terapijskim pokusom, odnosno prospektivnim, randomiziranim kliničkim istraživanjem, obuhvaćeni su veterani oboljeli od kroničnog PTSP-a. Svi ispitanici su muškog spola u dobi od 35 do 60 godina (zbog proteka vremena od rata nije bilo mlađih ispitanika). Uključeni su samo muškarci jer je broj žena s ratnim PTSP-om vrlo malen, i u dosadašnjim ispitivanjima na kliničkim i drugim uzorcima bilo je uključeno samo 2 do 3 % žena u odnosu na ukupnu populaciju ispitanika s borbenim iskustvom (41). Svim ispitanicima uključenim u istraživanje je detaljno objašnjena svrha i protokol istraživanja, odgovoreno im je na sva pitanja, te nakon što su potvrdili da nemaju daljnjih pitanja dragovoljno su i vlastoručno potpisali informirani pristanak.

U istraživanje su uključeni ispitanici kojima je dijagnoza PTSP-a iznova potvrđena prema istraživačkim kriterijima MKB-10 klasifikacije uz dodatni kriterij od minimum 50 bodova na CAPS psihometrijskoj skali. Uključeni su bolesnici iz ambulantskog PTSP programa Klinike za psihijatriju Vrapče, Zagreb, Hrvatska. Uključivanje ispitanika u istraživanje je provedeno tijekom 2010-2012.godine. Pridruživanje bolesnika u terapijske skupine (sertralin+ $\omega$ -3 te samo sertralin) izvršeno je metodom jednostavne randomizacije uz korištenje generatora slučajnih brojeva. Svi su ispitanici imali jednaku vjerojatnost za pridruživanje bilo kojoj od dvije terapijske skupine. Tretman  $\omega$ -3 PUFA trajao je 12 tjedana. Svi ispitanici uključeni u istraživanje su prethodno minimalno 12 tjedana bili na ustaljenoj terapiji od 50 mg sertralina/dan, te nisu primali druge vrste antidepresiva niti bilo kakve druge psihoaktivne lijekove.

1. Kontrolna skupina (50 mg sertralina/dan)
2. Terapijska skupina (50 mg sertralina+ 2 kapsule  $\omega$ -3 PUFA/dan)

Ispitanici terapijske skupine su dnevno uzimali dvije kapsule  $\omega$ -3 PUFA, poslije doručka i ručka. U istraživanju su korištene OMEGA-3 kapsule (Natural Wealth), koje su registrirane u Hrvatskoj i zemljama Europske unije. Jedna kapsula sadrži 1000 mg koncentriranog ribljeg ulja sa sadržajem od 300 mg EPA i DHA.

### *Kriteriji uključivanja i neuključivanja*

Kriteriji uključivanja i neuključivanja procjenjivani su temeljem anamneze, uvida u dostupnu medicinsku dokumentaciju te primjene upitnika za sociodemografske podatke ispitanika.

#### Kriteriji uključivanja:

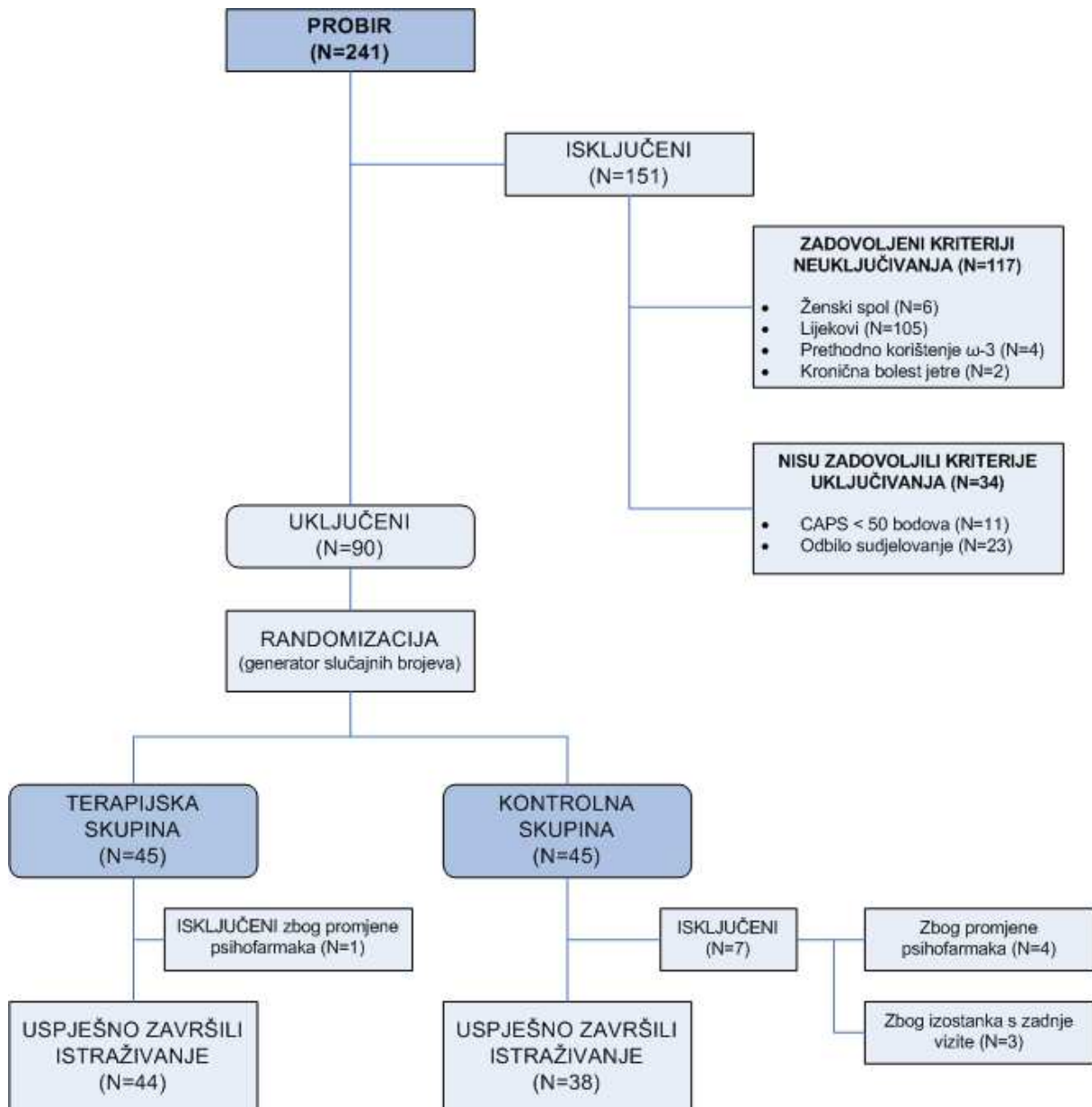
1. veterani Domovinskog rata,
2. razumijevanje postupaka potpisivanja informiranog pristanka,
3. aktualno potvrđena dijagnoza PTSP-a prema istraživačkim kriterijima MKB-10 uz minimum od 50 bodova na kliničkoj skali CAPS,
4. bolesnik je na stabilnoj dozi sertralina unatrag 12 tjedana,
5. psihičko stanje bolesnika tijekom trajanja istraživanja ne zahtijeva promjenu aktualne farmakoterapije,
6. zadržavanje dosadašnjih prehrambenih navika po uključanju u istraživanje,
7. suradljivost ispitanika pri pridržavanju procedura i plana istraživanja, dogovorenih posjeta, laboratorijskih testova i ostalih procedura istraživanja.

#### Kriteriji neuključivanja:

1. ozbiljno, nestabilno medicinsko stanje, anamneza traumatske ozljede mozga s gubitkom svijesti u trajanju duljem od 30 minuta, ili anamneza cerebrovaskularnog incidenta, karcinoma prostate i imunološki poremećaji unatrag godinu dana,
2. aktualne aktivne suicidalne misli ili planiranje suicida,
3. kronične bolesti bubrega ili jetre,
4. korištenje nestereoidnih antireumatika, varfarina ili druge antikoagulantne terapije u preventivne svrhe, jer  $\omega$ -3 PUFA mogu produljiti vrijeme krvarenja,
5. redovito korištenje  $\omega$ -3 PUFA kao dodatka prehrani unutar posljednja 12 tjedana (riblje ulje, laneno ulje)
6. ovisnost o alkoholu ili psihoaktivnim tvarima,
7. aktualna dijagnoza ili anamneza bipolarnog poremećaja, shizofrenije ili ostalih psihotičnih poremećaja, ili kognitivni poremećaj uzrokovan općim medicinskim stanjem ili metaboličkim poremećajem,
8. poznata alergija na ribu,



9. uzimanje statina, steroida ili antibiotika unatrag četiri tjedna prije uključivanja u istraživanje,
10. uzimanje drugih vrsta antidepresiva ili psihoaktivnih lijekova izuzev sertralina četiri tjedna prije uključivanja u istraživanje.



**Slika 3.1** – Hodogram probira, randomizacije i uspješnog završetka istraživanja

## *Antidepresivi*

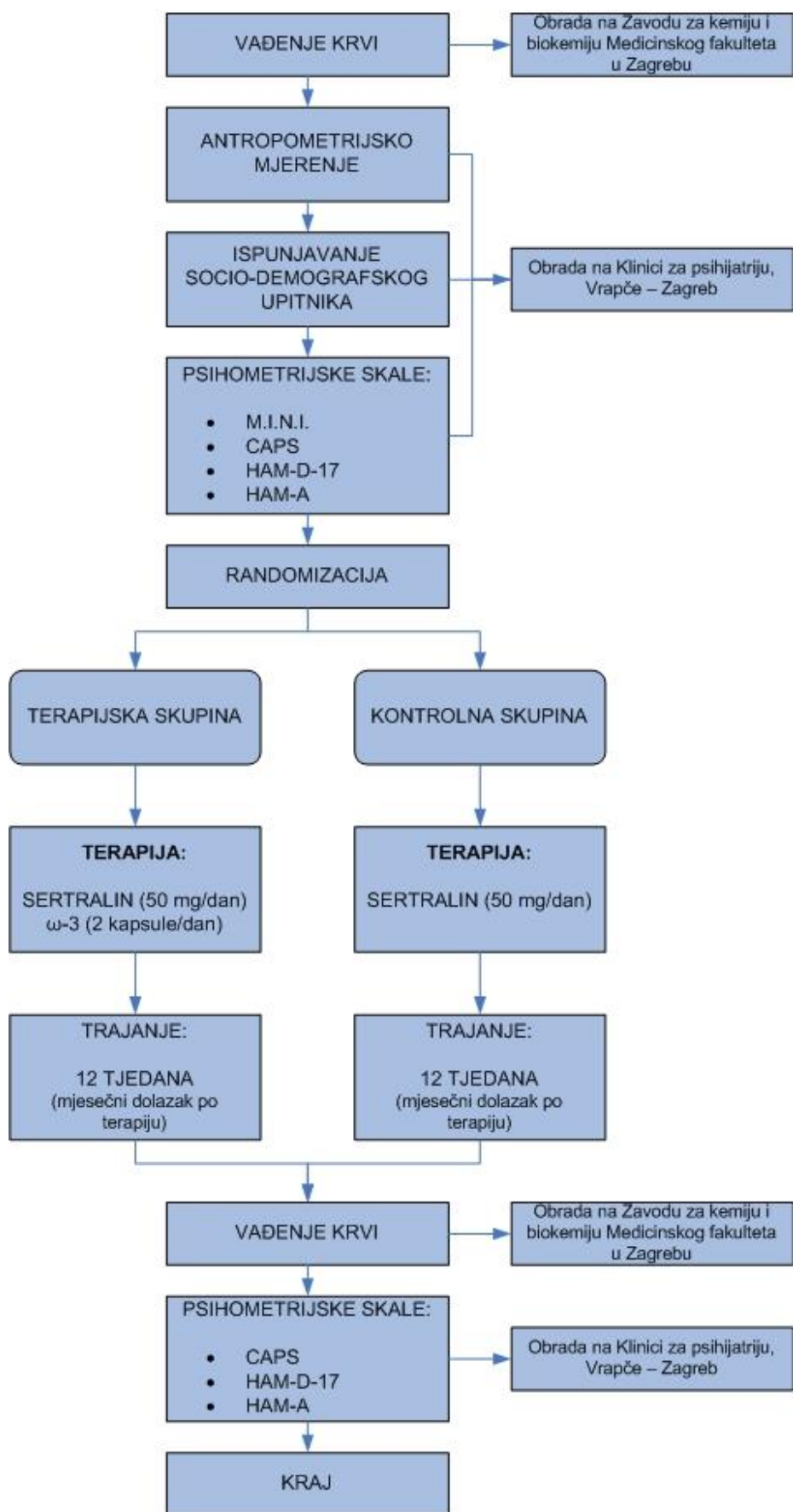
U Hrvatskoj su za liječenje PTSP-a registrirana dva antidepresiva, sertralin i paroksetin. Prema dosadašnjim istraživanjima korištenje antidepresiva ne utječe značajno na sastav masnih kiselina (140,141), ali paroksetin može dovesti do porasta tjelesne mase i time utjecati na indeks tjelesne mase (ITM) (142), a koji se u nekim istraživanjima pokazao kao nezavisan prediktor intenziteta kliničkih simptoma PTSP-a (141,143). Uzevši u obzir navedene spoznaje u ovo istraživanje uključeni su bolesnici koji su uzimali samo sertralin jer tijekom terapije navedenim antidepresivom nije uočen porast tjelesne mase, te je tako isključen mogući utjecaj promjene ITM-a na rezultate ovog istraživanja.

Doza sertralina je sukladna onoj iz sažetka opisa svojstava lijeka odobreno od strane Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode.

### **3.2. Provođenje istraživanja**

Kapsule  $\omega$ -3 PUFA su ispitanicima dodjeljivane u količini dostatnoj za mjesec dana u namjeri nadzora i poticanja redovitog uzimanja kapsula te uočavanja mogućih nuspojava ili događaja koji bi ometali zadržavanje bolesnika u istraživanju.

Ocjenjivaču kliničkih skala nije bilo poznato kojoj ispitivanoj skupini ispitanik pripada. Osoba koja nije bila uključena u provođenje kliničkih skala je vršila randomizaciju, dodjelu kapsula i provodila mjesečne kontakte s ispitanicima u svrhu nadzora redovitog uzimanja kapsula i utvrđivanja eventualnih nuspojava.



Slika 3.2 – Hodogram provođenja istraživanja

### 3.3. Psihometrijske kliničke skale i socio-demografski upitnik

Za opće demografske podatke, kao i za prehrambene i životne navike korišten je samoocjenski strukturirani upitnik (144). Pri popunjavanju upitnika ispitanicima su temeljem službenih preporuka objašnjeni kriteriji pojma dobre kvalitete cjelokupne prehrane (144).

Kako bismo izbjegli moguću agravaciju simptoma od strane bolesnika, s mogućim ciljem dobivanja određene sekundarne koristi (145,146), korištene su isključivo psihometrijske kliničke skale koje provodi kliničar. Klinička slika PTSP-a je vrlo složena te se dijelom preklapa s ostalim psihičkim poremećajima. Anksiozna simptomatika je vezana uz psihičku nelagodu i fiziološku reakciju prilikom prisjećanja na traumatski događaj. Izbjegavanje razgovora ili aktivnosti vezanih uz traumatski događaj te prenaplašena reakcija trzanja, razdražljivost, teškoće uspavlivanja i spavanja, te teškoće pri koncentriranju također se preklapaju sa simptomima anksioznog poremećaja. Sastavni dio kliničke slike PTSP-a čine i depresivni simptomi koji uključuju osjećaj skraćene budućnosti, smanjeno zanimanje i sudjelovanje u aktivnostima, ograničen opći afekt. Kod osoba oboljelih od PTSP-a može se javiti i osjećaj krivnje, sastavni dio kliničke slike depresivnog poremećaja. Pojedini simptomi, poput poteškoća uspavlivanja i spavanja, razdražljivost te poteškoće koncentriranja, mogu biti sastavni dio kliničke slike anksioznog i depresivnog poremećaja. No, navedeni preklapajući simptomi anksioznog i depresivnog poremećaja kod oboljelih od PTSP-a nastaju uslijed trajne pobuđenosti vegetativnog sustava te ih temeljem patofiziološkog mehanizma možemo svrstati prvenstveno u anksioznu simptomatiku.

Tijekom istraživanja, u svrhu diferencijalne dijagnostike i praćenja moguće promjene kliničke slike ispitanika, provoden je Međunarodni neuropsihijatrijski intervju (MINI) (147) koji se temelji na DSM-IV kriterijima, te slijedeće skale:

1. Klinička skala za posttraumatski stresni poremećaj (CAPS) (148),
2. Hamiltonova skala za depresiju (HAM-D-17) (149) i
3. Hamiltonova skala za anksioznost (HAM-A) (150), budući su anksioznost i depresivnost dio kliničke slike oboljelih od PTSP-a (149,150).

MINI ocjenskom skalom se isključilo postojanje aktualne ovisnosti o alkoholu ili psihoaktivnim tvarima, te aktualna dijagnoza bipolarnog poremećaja, shizofrenije, psihotičnog poremećaja ili značajnog kognitivnog poremećaja.

CAPS ocjenska skala je najšire primjenjivani strukturirani intervju za PTSP i pokazala se korisnom za različite kliničke i istraživačke procjene. Ona se ujedno smatra standardnim instrumentom s kojim uspoređujemo ostale instrumente, te sadržava pitanja prema dijagnostičkim kriterijima DSM-IV-TR.

HAM-D-17 i HAM-A su među najčešće primjenjivanim ocjenskim skalama koje se koriste tijekom kliničkih i istraživačkih procjena promjene intenziteta depresivnih i anksioznih simptoma. Psihometrijske skale za procjenu intenziteta PTSP-a su provođene su od strane kliničara certificiranih za njihovo provođenje na engleskom jeziku, što je uobičajna praksa provođenja psihijatrijskih istraživanja u Hrvatskoj, budući ne postoje njihove validirane hrvatske verzije.

Usporedba kliničke slike prije i nakon dodavanja  $\omega$ -3 PUFA vršila se usporedbom bodova CAPS, HAM-A i HAM-D-17 psihometrijskih skala.

### **3.4. Laboratorijska analiza**

#### *Kemikalije*

Otapala korištena za ekstrakciju ukupnih lipida kupljena su kod Sigma-Aldrich, Chemie GmbH, Steinheim, Njemačka, kao i bezvodni natrijev sulfat te 2,6-di-tert-butil-4-metilfenol (BHT). Standardi za plinsku kromatografiju proizvod su tvornice Supelco Inc., Bellefonte, PA, USA. Sve ostale kemikalije nabavljene su kod Kemike, Zagreb, Hrvatska.

#### *Uzorkovanje krvi*

Uzorci krvi su vađeni natašte, između 8 i 9 sati ujutro, iz lijeve kubitalne vene, u epruvete bez dodatka (Becton, Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA). Nakon centrifugiranja pri 1500g, 10 minuta na sobnoj temperaturi, serum je bio odvojen i pohranjen na  $-20^{\circ}\text{C}$  do analize.

#### *Analiza sastava masnih kiselina*

Analiza sastava masnih kiselina seruma provedena je u Zavodu za kemiju i biokemiju Medicinskog fakulteta Sveučilište u Zagrebu, Zagreb. Ekstrakcija ukupnih lipida iz seruma provođena je metodom prema Kishino i sur., ekstrakcijom pomoću smjese otapala kloroform : metanol = 2 : 1 koja sadrži BHT (butil-hidroksitoulen) radi sprječavanja neželjene oksidacije nezasićenih masnih kiselina. Masne kiseline iz ukupnih lipida prevedene su u metilne estere transesterifikacijom uz metanolnu HCl,

Analiza metilnih estera masnih kiselina provedena je plinskom kromatografijom na instrumentu SRI 8610C GAS CHROMATOGRAPH (SRI Instruments Chromatography Systems, Torrance, CA, USA) opremljenom plameno-ionizacijskim detektorom i split-splitless sustavom, uz vodik kao nosač. Razdvajanje metilnih estera provedeno je na kapilarnoj koloni 007-CW (Quadrex Corporation, Woodbridge, USA), duljine 60 m, i.d. 0,25 mm, debljina sloja 0,25  $\mu\text{m}$ , a identifikacija pojedinih masnih kiselina vršila se usporedbom vremena retencije s poznatim standardima (Supelco Inc., Bellefonte, PA, USA).

#### *Analiza IL-1 $\beta$*

Određivanje interleukina-1 $\beta$  (Human IL-1 $\beta$ ) provedeno je ELISA metodom (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) gotovim setovima tvrtke Bender MedSystems. Raspon detektibilnosti IL-1 $\beta$  u korištenim setovima je od 4 pg/mL do 250 pg/mL. Očitavanje ploča provedeno je na instrumentu Sunrise<sup>TM</sup> Microplate reader, (Tecan Austria GmbH, Austrija) primjenom računalnog programa XFluor 4, V 4,51 (Tecan Austria GmbH, Austrija) pri 450 nm.

### **3.5. Statistička analiza**

Analiza podataka napravljena je statističkim programom SPSS 19.0 (IBM Corp, Armonk, NY), a SEM model je napravljen statističkim programom SPSS Amos 22.0 0 (IBM Corp, Armonk, NY).

Izračun veličine uzorka se temeljio na primarnom ishodu istraživanja, odnosno promjeni kliničke slike PTSP-a određene bodovima na CAPS skali. Klinički značajna promjena kliničke slike se smatra promjena bodova u iznosu od 5%. Temeljem pilot istraživanja određena je standardna devijacija od 8 bodova na CAPS skali i temeljem toga uzorka izračunata je veličina uzorka od 41-og ispitanika po skupini, uz razinu statističke značajnosti  $\alpha = 0,05$  i snagu testa od 80%. U istraživanje je uključeno 45 ispitanika po skupini zbog mogućeg osipanja ispitanika tijekom trajanja istraživanja.

Ovisno o razdiobi podataka, kvantitativni su podaci opisani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom odnosno medijanom i interkvartilnim rasponom. Kategorijske su varijable izražene u apsolutnim brojevima i postocima. Razlike srednjih vrijednosti udjela pojedinih masnih kiselina između terapijske i kontrolne skupine testirane su na početku i na kraju terapije t-testom za nezavisne uzorke, odnosno Mann-Whitney testom ukoliko je razdioba značajno odstupala od normalne.

Razlike srednjih vrijednosti udjela pojedinih masnih kiselina između dviju vremenskih točaka (početak i kraj istraživanja) testirane su unutar pojedine skupine t-testom za zavisne uzorke ili njegovom neparametrijskom inačicom, Wilcoxonovim testom usklađenih parova. Slično, u testiranju razlika bodova ostvarenih na psihometrijskim ljestvicama (CAPS, HAM-A, HAM-D-17) između, te unutar skupina, korištene su parametrijske inačice gore navedenih testova, dok su neparametrijske inačice istih testova korištene u testiranju razlike srednjih vrijednosti IL-1 $\beta$ .

Povezanost učestalosti povećane sekrecije IL-1 $\beta$  (dihotomna varijabla, kritična vrijednost za dihotomizaciju 4 pg/mL) i zdravstvenog statusa testirana je Fisherovim egzaktnim testom. Za testiranje značajnosti razlika kao i za testiranje značajnosti razlika u promjeni serumske koncentracije IL-1 $\beta$  između promatranih skupina korišten je Kruskal-Wallis test.

U procjeni međusobne povezanosti bodova ostvarenih na psihometrijskim skalama (CAPS, HAM-A, HAM-D-17) korišten je Pearsonov koeficijent korelacije  $r$ , dok je povezanost bodova s udjelom masnih kiselina procijenjena Kendallovim  $\tau$  koeficijentom korelacije. U slijedećem su koraku varijable masnih kiselina za koje je utvrđeno da su značajno povezane sa simptomima PTSP-a korištene kao ulazne varijable u višestrukoj regresijskoj analizi. Ta je analiza provedena s CAPS, HAM-A i HAM-D-17 bodovima kao zavisnom varijablom, te udjelom pojedine masne kiseline, dobi i ITM kao nezavisnim varijablama. „Bootstrap“ metoda je korištena za precizniju procjenu parametara multivarijatnih modela.

Modeliranje strukturiranim jednadžbama (*engl.* structural equation model, SEM) korišteno je da bi se procijenila uzročna povezanost varijabli. U model se početno uključe sve varijable za koje se zna ili pretpostavlja da su uzročno-posljedično povezane s promjenom intenziteta PTSP. Kao latentna endogena varijabla u modelu je uveden PTSP čiji su indikatori tri opazajne varijable: bodovi na CAPS, HAM-A i HAM-D-17 skalama. Razine masnih kiselina AA, EPA i DHA te konzumacija mliječnih proizvoda uvedene su kao egzogene varijable (Slika 1). Model je evaluiran pomoću procjena maksimalne vjerojatnosti. Indeksi podudarnosti ukazali su na njegovu prihvatljivu podudarnost s empirijskim podacima.

Razina statističke značajnosti zaključivanja postavljena je na  $P < 0.05$ . U slučaju višestrukih testiranja korištena je korekcija razine statističke značajnosti Bonferroni, pri čemu su u obzir uzeta ograničenja i korelacije testiranih varijabli.

#### **4. ETIČKA NAČELA**

Tijekom istraživanja poštivani su etički i bioetički principi - osobni integritet, pravednost, dobročinstvo i neškodljivost - u skladu s Nurnberškim kodeksom i najnovijom revizijom Helsinške deklaracije (World Medical Association Declaration of Helsinki- 52. WMA Annual Assembly, Edinburgh, Scotland, October, 2000.), te u skladu s hrvatskim zakonima (Hrvatski liječnički zbor - kodeks medicinske etike i deontologije, Zagreb, 2002.).

Istraživanje je provedeno sukladno članku 26. Pravilnika o kliničkom ispitivanju lijekova i načelima Dobre kliničke prakse. Dobivena je privola Etičkog povjerenstva Klinike za psihijatriju Vrapče, Zagreb, Hrvatska. U istraživanje su bili uključeni samo oni ispitanici koji su prethodno potpisali informirani pristanak. Materijali će se koristiti za dobivanje znanstvenih rezultata i oblikovanje znanstvenog mišljenja, a neće se koristiti u svrhu stjecanja materijalne dobiti.



## 5. REZULTATI

### 5.1.1. Osnovne karakteristike ispitanika

U istraživanje je uključeno 90 veterana Domovinskog rata, muškog spola s utvrđenom i aktualno ponovno potvrđenom kliničkom dijagnozom posttraumatskog stresnog poremećaja. Prosječna dob ispitanika iznosila je 47,3 godina. Najmlađi ispitanik imao je u trenutku uključivanja u istraživanje 38 godina, dok je najstariji imao 62 godine. Većina ispitanika završila je srednju školu, rijetko su se bavili tjelovježbom, spavali su manje od ukupno pet sati tijekom noći i bili su pušači. Ispitanici su najučestalije konzumirali suncokretovo ulje, mliječne proizvode su koristili nekoliko puta tjedno, dok su ribu i morske proizvode konzumirali manje od jednom tjedno. Kvalitetu vlastite cjelokupne prehrane su ocijenili dobrom do umjerenom (Tablica 5.1).

Glede kliničkih simptoma PTSP-a, ispitanik s najmanje bodova na CAPS skali koji je uključen u istraživanje imao je 52 boda. Nadalje, 28 ispitanika je imalo preko 17 bodova na HAM-A skali, što upućuje na klinički značajnu razinu anksioznosti u čak 31% ispitanika, dok je 15 ispitanika imalo preko 17 bodova na HAM-D-17 skali što upućuje na klinički značajnu razinu depresivnih simptoma. Ipak, prema MKB-10 i DSM-IV-TR klasifikacijama navedeni ispitanici nisu zadovoljili kliničke dijagnostičke kriterije za ijedan od anksioznih ili depresivnih poremećaja izuzev PSTP-a.

Analiza je pokazala značajnu korelaciju između psihometrijskih skala CAPS i HAM-A ( $r = 0,901$ ; 95%CI 0,865-0,935;  $P < 0,001$ ), te CAPS i HAM-D-17 ( $r = 0,868$ ; 95%CI 0,736-0,943;  $P < 0,001$ ). Navedeni rezultat je očekivan jer su anksiozni i depresivni simptomi sastavni dio kliničke slike PTSP-a.

Između promatranih skupina na početku istraživanja nisu utvrđene statistički značajne razlike u demografskim obilježjima (Tablica 5.1,  $P \geq 0,214$  za sve usporedbe), kao ni u sastavu masnih kiselina (Tablica 5.2,  $P \geq 0,078$ ) ili koncentraciji IL-1 $\beta$  ( $P = 0,426$ ).

**Tablica 5.1.** Demografske karakteristike ispitanika

	Kontrolna skupina N=45	Terapijska skupina N=45
Dob (godine), M±SD	47±6.06	47.14±5.71
Indeks tjelesne mase (kg/cm <sup>2</sup> ), M±SD	28,06±4,23	29,88±4,54
Obrazovanje, N (%)		
< 8 godina	7 (15%)	4 (9%)
8-12 godina	29 (65%)	31 (69%)
> 12 godina	9 (20%)	10 (22%)
Pušenje, N (%)		
Nikada	13 (29)%	12 (27)%
Bivši	11 (24%)	15 (33%)
Sadašnji	21 (47)%	18 (40%)
Konzumacija ribe i morskih proizvoda, N (%)		
<1x tjedno	24 (53%)	25 (56%)
1x tjedno	16 (36%)	18 (40%)
>1x tjedno	5 (11%)	2 (4%)
Konzumacija mliječnih proizvoda, N (%)		
<1x tjedno	22(49%)	23 (51%)
Nekoliko puta tjedno	22 (49%)	22 (49%)
>1x dnevno	1 (2%)	0 (0%)
Fizička aktivnost, N (%)		
Rijetko (≤1x mjesečno)	20 (44%)	23 (51%)
Umjereno (2-3x tjedno)	21 (47%)	19 (42%)
Učestalo (>3x tjedno)	4 (9%)	3 (7%)
Vrsta ulja, N (%)		
Suncokretovo	29 (65%)	36 (80%)
Maslinovo	6 (13%)	3 (7%)
Ostala	10 (22%)	6 (13%)
Cjelokupna kvaliteta prehrane, N (%)		
Veoma dobra	3 (7%)	5 (11%)
Dobra	24 (53%)	22 (49%)
Umjerena	17 (38%)	15 (33%)
Loša	1 (2%)	3 (7%)
Ukupno trajanje sna, N (%)		
<5sati /noć	22 (49%)	23 (51%)
6-8 sati/noć	18 (40%)	15 (33%)
>8 sati/noć	5 (11%)	7 (16%)

Kratice: M=aritmetička sredina; SD=standardna devijacija.

### 5.1.2. Usporedba sastava masnih kiselina kontrolne i terapijske skupine - početak istraživanja

Sastav masnih kiselina u serumu ispitanika izražen je kao udio pojedine masne kiseline u ukupnoj smjesi serumskih masnih kiselina. Masne kiseline su uglavnom sastavljene od PUFA među kojima dominiraju  $\omega$ -6 PUFA. Ostatak udjela većinom sačinjavaju zasićene masne kiseline (SFA engl. *saturated fatty acids*). U analizu su uključeni omjeri određenih masnih kiselina te je vidljivo da je najveći omjer AA/EPA, dok je najmanji omjer AA/DHA. (Tablica 5.2).

**Tablica 5.2** Sastav masnih kiselina u serumu ispitanika s posttraumatskim stresnim poremećajem na početku istraživanja. Vrijednosti su prikazane kao aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija, odnosno medijan (interkvartilni raspon)\*

Masne kiseline	Kontrolna skupina	Terapijska skupina	P
SFA	37,98 $\pm$ 7,84	36,72 $\pm$ 4,50	0,445
MUFA	22,43 $\pm$ 4,88	24,67 $\pm$ 4,93	0,078
PUFA	39,40 $\pm$ 6,78	38,35 $\pm$ 7,83	0,573
Ukupne $\omega$ -6 PUFA	38,65 $\pm$ 6,64	37,48 $\pm$ 7,76	0,526
Ukupne $\omega$ -3 PUFA	1,64 $\pm$ 1,46	1,76 $\pm$ 1,21	0,725
AA	9,05 $\pm$ 2,84	9,65 $\pm$ 3,18	0,436
EPA	0,14 (0,05-0,22)	0,20 (0,09-0,53)	0,108
DHA	0,49 (0,17-1,13)	0,58 (0,26-1,04)	0,735
$\omega$ -6/ $\omega$ -3 PUFA	39,96 $\pm$ 25,76	34,16 $\pm$ 27,41	0,394
AA/EPA	62,67 (43,87-160,04)	47,18 (16,84-102,79)	0,242
AA/DHA	18,82 (8,61-36,62)	14,31 (6,84-47,26)	0,767
EPA/DHA	0,28 (0,13-0,82)	0,51 (0,14-1,21)	0,118

Kratice: SFA=zasićene masne kiseline; MUFA=mononezasićene masne kiseline; PUFA=polinezasićene masne kiseline; AA=arahidonska kiselina (C20:4 $\omega$ -6); EPA=eikozapentaenska kiselina (C20:5 $\omega$ -3); DHA=dokozaheksaenska kiselina (C22:6 $\omega$ -3).

\*Ukoliko je razdioba varijable značajno odstupala od normalne, razdioba je opisana medijanom i interkvartilnim rasponom.

### **5.1.3. Usporedba sastava masnih kiselina kontrolne i terapijske skupine - kraj istraživanja**

Na kraju istraživanja utvrđena je statistički značajna razlika prosječnih vrijednosti pojedinih masnih kiselina i njihovih omjera (Tablica 5.3). Ukupne  $\omega$ -3 PUFA statistički su značajno veće u terapijskoj skupini u odnosu na kontrolnu skupinu, pri čemu su razlike u koncentraciji EPA bile statistički najznačajnije ( $P = 0.001$ ). U terapijskoj skupini došlo je i do značajnog porasta udjela DHA i omjera EPA/DHA, dok su omjeri  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 PUFA, AA/EPA i AA/DHA bili značajno veći u kontrolnoj skupini. Navedene razlike sastava masnih kiselina između skupina utvrđene na kraju istraživanja, a koje se nisu bilježile na početku istraživanja, ukazuju na dobru suradljivost ispitanika vezanu uz uzimanje kapsula  $\omega$ -3 PUFA tijekom istraživanja.

**Tablica 5.3** Sastav masnih kiselina u serumu ispitanika s posttraumatskim stresnim poremećajem na kraju istraživanja. Vrijednosti su prikazane kao aritmetička sredina±standardna devijacija, odnosno medijan (interkvartilni raspon).\*

Masne kiseline	Kontrolna skupina	Terapijska skupina	<i>P</i>
SFA	37,40±4,02	36,42±3,03	0,319
MUFA	21,34±4,72	21,23±3,28	0,916
PUFA	40,85±4,28	42,08±4,44	0,320
Ukupne ω-6 PUFA	39,26±4,97	39,13±4,55	0,924
Ukupne ω-3 PUFA	2,56±1,86	4,42±2,95	0,007
AA	10,17 ±3,23	9,46±2,46	0,387
EPA	0,42 (0,24-1,16)	1,38 (0,76-3,43)	0,001
DHA	0,87 (0,29-1,31)	1,21 (0,96-1,53)	0,059
ω-6/ω-3 PUFA	24,44±18,30	13,20±8,46	0,012
AA/EPA	20,39 (10,00-41,39)	6,60 (2,69-13,53)	0,001
AA/DHA	11,35 (6,80-35,26)	8,20 (4,83-11,92)	0,032
EPA/DHA	0,72 (0,28-2,57)	1,33 (0,50-2,62)	0,111

Kratice: SFA=zasićene masne kiseline; MUFA=mononezasićene masne kiseline; PUFA= polinezasićene masne kiseline; AA=arahidonska kiselina (C20:4ω-6); EPA=eikozapentaenska kiselina (C20:5ω-3); DHA=dokozaheksaenska kiselina (C22:6ω-3).

\*Ukoliko je razdioba varijable značajno odstupala od normalne, razdioba je opisana medijanom i interkvartilnim rasponom.

#### 5.1.4. Promjena sastava masnih kiselina od početnog stanje - terapijska skupina

U terapijskoj skupini je na kraju istraživanja došlo do značajnog porasta EPA, DHA i ukupnih ω-3 PUFA, te do značajnog smanjenja omjera ω-6/ω-3 PUFA i AA/EPA (Tablica 5.4). Navedene promjene su moguća posljedica suradljivosti ispitanika vezano uz uzimanje kapsula ω-3 PUFA ali i djelovanja antidepresiva sertralina tijekom trajanja istraživanja (Tablici 5.4).

**Tablica 5.4** Srednja promjena udjela masnih kiselina od početnog stanja – terapijska skupina

Masne kiseline (početak - kraj istraživanja)	Aritmetička sredina promjene (95% CI)*	<i>P</i>
SFA	0,30 (-1,80; 2,41)	0,770
MUFA	3,44 (1,31; 5,57)	0,003
PUFA	-3,74 (-7,15; -0,32)	0,330
ukupne ω-6 PUFA	-1,64 (-5,30; 2,01)	0,365
ukupne ω-3 PUFA	-2,67 (-3,88; -1,45)	<0,001
AA	0,17 (-1,39; 1,73)	0,829
EPA	-2,06 (-3,08; -1,04)	<0,001
DHA	-0,57 (-1,12; -0,03)	0,010
ω-6/ω-3 PUFA	20,96 (10,00; 31,91)	0,001
AA/EPA	73,38 (29,48; 117,28)	<0,001
AA/DHA	50,58 (3,11; 98,05)	0,002
EPA/DHA	-0,89 (-2,06; 0,29)	0,020

Kratice: SFA=zasićene masne kiseline; MUFA=mononezasićene masne kiseline; PUFA= polinezasićene masne kiseline; AA=arahidonska kiselina (C20:4ω-6); EPA=eikozapentaenska kiselina (C20:5ω-3); DHA=dokozaheksaenska kiselina (C22:6ω-3); CI=interval pouzdanosti. \*Budući je razdioba EPA, DHA, AA/EPA, AA/DHA te EPA/DHA značajno odstupala od normalne, srednja je promjena za te varijable izražena medijanom i pripadajućim 95% CI.

### 5.1.5. Promjena sastava masnih kiselina od početnog stanja – kontrolna skupina

Analiza sastava masnih kiselina pokazala je da je tijekom trajanja istraživanja došlo do određenih promjena sastava masnih kiselina i u kontrolnoj skupini ispitanika (Tablica 5.5). U odnosu na početak istraživanja utvrđeno je značajno smanjenje omjera AA/EPA te granično značajan porast EPA i EPA/DHA na kraju istraživanja. Međutim veličina te promjene bila je manja i samo granično značajna u usporedbi s promjenama u terapijskoj skupini (EPA, EPA/DHA) ili pak u slučaju AA/EPA značajno varijabilnija (95% CI širine 88 u terapijskoj nasuprot 116 u kontrolnoj skupini). Smjer promjena potvrđen je i u poglavlju 5.1.3.

Nije poznato da li PTSP dovodi do disproporcije udjela masnih kiselina ili je poremećaj udjela masnih kiselina predisponirajući faktor za razvoj PTSP-a. S obzirom da nije poznata uzročno-posljedična veza PTSP-a i masnih kiselina, postoji mogućnost da je poboljšanje kliničke slike PTSP-a koje je uslijed uzimanja sertralina dovelo do navedenih promjena sastava masnih kiselina.

U udjelu ostalih masnih kiselina nije došlo do statistički značajnih promjena na kraju u odnosu na početak istraživanja.

**Tablica 5.5** Srednja promjena udjela masnih kiselina od početnog stanja – kontrolna skupina

Masne kiseline	Aritmetička sredina promjene (početak - kraj istraživanja) (95% CI)*	<i>P</i>
SFA	-1,27 (-3,50; 0,96)	0,251
MUFA	0,93 (-1,29; 3,15)	0,395
PUFA	0,52 (-2,13; 3,18)	0,686
ukupne ω-6 PUFA	1,29 (-1,16; 3,74)	0,287
ukupne ω-3 PUFA	-0,69 (-1,86; 0,48)	0,234
AA	-0,56 (-2,2, 1,10)	0,496
EPA	-0,71 (-1,56; 0,13)	0,093
DHA	0,07 (-0,56; 0,71)	0,817
ω-6/ω-3 PUFA	11,06 (-1,67; 23,79)	0,085
AA/EPA	96,59 (38,57; 154,61)	0,002
AA/DHA	4,17 (-15,39; 23,73)	0,662
EPA/DHA	-1,03 (-2,04; -0,03)	0,044

Kratice: SFA=zasićene masne kiseline; MUFA=mononezasićene masne kiseline; PUFA=polinezasićene masne kiseline; AA=arahidonska kiselina (C20:4ω-6); EPA=eikozapentaenska kiselina (C20:5ω-3); DHA=dokozaheksaenska kiselina (C22:6ω-3); CI=interval pouzdanosti.  
\*Budući je razdioba EPA, DHA, AA/EPA, AA/DHA te EPA/DHA značajno odstupala od normalne, srednja je promjena za te varijable izražena medijanom i pripadajućim 95% CI.

### 5.1.6. Promjena bodova psihometrijskih skala (CAPS, HAM-A, HAM-D-17) od početnog stanja - kontrolna skupina

S obzirom na početak istraživanja, u kontrolnoj je skupini je na kraju istraživanja došlo do statistički značajnog pada bodova na CAPS, HAM-A i HAM-D-17 psihometrijskim skalama (Tablica 5.6). Navedeni učinak se može pripisati povoljnom kliničkom odgovoru na primijenjeni antidepresiv i kao takav je očekivan.

**Tablica 5.6** Pad bodova na psihometrijskim skalama (CAPS, HAM-A, HAM-D-17) u odnosu na početno stanje - kontrolna skupina

	Aritmetička sredina razlike (početak - kraj)	95% CI	<i>P</i>
CAPS	-9,01	5,89 – 12,10	<0,001
HAM-A	-2,08	1,05 – 3,09	<0,001
HAM-D-17	-2,48	1,41 – 3,53	<0,001

Kratice: CAPS=Klinička skala za posttraumatski stresni poremećaj; HAM-A=Hamiltonova skala za anksioznost; HAM-D-17=Hamiltonova skala za depresiju; CI=Interval pouzdanosti.

### 5.1.7. Promjena bodova psihometrijskih skala (CAPS, HAM-A, HAM-D-17) od početnog stanja - terapijska skupina

Slično kontrolnoj skupini, na kraju istraživanja je i u terapijskoj skupini došlo do statistički značajnih smanjenja prosječnih vrijednosti svih primijenjenih psihometrijskih skala (Tablica 5.7). No, u odnosu na kontrolnu skupinu sve su srednje promjene bodova psihometrijskih skala bile veće u terapijskoj skupini, posebice s obzirom na bodove na CAPS skali. Dobiveni rezultati upućuju na pozitivan klinički odgovor ispitanika na augmentaciju sertralina s  $\omega$ -3 PUFA.



**Tablica 5.7** Pad bodova na psihometrijskim skalama (CAPS, HAM-A, HAM-D-17) u odnosu na početno stanje – terapijska skupina

	Aritmetička sredina razlike (početak - kraj)	95% CI	<i>P</i>
CAPS	-13,55	11,07 – 16,01	<0,001
HAM-A	-6,57	5,49 – 7,64	<0,001
HAM-D-17	-3,5	2,52 – 4,47	<0,001

Kratice: CAPS=Klinička skala za posttraumatski stresni poremećaj; HAM-A=Hamiltonova skala za anksioznost; HAM-D-17=Hamiltonova skala za depresiju.

#### **5.1.8. Usporedba promjene bodova psihometrijskih skala (CAPS, HAM-A, HAM-D-17) kontrolne i terapijske skupine – kraj istraživanja**

Usporedba bodova ostvarenih na psihometrijskim skalama između kontrolne i terapijske skupine ukazuje da na početku istraživanja nije bilo značajne razlike u bodovima na psihometrijskim skalama između skupina, dok je na kraju istraživanja klinička slika u terapijskoj skupini bila značajno poboljšana: CAPS za 6,90, HAMA 5,21 i HAM-D 2,79 bodova (tablica 5.8). Terapijska je skupina u odnosu na kontrolnu skupinu na kraju istraživanja je imala značajno manje bodova na svim primijenjenim psihometrijskim skalama. Iz dobivenih rezultata razvidno je kako augmentacija sertralina s  $\omega$ -3 PUFA ima značajniji pozitivan učinak na kliničku sliku PTSP-a u odnosu na primjenu samog sertralina. No, temeljem navedenih rezultata ne možemo zaključiti da li  $\omega$ -3 PUFA imaju antidepresivni učinak *per se* ili pospješuju učinak primijenjenog antidepresiva.

**Tablica 5.8** Razlike bodova psihometrijskih skala između kontrolne i terapijske skupine - na početku i kraju istraživanja

	Aritmetička sredina razlike (kontrolna - terapijska skupina)	95% CI	<i>P</i>
<b>CAPS</b>			
Početak	1,93	-1,95 – 5,83	0,326
Kraj	6,9	2,52 – 11,28	0,002
<b>HAM-A</b>			
Početak	0,62	-0,40 – 1,64	0,232
Kraj	5,21	3,80 – 6,61	<0,001
<b>HAM-D-17</b>			
Početak	1,65	-0,01 – 3,32	0,051
Kraj	2,79	1,04 – 4,54	0,154

Kratice: CAPS=Klinička skala za posttraumatski stresni poremećaj; HAM-A=Hamiltonova skala za anksioznost; HAM-D-17=Hamiltonova skala za depresiju.

## 5.2. Povezanost masnih kiselina s intenzitetom kliničke slike PTSP-a

Masne kiseline oboljelih od PTSP-a uključenih u istraživanje uglavnom su sastavljene od PUFA (gotovo 39%), s dominantnim udjelom linolne kiseline (C18:2 $\omega$ -6). Zasićene masne kiseline sačinjavaju približno 36%, a mononezasićene masne kiseline sačinjavaju ostatak. U analizu su uključeni omjeri određenih masnih kiselina te je vidljivo da je najveći omjer AA/EPA, dok je najmanji omjer AA/DHA (Tablica 5.9).

**Tablica 5.9** Udjeli određenih masnih kiselina u serumu svih ispitanika s posttraumatskim stresnim poremećajem. Vrijednosti su prikazane kao medijan i interkvartilni raspon.

Masne kiseline	% Ukupno
SFA	36,4 (34,4 – 39,0)
MUFA	22,6 (20,6 – 26,5)
PUFA	39,4 (35,0 – 44,1)
Ukupne $\omega$ -6 PUFA	38,8 (34,1 – 43,1)
Ukupne $\omega$ -3 PUFA	1,4 (0,7 – 2,3)
AA	8,8 (7,3 -11,4)
EPA	0,1 (0,1 – 0,4)
DHA	0,5 (0,2 – 1,0)
$\omega$ -6/ $\omega$ -3 PUFA	30,0 (15,8 – 52,3)
AA/EPA	53,9 (29,3 – 129,7)
AA/DHA	17,6 (7,7 – 38,9)
EPA/DHA	0,5 (0,1 – 0,9)

Kratice: SFA=zasićene masne kiseline; MUFA=mononezasićene masne kiseline; PUFA= polinezasićene masne kiseline; AA=arahidonska kiselina (C20:4 $\omega$ -6); EPA=eikozapentaenska kiselina (C20:5 $\omega$ -3); DHA=dokozaheksaenska kiselina (C22:6 $\omega$ -3); CI=interval pouzdanosti.

Statistički značajne negativne korelacije su utvrđene između razine EPA u serumu s CAPS i HAM-A i HAM-D-17 psihometrijskim skalama. Povezanost udjela EPA u serumu sa svim primijenjenim psihometrijskim skalama je negativna, slaba i statistički značajna (tablica 5.10). Ispitanik koji ima višu vrijednost EPA u plazmi ima manje bodova na CAPS psihometrijskoj skali ( $P = 0,001$ ) (Tablica 5.10).

Korelacija udjela EPA s bodovima postignutih na HAM-A psihometrijskoj skali je također negativna, slaba i značajna. Ispitanik koji ima višu koncentraciju EPA u serumu ima manje bodova na HAM-A psihometrijskoj skali.

Nije utvrđena niti jedna statistički značajna korelacija DHA s psihometrijskim skalama.

Utvrđena je značajna negativna korelacija između omjera EPA/DHA i bodovima postignutim na HAM-A i HAM-D-17 psihometrijskim skalama ( $\tau = -0,224$ ,  $P = 0,015$ ;  $\tau = -0,179$ ,  $P = 0,047$ ), dok je korelacija između omjera EPA/DHA i bodova postignutih na CAPS psihometrijskoj skali bila granično statistički značajna. Omjer AA/EPA je bio značajno

pozitivno koreliran s bodovima na CAPS, HAM-A, i HAM-D-17 psihometrijskim skalama ( $\tau = 0,345, P < 0,001$ ;  $\tau = 0,348, P = 0,001$ ,  $\tau = 0,346, P < 0,001$ ).

Za udjele ostalih analiziranih masnih kiselina ili njihovih omjera, nisu utvrđene značajne korelacije s primijenjenim psihometrijskim skalama ( $P$  u rasponu od 0,208-0,918).

**Tablica 5.10** Povezanost udjela masnih kiselina s anksioznim i depresivnim simptomima kod svih ispitanika s posttraumatskim stresnim poremećajem,

	CAPS		HAM-A		HAM-D-17	
	T	$P^*$	T	$P$	T	$P$
SFA	-0,155	0,080	-0,201	0,028	-0,066	0,464
MUFA	0,082	0,355	0,069	0,450	0,059	0,510
PUFA	0,053	0,551	0,109	0,236	0,036	0,689
Ukupne $\omega$ -6 PUFA	0,058	0,511	0,116	0,208	0,039	0,660
Ukupne $\omega$ -3 PUFA	-0,075	0,394	-0,025	0,782	-0,071	0,428
AA	0,037	0,679	0,085	0,354	0,002	0,981
EPA	-0,326	<0,001	-0,304	0,001	-0,345	<0,001
DHA	-0,069	0,436	-0,010	0,917	-0,067	0,457
$\omega$ -6/ $\omega$ -3 PUFA	0,084	0,343	0,069	0,450	0,075	0,407
AA/EPA	0,345	<0,001	0,348	<0,001	0,346	<0,001
AA/DHA	0,085	0,336	0,054	0,559	0,070	0,435
EPA/DHA	-0,169	0,056	-0,224	0,015	-0,179	0,047

\*nivo značajnosti  $\alpha = 0,016$ ;  $\tau$  - Kendall tau koeficijent korelacije

Kratice: SFA=zasićene masne kiseline; MUFA=mononezasićene masne kiseline; PUFA= polinezasićene masne kiseline; AA=arahidonska kiselina (C20:4 $\omega$ -6); EPA=eikozapentaenska kiselina (C20:5 $\omega$ -3); DHA=dokozaheksaenska kiselina (C22:6 $\omega$ -3); CAPS=Klinička skala za posttraumatski stresni poremećaj; HAM-A=Hamiltonova skala za anksioznost; HAM-D-17=Hamiltonova skala za depresivnost.

U namjeri određivanja da li su utvrđene korelacije izmijenjene utjecajem potencijalnih prediktora provedena je analiza parcijalne korelacije bodova psihometrijskih skala CAPS, HAM-A, HAM-D-17 s udjelima pojedinih masnim kiselinama. Nijedna od parcijalnih korelacija nije bila u kontradikciji s korelacijom nultog reda (Tablica 5.11). Kao potencijalni prediktori uključeni su: dob, ITM, pušenje, fizička aktivnost, ukupno trajanje sna, cjelokupna kvaliteta prehrane, vrsta ulja, konzumacija ribe i morskih proizvoda te mliječnih proizvoda. Nakon uključivanja navedenih prediktora u statističku analizu, nijedna od parcijalnih

korelacija nije bila u kontradikciji s rezultatom korelacije nultog reda, a sve prethodno utvrđene značajne korelacije su ostale značajne (Tablica 5.11).

Povezanost udjela EPA i omjera EPA/DHA s bodovima na CAPS, HAM-a I HAM-D-17 psihometrijskim skalama analizirana je modelom linearne regresije (Tablica 5.11).

**Tablica 5.11** Povezanost udjela EPA i omjera EPA/DHA s bodovima na psihometrijskim skalama u linearnom regresijskom modelu s uključenim prediktorima: dob i ITM

	CAPS			HAM-A			HAM-D		
	B	P	R <sup>2</sup>	B	P	R <sup>2</sup>	B	P	R <sup>2</sup>
EPA	-8,76	0,001	0,177	-1,82	0,001	0,145	-4,65	<0,001	0,302
EPA/DHA	-4,58	0,005	0,072	-1,24	0,007	0,110	-2,69	0,001	0,144

Kratice: EPA=eikozapentaenska kiselina (C20:5 $\omega$ -3); DHA=dokozaheksaenska kiselina (C22:6 $\omega$ -3); ITM=indeks tjelesne mase (kg/m<sup>2</sup>); CAPS=Klinička skala za posttraumatski stresni poremećaj; HAM-A=Hamiltonova skala za anksioznost; HAM-D-17= Hamiltonova skala za depresivnost.

Nakon uključivanja potencijalnih prediktora, udio EPA je negativno koreliralo s bodovima na CAPS, HAM-A i HAM-D-17 psihometrijskim skalama (odnosno, B = -8,765; B = -8,17 i B = -4,647) uz ITM kao dodatni značajni prediktor samo za HAM-D-17 model (B = 0,244).

Udio omjera EPA/DHA je nakon uključivanja potencijalnih prediktora (dob i ITM) bio značajno negativno povezan s bodovima na CAPS, HAM-A i HAM-D-17 psihometrijskim skalama (B = -4,580, B = -1,244 i B = 2,694), s ITM ponovno kao dodatnim značajnim prediktorom samo za HAM-D-17 model (B = 0,232). Rezultati iz Tablice 5.11 ukazuju da je udio EPA značajan prediktor za sve tri psihometrijske skale s negativnom korelacijom.

**Tablica 5.12** Višestruka regresijska analiza povezanosti kliničkih simptoma PTSP-a s udjelom pojedinih masnih kiselina ili njihovim omjerima, mliječnim proizvodima i ITM

Kovarijante	Snaga prediktora		
	Wilks' $\Lambda$	$P$	$\eta_p^2$
EPA	0,706	0,002	0,294
Mliječni proizvodi	0,756	0,061	0,131
ITM	0,857	0,087	0,143
AA/EPA	0,629	<0,001	0,371
Mliječni proizvodi	0,726	0,033	0,148
ITM	0,876	0,131	0,124
EPA/DHA	0,833	0,051	0,167
Mliječni proizvodi	0,727	0,033	0,142
ITM	0,844	0,065	0,156

Kratice: EPA=eikozapentaenska kiselina (C20:5 $\omega$ -3); DHA=dokozaheksaenska kiselina (C22:6 $\omega$ -3); AA=arahidonska kiselina (C20:4 $\omega$ -6); ITM=indeks tjelesne mase (kg/m<sup>2</sup>).

Nezavisna povezanost EPA, AA/EPA, EPA/DHA s bodovima na svim psihometrijskim skalama je nadalje analizirana kroz nekoliko koraka višestruke regresijske analize s bodovima na CAPS, HAM-A i HAM-D-17 psihometrijskim skalama kao zavisnim varijablama.

U model je uključeno nekoliko prediktora: masne kiseline (EPA, AA/EPA, EPA/DHA i  $\omega$ -6 PUFA koje se natječu s  $\omega$ -3 PUFA za isti metabolički put) i potencijalni prediktori povezani s demografskim karakteristikama ispitanika: vrsta ulja, konzumacija mliječnih proizvoda, konzumacija ribe i morskih proizvoda ili ukupno trajanje sna.

Utvrđeno je da na intenzitet kliničke slike PTSP-a (mjerenu bodovima na CAPS, HAM-A i HAM-D-17 psihometrijskim skalama) utječe udio EPA (Wilks' $\Lambda$  = 0,763-0,805,  $P$  = 0,006-0,018,  $\eta_p$  = 0,195-0,237), omjer AA/EPA (Wilks' $\Lambda$  = 0,699-0,757,  $P=0,004$ ,  $\eta_p$  = 0,243-0,301) i konzumacija mliječnih proizvoda (Wilks' $\Lambda$  = 0,760-0,791,  $P$  = 0,045-0,088,  $\eta_p$  = 0,128-0,111).

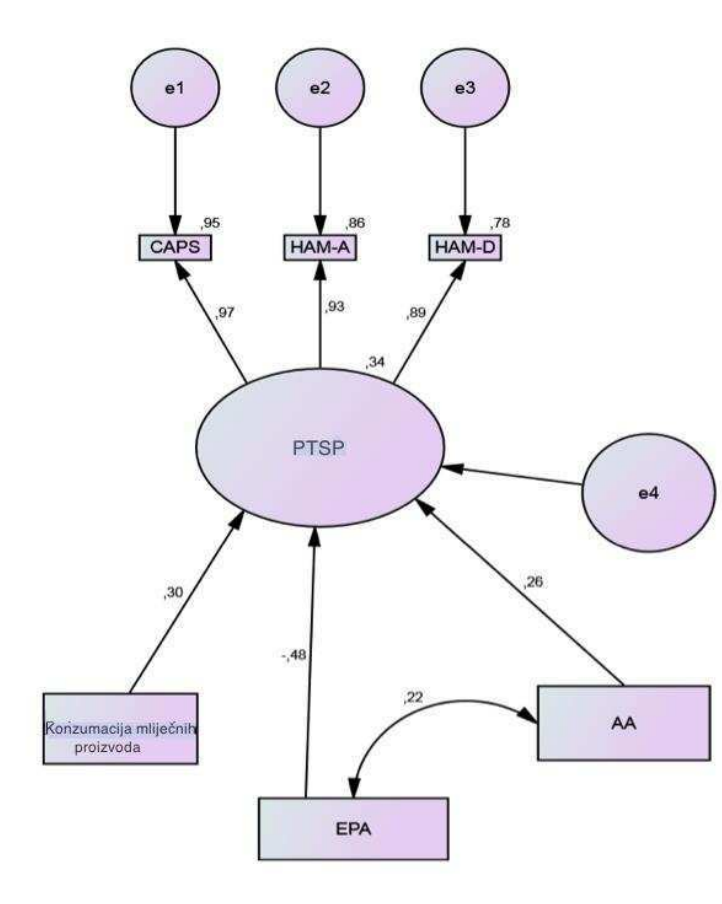
Nijedna od ostalih demografskih varijabli ispitanika nije utvrđena značajnom ( $P$  = 0,362-0,633). Slično tome omjer EPA/DHA nije pokazao značajan multivarijantni utjecaj (Wilks'  $\Lambda$  = 0,901-0,960,  $P$  = 0,185-0,596,  $\eta_p$  = 0,040-0,099), ali je svejedno uključen u daljnju analizu. Slijedeći korak analize sastojao se od provođenja tri različita multivarijantna linearna regresijska modela. Svaki od njih je pospješio interpretaciju povezanosti intenziteta kliničke

slike PTSP-a (mjerene psihometrijskim skalama CAPS, HAM-A i HAM-D-17) i konačnog seta prediktora: udio pojedinih masnih kiselina ili njihovih omjera (EPA, AA/EPA, EPA/DHA), konzumacija mliječnih proizvoda i ITM.

Rezultati tri završna multivarijantna modela prikazani su u Tablici 5.12. Najsnažniji utjecaj je uočen za omjer AA/EPA, a slijede ga udio EPA i omjer EPA/DHA. Multivarijantni utjecaj konzumacije mliječnih proizvoda na intenzitet kliničke slike PTSP-a također je bio značajan, a multivarijantna analiza za ITM je pokazala graničnu statističku značajnost.

Konačno, modeliranje strukturnom jednadžbom je napravljeno s namjerom da konstruiramo uzročni model odnosa između varijabli (Slika 5.1).

Modeliranje strukturnim jednadžbama (*engl.* structural equation model, SEM) korišteno je da bi se procijenila uzročna povezanost varijabli. U model se početno uključe sve varijable za koje se zna ili pretpostavlja da su povezane s procesom promjene intenziteta kliničke slike PTSP-a. Kao latentna endogena varijabla u modelu definiran je PTSP čiji su indikatori tri opazajne varijable: bodovi na CAPS, HAM-A i HAM-D-17 psihometrijskim skalama.



**Slika 5.1** – Model strukturnim jednadžbama jačine intenziteta PTSP-a

Legenda: CAPS=Klinička skala za posttraumatski stresni poremećaj; HAM-A=Hamiltonova skala za anksioznost; HAM-D-17=Hamiltonova skala za depresivnost; AA=arahidonska kiselina (C20:4 $\omega$ -6); EPA=eikozapentaenska kiselina (C20:5 $\omega$ -3); DHA=dokozaheksaenska kiselina (C22:6 $\omega$ -3).

Udio masnih kiselina AA, EPA i DHA te konzumacija mliječnih proizvoda uvedeni su kao egzogene varijable, e1-e4 (Slika 5.1). Svi odnosi između varijabli uključenih u model su značajno doprinijeli uspješnosti modela,  $P < 0,005$ .

Korelacija koeficijenta ukazuje na vjerojatnu biološku interakciju. Utvrđena je umjerena i negativna korelacija udjela EPA s intenzitetom kliničke slike PTSP-a (mjerene CAPS, HAM-A i HAM-D-17 psihometrijskim skalama), dok je korelacija udjela AA i konzumacije mliječnih proizvoda bila slaba i pozitivna.



### 5.3. Interleukin-1 $\beta$

Na početku istraživanja 15,4% ispitanika terapijske skupine i 13% ispitanika kontrolne skupine imalo je vrijednost koncentracije IL-1 $\beta$  veću od 4 pg/mL, što je vrijednost donje granice detekcije IL-1 $\beta$  za laboratorijske setove korištene u našem istraživanju. Hi kvadrat statističkom analizom između skupina nije utvrđena značajna razlika između skupina u učestalosti detekcije IL-1 $\beta$  ( $P = 0,815$ ).

Također, Mann-Whitney U-test nije pokazao statistički značajnu razliku koncentracije IL-1 $\beta$  između skupina na početku ( $P = 0,426$ ) niti na kraju ( $P = 0,749$ ) istraživanja. Glede promjena unutar pojedine skupine, statistička analiza nije pokazala statistički značajne promjene koncentracije IL-1 $\beta$  s obzirom na početno stanje niti u kontrolnoj ( $P = 0,57$ ) kao ni u terapijskoj skupini ( $P = 0,722$ ). Također, nije utvrđena povezanost koncentracije IL-1 $\beta$  s primijenjenim psihometrijskim skalama (CAPS  $\tau = -0,078$ ,  $P = 0,499$ ; HAM-A  $\tau = -0,148$ ,  $P = 0,213$ ; HAM-D-17  $\tau = -0,068$ ,  $P = 0,560$ ).

Rezultati nisu potvrdili pretpostavku o povezanosti koncentracije IL-1 $\beta$  s intenzitetom kliničke slike PTSP-a, te nije potvrđena pretpostavka o utjecaju  $\omega$ -3 PUFA na koncentraciju navedenog proupalnog citokina.

## 6. RASPRAVA

### 6.1. Utjecaj primjene $\omega$ -3 PUFA na kliničku sliku PTSP-a

Provedena su brojna klinička istraživanja o učinku suplementacije  $\omega$ -3 PUFA kod depresivnog poremećaja, shizofrenije, bipolarnog afektivnog poremećaja i socijalnog anksioznog poremećaja (111). U navedenim istraživanjima  $\omega$ -PUFA su se koristile kao monoterapija ili kao dodatak standardnom psihofarmaku. Prema našem saznanju nije objavljeno istraživanje o utjecaju dodavanja  $\omega$ -PUFA na kliničku sliku PTSP-a.

U ovom istraživanju terapijska skupina veterana s PTSP-om koja je uz sertralin uzimala kapsule  $\omega$ -3 PUFA imala je statistički značajnije poboljšanje kliničke slike u odnosu na kontrolnu skupinu koja je uzimala samo sertralin.

Terapijska skupina je pokazala statistički značajnije poboljšanje na CAPS i HAM-A psihometrijskim skalama u odnosu na kontrolnu skupinu, dok između skupina nisu utvrđene značajne razlike u poboljšanju na HAM-D-17 psihometrijskoj skali. U odnosu na primjenu samog sertralina kombinirana terapija  $\omega$ -3 PUFA i sertralina statistički značajno snižava intenzitet PTSP i anksioznih simptoma. Pregledom literature nađe se vrlo malo podataka o utjecaju  $\omega$ -3 PUFA i PTSP-a. Objavljeni su preliminarni rezultati učinka primjene  $\omega$ -3 PUFA u sekundarnoj prevenciji PTSP-a, te protokoli planiranih istraživanja (138,139,151). U to istraživanje su uključeni ispitanici koji su bili hospitalizirani zbog tjelesne ozljede zadobivene u saobraćajnoj nesreći, te su tijekom 12 tjedana dobivali  $\omega$ -3 PUFA kapsule koje su sadržavale 1,470 mg DHA i 147 mg EPA (138). Tijekom istraživanja utvrđen je značajan porast DHA u eritrocitima, a samo je jedan ispitanik razvio simptome PTSP-a. Iako u kontrolna skupina nije bila uključena u to istraživanje, rezultati upućuju na moguću ulogu  $\omega$ -3 PUFA u sekundarnoj prevenciji PTSP-a (138).

Drugo istraživanje je ispitalo da li primjena ribljeg ulja može ublažiti simptome PTSP-a, kod članova medicinskih spasilačkih timova koji su bili angažirani nakon snažnog potresa i tsunamija u Japanu 2011. godine (151). Naime, mnogi članovi spasilačkih timova često svjedoče traumatskim događajima uslijed čega mogu razviti simptome PTSP-a. Rezultati ukazuju kako su značajno manji intenzitet PTSP simptoma imale osobe ženskog spola koje su uz pruženu psihoedukaciju uzimale i  $\omega$ -3 PUFA, u odnosu na kontrolnu skupinu koja nije uzimala  $\omega$ -3 PUFA (151). Kod ispitanika muškog spola nisu utvrđene razlike u intenzitetu simptoma PTSP-a između skupina. U tom istraživanju nije korišten placebo, stoga se sa

sigurnošću ne može isključiti mogućnost da je uočeni pozitivan učinak  $\omega$ -3 PUFA kod žena zapravo placebo učinak. Poznato je kako je placebo učinak češći kod žena, mlađih osoba te kod poremećaja koji nisu kroničnog tijeka (152).

Prethodna istraživanja ukazuju kako primjena  $\omega$ -3 PUFA dovodi do značajnog smanjenja depresivnih simptoma, dok je smanjenje anksioznih tek neznatno (137).

Nedavno istraživanje utvrdilo je povezanost primjene ribljeg ulja sa značajnim poboljšanjem anksioznih, depresivnih simptoma i kognitivnih sposobnost kod štakora (153), što se dijelom podudara s rezultatima našeg istraživanja u kojem je utvrđena povezanost primjene  $\omega$ -3 PUFA s poboljšanjem PTSP i anksioznih simptoma.

Rezultate našeg istraživanja je ipak potrebno razmatrati s određenom rezervom jer kontrolna skupina uz sertralin nije dobivala placebo, što bi znatno poboljšalo kvalitetu i omogućilo pouzdaniju interpretaciju rezultata.

Meta-analiza 10 dvostruko-slijepih istraživanja, provedenih na 329 ispitanika s unipolarnom ili bipolarnom depresijom, ukazuje na značajni antidepresivni učinak  $\omega$ -3 PUFA kod ispitanika s jasno postavljenom kliničkom dijagnozom depresivnog poremećaja visokog intenziteta (135). U našem istraživanju terapijska skupina je pokazala granično značajno poboljšanje na HAM-D-17 psihometrijskoj skali u odnosu na kontrolnu skupinu.

Brojne heterogenosti među istraživanjama mogu biti razlogom neujednačenosti rezultata u literaturi. Istraživanja se često razlikuju u metodološkom ustroju, primjeni  $\omega$ -3 PUFA kao monoterapije ili zajedno sa standardnim psihofarmakom, postojanju psihijatrijskog komorbiditeta, intenzitetu psihičkih simptoma na početku istraživanja, zatim duljini trajanja istraživanja, te primjenjenoj dozi EPA i DHA.

Naši ispitanici nisu imali klinički postavljnu dijagnozu velikog depresivnog poremećaja, te su imali blagi do umjereni intenzitet depresivnih simptoma, što je mogući razlog zašto terapijska skupina nije pokazala značajan antidepresivni pomak u odnosu na kontrolnu skupinu. Također je moguće kako doza ili duljina trajanja primjene  $\omega$ -3 PUFA nije bila dovoljna za postizanje antidepresivnog učinka.

Nedavna meta-analiza 13 kliničkih istraživanja u trajanju od 4-16 tjedana, provedenih na 731 ispitaniku s velikim depresivnim poremećajem, nije pokazala značajnu učinkovitost  $\omega$ -3 PUFA u odnosu na placebo (154). Značajna učinkovitost nije utvrđena većinom u

istraživanjima u kojima su  $\omega$ -3 PUFA primjenjene kao monoterapija (154). Učinkovitosti  $\omega$ -3 PUFA se nije značajno razlikovala kod oboljelih isključivo od depresivnog poremećaja u odnosu na ispitanike s komorbidnim psihičkim poremećajem; nije ovisila o dozi primjenjene EPA i DHA; bila je značajno veća kod ispitanika s intenzivnijim depresivnim simptomima i ovisila je o duljini trajanja istraživanja.

Ublažavanje primarnih simptoma PTSP-a, te udruženih anksioznih i depresivnih simptoma donosi značajno olakšanje za bolesnika (155). Poznato je kako ratom uzrokovani PTSP pokazuje slabiji terapijski odgovor i dovodi do značajnijeg funkcionalnog oštećenja u odnosu na PTSP uzrokovan drugim tipovima traume (145,146,155). Stoga se i manja poboljšanja kliničke slike PTSP-a smatraju značajnim za bolesnika i njegovu okolinu.

Jedno od glavnih kliničkih obilježja PTSP-a su prisjećanja vezana uz traumatski događaj koja su nevoljna, uznemirujuća i učestala. Upamćivanje traumatskog događaja ne postaje trajno odmah po zbivanju traumatskog događaja (156). Tijekom perioda od najmanje nekoliko sati do nekoliko dana, kratkotrajno pamćenje se konsolidira u trajno pamćenje (156). U procesu konsolidacije pamćenja javljaju se složene interakcije između hipokampusa, amigdala i prefrontalne moždane kore. Hipokampus je uključen u proces kratkotrajnog upamćivanja događaja, te osjećaja straha vezanog uz traumatski događaj. Amiglada su uključena u reakciju odgovora na stres i strah, a prefrontala kora je odgovorna za trajno pamćenje. U hipokampusu se obrađuje i privremeno pohranjuje kratkotrajno pamćenje, a prije prijenosa u moždanu koru gdje se trajno pohranjuje. Poticanje neurogeneze u području hipokampusa smanjuje prijelaz kratkotrajnog u trajno pamćenje (157). Kronični stres dovodi do poremećaja osjetljivosti glukokortikoidnih receptora, što znatno utječe na moždane funkcije, posebno glutamatnergičnu transmisiju. Zbog ovih osobina hipokampus je posebno osjetljiv na stres, što dovodi do strukturalnih i funkcionalnih promjena hipokampusa. Oštećenje hipokampusa može olakšati generalizaciju naučenog straha u drugim situacijama i oštetiti sposobnost razlikovanja sigurnih i nesigurnih situacija, te zbog toga može doći do razvoja PTSP-a.

Utvrđen je povoljan učinak  $\omega$ -3 PUFA na neurogenezu hipokampusa (158). Pokazano je da  $\omega$ -3 PUFA povećavaju razinu moždanog neurotrofnog čimbenika (BDNF engl. *brain-derived neurotrophic factor*) koji pak pozitivno utječe na preživljenje i rast neurona. Nadalje, DHA potiče razvoj hipokampalnih neurona, povećavajući rast i grananje neurita (159), kao i sazrijevanje neurona te hipokampalnu neurogenezu (160). Mnoga istraživanja su pokazala smanjenje volumena hipokampusa kod PTSP-a, a dugotrajna prekomjerna aktivnost osi HHN

dovodi do određenih promjena glukokortikoidnih receptora s posljedičnim štetnim učinkom na neurone (157). Dakle, pozitivni učinak  $\omega$ -3 PUFA na neurogenezu hipokampusa mogao bi imati pozitivan učinak na kliničku sliku PTSP-a. Upravo se na navedenim spoznajama temeljila pretpostavka japanske skupine autora o prevenciji i ublažavanju simptoma PTSP-a (138,139,151). Autori su usporedno s istraživanjem učinka  $\omega$ -PUFA na kliničku sliku PTSP-a istraživali moguću ulogu BDNF kao podležecog mehanizma kojim  $\omega$ -PUFA utječu na prevenciju PTSP-a (138). Nakog primjene  $\omega$ -PUFA u trajanju od 12 tjedana utvrđen je porast BDNF kod svih ispitanika, osim kod dvoje koji su razvili kliničku sliku PTSP-a i depresije (138). Iako placebo nije bio uključen u spomenuto istraživanje, rezultati upućuju na moguću ulogu moždanog neurotrofnog čimbenika (BDNF *engl.* brain-derived neurotrophic factor) u prevenciji PTSP-a. U literaturi je sve više podataka koji upućuju da  $\omega$ -3 PUFA potiču neurogenezu hipokampusa potičući ekspresiju BDNF (158,159).

Valja istaknuti kako se smanjeni volumen hipokampusa smatra jednim od glavnih neurobioloških obilježja PTSP-a, kao i oslabljeni odgovor ACTH na CRH stimulaciju (161,162). Smanjena razina kortizola i nedostatak regulacije učinka na SŽS može dovesti do oslabljenih veza između različitih neurotransitorskih sustava jer noradrenalin i CRH djeluju sinergistički i radi toga dolazi do promjena u funkcioniranju sustava uključenih u reakcije na stres te procesiranje i nadzor straha (161). Pokazan je pozitivan utjecaj glukokortikoida na simptom vraćanja traumatskih sjećanja, te bi se primjena glukokortikoida također mogla koristiti u prevenciji ili smanjenju simptoma PTSP-a (163).

U našem istraživanju je pokazan pozitivan učinak dodavanja  $\omega$ -3 PUFA na kliničku sliku PTSP-a u osoba liječenih sertralinom. Poznato je kako se placebo učinak povezuje s pozitivnim, a displacebo s negativnim uvjerenjem u ishod istraživanja. Placebo učinak se povezuje sa ženskim spolom, kraćim trajanjem bolesti te mlađom životnom dobi (164). Displacebo učinak češće iskazuju osobe s izraženim osjećajem straha, ljutnje, agresivnosti, razdražljivosti, usamljenosti, distresa, nepovjerenja u okolinu i negativnom percepcijom budućnosti (164). Veći dio navedenih simptoma su često sastavni dio kliničke slike PTSP-a. No, s obzirom na izočnost placeba u ovom istraživanju ne možemo zaključiti da li su neki ispitanici pokazali placebo/displacebo učinak.

Značajan porast EPA i DHA pokazuje da su ispitanici u našem istraživanju bili suradljivi prilikom uzimanja terapije sukladno protokolu istraživanja. Tijekom istraživanja nije zabilježena nijedna teža nuspojava vezana uz uzimanje  $\omega$ -3 PUFA, te možemo zaključiti da su

sigurne za primjenu u navedenoj dozi. Prema preporukama američke Uprave za hranu i lijekove (*engl.* Food and Drug Administration; FDA) antidepresivi su okosnica terapije PTSP-a. Nažalost antidepresivi često pokazuju i neugodne nuspojave. Zbog složene simptomatike PTSP-a često se u kliničkoj praksi pokaže potreba za primjenom različitih skupina psihofarmaka. Ponekad se zbog nedovoljnog učinka pojedinog psihofarmaka uključuju i ostale skupine psihofarmaka, što može dovesti do polipragmazije i porasta nuspojava, te odustajanja od medikamentoznog liječenja. Broj ispitanika koji nisu uspješno završili istraživanje je veći u kontrolnoj skupini (N=7 vs. N=1). Displacebo učinak se povezuje s neredovitim dolaskom na vizite, slabijom suradljivošću te većim brojem ispitanika koji prekidaju istraživanje (164). Karakteristika kroničnog PTSP-a su simptomi koji pokazuju nedovoljni odgovor na primijenjene psihofarmake, odnosno u određenom broju slučajeva psihofarmaci su nedjelotvorni. Primjena  $\omega$ -3 PUFA je pokazala značajan antidepresivni učinak kod oboljelih od velikog depresivnog poremećaja rezistentnog na primjenu SIPP-a (165), stoga bi valjalo ispitati učinkovitost  $\omega$ -3 PUFA kod ispitanika s visokim intenzitetom PTSP-a rezistentnim na standardne psihofarmake.

Zaključno, iako je naše istraživanje pokazalo značajan pozitivan učinak  $\omega$ -3 PUFA na kliničku sliku veterana oboljelih od PTSP-a rezultati se trebaju razmatrati s određenim ograničenjima, s obzirom na izočnost placeba u kontrolnoj skupini. Svakako su potrebna daljnja istraživanja koja će uključiti placebo kako bi se rezultati mogli pouzdanije interpretirati. Također, potrebno je ispitati sigurnost i učinkovitost primjene većih doza  $\omega$ -PUFA.

## **6.2. Intenzitet kliničke slike PTSP-a**

### **6.2.1. Povezanost intenziteta kliničke slike PTSP-a sa sastavom masnih kiselina u serumu bolesnika**

Prema našem saznanju ovo je prvo istraživanje o profilu masnih kiselina u serumu i korelaciji istih s intenzitetom kliničkih simptoma kod veterana oboljelih od PTSP-a.

Analizom podataka utvrđena je negativna korelacija udjela EPA kao i omjera EPA/DHA s intenzitetom kliničke slike PTSP-a (166). Naši rezultati su u skladu s prethodno objavljenim istraživanjem Fearata i suradnika (141), koji su utvrdili negativnu povezanost EPA s intenzitetom depresivnih simptoma kod starijih ispitanika. U prilog navedenim rezultatima govori drugo istraživanje koje je pokazalo negativnu korelaciju udjela  $\omega$ -3 PUFA s

intenzitetom klinički dijagnosticiranog depresivnog poremećaja (140). Također je studija koja je uključila 2608 muških ispitanika pokazala značajnu povezanost razine EPA i psihološkog distresa (167). Na uzorku od 7086 žena u menopauzi s akutnim početkom depresivnih simptoma nije utvrđena povezanost depresivnih simptoma s ukupnim  $\omega$ -3 PUFA, DHA ili EPA (168). McNamara i suradnici su utvrdili značajno manje razine DHA kod adolescenata s velikim depresivnim poremećajem rezistentnim na primjenu SIPPS-a u odnosu na zdrave ispitanike (165).

U njihovom istraživanju nije potvrđena povezanost razine DHA s primijenjenim psihometrijskim skalama. U literaturi se nalaze dvojaki podaci o povezanosti DHA s psihičkim poremećajima. Istraživanje Greena i suradnika (169) pokazalo je značajnu negativnu povezanost DHA sa socijalnim anksioznim poremećajem. Suprotno tome, u muškaraca iz „Fishermen“ studije visoka razina DHA pozitivno je korelirala s psihološkim distresom (167). U našem istraživanju za udio DHA i ostale masne kiseline i njihove omjere (izuzev udjela EPA i omjera EPA/DHA) nije utvrđena korelacija s bodovima postignutim na CAPS, HAMA-A i HAM-D-17 psihometrijskim skalama. Maes i suradnici nisu utvrdili značajnu povezanost udjela nijedne od pojedinih masnih kiselina ili njihovih omjera s bodovima na HAM-D-17 psihometrijskoj skali.

Psihički poremećaji kao PTSP i depresija povezani su s prekomjernom aktivnošću imunološkog sustava koja dovodi do povećane produkcije proupalnih citokina (170,171). Pretpostavlja se da  $\omega$ -3 PUFA inhibiraju određene proupalne citokine (172), ali rezultati nedavnog istraživanja upućuju na proupalna svojstva DHA (171). Neki autori čak smatraju da visoke razine DHA mogu imati nepovoljan utjecaj na cjelokupno mentalno funkcioniranje osobe (173,174).

U našem radu je utvrđena statistički značajna negativna korelacija omjera EPA/DHA s HAM-A i HAM-D-17 psihometrijskim skalama, dok je negativna korelacija s CAPS psihometrijskom skalom bila granično značajna. Rezultati našeg istraživanja mogu biti objašnjeni nedovoljnim prehranbenim unosom  $\omega$ -3 PUFA i/ili promijenjenim metabolizmom masnih kiselina kod oboljelih od kroničnog PTSP-a. Budući stres može utjecati na motilitet probavnog sustava (175), postoji mogućnost da tim putem stres utječe na samu apsorpciju masnih kiselina. Ujedno, poremećaj neurotransmitora koji se javlja u PTSP-u može utjecati na aktivnost enzima uključenih u metabolizam  $\omega$ -3 PUFA (136). I  $\omega$ -6 i  $\omega$ -3 PUFA natječu se za set istih enzima uključenih u desaturaciju i elongaciju masnih kiselina u procesu sinteze

viših homologa i derivata (eikozanoida). Ukoliko omjer  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 PUFA višestruko premaši fiziološke vrijednosti, to može rezultirati poremećenom ravnotežom masnih kiselina u membrani neurona i time dovesti do oštećenja signalnog prijenosa.

### **6.2.2. Utjecaj konzumacije mliječnih proizvoda i Indeksa tjelesne mase (ITM) na intenzitet kliničke slike PTSP-a**

Ovo istraživanje je utvrdilo značajan, višestruki učinak konzumacije mliječnih proizvoda i granično značajni učinak ITM-a na intenzitet kliničke slike PTSP-a. Depresivnost, razdražljivost, impulzivnost, ljutnja i hostilnost su česti problemi ponašanja kod bolesnika s PTSP-om. Iako je dokaza malo, nekoliko istraživanja je pokazalo povezanost konzumacije mliječnih proizvoda s navedenim simptomima, odnosno s povišenom anksioznošću, stresom, depresivnim simptomima i slabljenjem kognitivnih sposobnosti (175,176). Različiti biološki, kognitivni i socijalni čimbenici mogu utjecati na povezanost ITM s depresivnim simptomima. Depresija s pojačanom reakcijom na stres te poremećajem osi HHN imunološkog sustava može dovesti do pretilosti (176). Kod osoba oboljelih od PTSP-a također je utvrđen poremećaj osi HHN i imunološkog sustava (156,157), pa možemo pretpostaviti da depresija i PTSP kroz slične mehanizme mogu dovesti do povećanog ITM-a. Primjenom socio-demografskog upitnika utvrđeno je kako se većina ispitanika rijetko bavila tjelovježbom te su većinom bili pušači, što je sukladno podacima prethodnih istraživanja PTSP-a (77,78).

## **6.3. Interleukin – 1 $\beta$**

### **6.3.1. Povezanost IL – 1 $\beta$ s anksioznom i depresivnom simptomatikom PTSP-a**

Rezultati našeg istraživanja nisu utvrdili povezanost koncentracije proupalnog citokina IL-1 $\beta$  s intenzitetom PTSP simptoma kao ni s intenzitetom anksiozne i/ili depresivne simptomatike. U našem se istraživanju nisu koristili setovi visoke senzitivnosti za određivanje koncentracije IL-1 $\beta$  što može biti razlogom opisanog nalaza. Također ispitanici su uzimali sertralin koji može smanjiti proupalne citokine što također može utjecati na rezultate. U literaturi nailazimo na neujednačene rezultate o povezanosti PTSP-a s upalnim medijatorima (npr. sedimentacija, CRP, itd.). Spivak i suradnici su utvrdili povišene koncentracije IL-1 $\beta$  u bolesnika s PTSP-om u odnosu na zdrave ispitanike, ali nisu utvrdili njegovu povezanost s intenzitetom kliničke slike PTSP-a (85). Nadalje, kod oboljelih od PTSP-a su nađene povišene razine proupalnih citokina IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$ , dok za CRP i protuupalne citokine IL-4 i IL-10 nisu nađene značajne razlike u odnosu na kontrolnu skupinu. Autori su također utvrdili značajnu povezanost TNF- $\alpha$



s intenzitetom simptoma PTSP-a (177). Rezultati pojedinih znanstvenih istraživanja ukazuju na sniženu razinu protuupalnih citokina, npr. IL-4 (178). Neujednačenost podataka o povezanosti PTSP-a i imunoloških parametara se može tumačiti izloženošću različitim okolišnim čimbenicima, vremenom proteklom od inicijalne traume, vrsti primijenjene terapije, komorbidnim poremećajima i nizu drugih čimbenika.

Rezultati dosadašnjih znanstvenih istraživanja ukazuju kako se sa PTSP-om povezane promjene imunološkog i endokrinološkog sustava mijenjaju tijekom vremena (76,92). Mehanizam alostatskog preopterećenja bi mogao objasniti promjene imunoloških parametara koje se tijekom vremena javljaju kod PTSP-a. Smatra se kako se kod akutnog stresa javlja aktivacija imunološkog sustava s posljedično povećanom produkcijom proupalnih citokina. S druge strane ukoliko je stres kroničan, a PTSP zbog opetovanog proživljavanja sjećanja na traumatski događaj možemo smatrati stanjem kroničnog stresa, dolazi do preopterećenja te iscrpljenja sustava (neuroendokrinološkog i imunološkog) uključenih u održanje homeostaze, što posljedično dovodi do imunosupresije (179). U naše istraživanje nije bila uključena kontrolna skupina ispitanika bez PTSP-a, te se ne može zaključivati da li je razina IL-1 $\beta$  povišena ili snižena. Općenito, treba uzeti u obzir da klinička ispitivanja povezanosti citokina i određenog poremećaja često imaju znatna ograničenja budući su citokini podložni utjecaju niza čimbenika uslijed čega može doći do njihove znatne varijabilnosti.

### **6.3.2. Utjecaj $\omega$ -3 PUFA na koncentraciju IL-1 $\beta$**

Interleukin-1 $\beta$  je proupalni citokin koji je prepoznat kao indikator upalnog odgovora na psihički stres. Mnoga istraživanja su pratila povezanost poremećaja citokina i različitih psihičkih poremećaja ali još uvijek nije dostatno razjašnjena povezanost imunološkog odgovora s kliničkom manifestacijom PTSP-a. Za AA je nađeno da povećava produkciju proupalnih citokina djelujući kao prekursor proupalnih eikozanoida prostagladina 2 (PG 2) serije (122). Suprotno djelovanju AA,  $\omega$ -3 PUFA mogu ograničiti produkciju eikozanoida nastalih iz AA (122).

Primjena adjuvantne terapije  $\omega$ -3 PUFA u našem istraživanju nije utjecala na koncentraciju IL-1 $\beta$ . Nakon suplementacije  $\omega$ -3 PUFA na kraju istraživanja u terapijskoj skupini je utvrđen značajni porast ukupnih  $\omega$ -3 PUFA, EPA, DHA, te značajno smanjenje udjela omjera  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 PUFA i AA/EPA. Povećanje ukupnih  $\omega$ -3 PUFA i smanjenje omjera AA/EPA se povezuje s protupalnim učinkom. Iako je u našem istraživanju nakon primjene  $\omega$ -3 PUFA u terapijskoj skupini došlo do porasta udjela ukupnih  $\omega$ -3 PUFA i smanjenje omjera

AA/EPA, no nije utvrđeno smanjenje koncentracije IL-1 $\beta$ . Za razliku od rezultata našeg istraživanja Ferrucci i suradnici pokazali su povezanost povećanja udjela  $\omega$ -3 PUFA sa smanjenom produkcijom proupalnih citokina (123). Iako je u našem istraživanju utvrđen utjecaj  $\omega$ -3 PUFA na smanjenje intenziteta simptoma PTSP-a, poboljšanje kliničke slike nije praćeno promjenom koncentracije IL-1 $\beta$ . Ovaj nalaz nije u potpunosti neočekivan, s obzirom da ni na početku istraživanja nije utvrđena povezanost IL-1 $\beta$  i kliničke slike PTSP-a. Za razliku od naših rezultata kod ispitanika s depresivnim simptomima primjena  $\omega$ -3 PUFA tijekom 60 dana je pokazala značajan antidepresivni i protuupalni učinak (180). Smatra se kako učinak ovisi o primijenjenoj dozi i zastupljenosti pojedine  $\omega$ -3 PUFA u pripravku koji se primjenjuje, duljini trajanja suplementacije te o konkomitantnoj terapiji (181,182). Navedeni čimbenici mogli bi objasniti neujednačenost rezultata o učinku  $\omega$ -3 PUFA na proupalne citokine.

#### **6.4. Ograničenja i prednosti istraživanja**

Izočnost placebo kapsula u kontrolnoj skupini je značajan nedostatak ovog pokusa. Zbog navedenog nedostatka alociranje ispitanika nije bilo dvostruko slijepo, te su moguće različite pristranosti poput placebo ili displacelo učinka. Iako je veličina uzorka relativno mala, ukoliko govorimo o analizama povezanosti razine EPA i težine simptoma PTSP-a, detaljnim pregledom literature nismo našli istraživanje koje je uključilo veći broj ispitanika, a koji su od strane kliničara imali utvrđenu dijagnozu psihičkog poremećaja prema validnoj klasifikaciji. Provođenje ukriženog (cross-over) tipa istraživanja bi također poboljšalo kvalitetu i pouzdanost dobivenih rezultata, budući bi se na taj način smanjio utjecaj brojnih okolišnih čimbenika koji mogu utjecati na istraživane parametre.

Poznato je da prehrana u značajnoj mjeri utječe na profil masnih kiselina u organizmu. U svrhu rasvjetljavanja dobivenih rezultata o utjecaju konzumacije mliječnih proizvoda na intenzitet kliničke slike PTSP-a od koristi bi bili detaljniji podaci o cjelokupnoj prehrani te o vrsti i sastavu konzumiranih mliječnih proizvoda. U istraživanje bi također vrijedilo uključiti kontrolnu skupinu ispitanika koji ne boluju od PTSP-a. Temeljem ustroja ovog znanstvenog istraživanja ne možemo zaključivati da li snižena razina EPA doprinosi razvoju PTSP-a ili je ona možda rezultat promijenjenog metabolizma masnih kiselina u osoba oboljelih od PTSP-a.

Ipak, ovo znanstveno istraživanje ima nekoliko snažnih prednosti. Provedeno je na homogenoj skupini ratnih veterana s dijagnozom PTSP-a utvrđenom od strane iskusnog kliničara sukladno validnim dijagnostičkim kriterijima. Ispitanici su bili homogeni i po tome

što su svi aktivno sudjelovali u Domovinskom ratu te su imali isti uzrok PTSP-a, i vrijeme proteklo od traume. Potom, uključeni su samo ispitanici muškog spola u namjeri da se otkloni utjecaj različitih spolnih hormona na sastav masnih kiselina u organizmu.

Sa starenjem slabi aktivnost enzima potrebnih za sintezu EPA i DHA, pa razina dugolančanih PUFA, posebno DHA, postaje sve više ovisna o vrsti konzumirane hrane (111). Kako bismo smanjili navedeni utjecaj enzima i prehrane na sastav masnih kiselina te omogućili što veću homogenost ispitanika, u istraživanje su uključeni ispitanici mlađi od 65 godina. Prednost ovoga istraživanja je što su psihometrijske ocjenske skale primijenjene od strane kliničara certificiranih za njihovo provođenje. Samoocjenske psihometrijske skale nisu korištene kako bi se smanjila mogućnost agravacije simptoma od strane bolesnika u svrhu dobivanja određene sekundarne dobiti. Istraživanja ukazuju kako ispitanici koji potražuju određenu naknadu iskazuju intenzivnije simptome PTSP-a, anksioznosti i depresije (35).

## 7. ZAKLJUČCI

Skupina ratnih veterana s PTSP-om koja je uz sertralin uzimala i  $\omega$ -3 PUFA (terapijska skupina) imala je značajniji pozitivan pomak u kliničkoj slici u odnosu na skupinu koja je uzimala samo sertralin (kontrolna skupina).

Terapijska skupina je u odnosu na kontrolnu skupinu pokazala statistički značajnije poboljšanje na CAPS i HAM-A psihometrijskim skalama, ali između skupina nisu utvrđene značajne razlike u poboljšanju za HAM-D-17 psihometrijsku skalu. Augmentacija sertralina s  $\omega$ -3 PUFA značajno smanjuje intenzitet simptoma PTSP-a i anksiozne simptomatike u sklopu PTSP-a. Dobiveni rezultati potvrđuju hipotezu da primjena adjuvantne terapije  $\omega$ -3 PUFA dovodi do poboljšanja kliničke slike PTSP-a.

Rezultati ovog istraživanja nisu potvrdili hipotezu da postoji povezanost intenziteta kliničke slike PTSP-a s koncentracijom proupalnog citokina IL -  $1\beta$ , kao ni da primjena adjuvantne terapije  $\omega$ -3 PUFA dovodi do smanjenja koncentracije IL -  $1\beta$ .

EPA je sačinjavala 0,1 %, a DHA 0,5 % udjela ukupnog sastava masnih kiselina u serumu veterana s kroničnim PTSP-om. Značajni porast udjela ukupnih  $\omega$ -3 PUFA, EPA i DHA u serumu ispitanika terapijske skupine na kraju istraživanja upućuje na dobru adherentnost ispitanika vezanu uz protokol ovog znanstvenog istraživanja.

Modeliranje strukturnim jednadžbama pokazalo je značajan utjecaj razine EPA i konzumacija mliječnih proizvoda na intenzitet simptoma kroničnog PTSP-a. Nije utvrđen utjecaj ostalih masnih kiselina ili prehrambenih/životnih navika na intenzitet simptoma PTSP-a. Utvrđena je značajna negativna korelacija razine EPA s intenzitetom simptoma kliničke slike PTSP-a. Time je hipoteza istraživanja potvrđena za EPA, dok za razinu DHA naše istraživanje nije utvrdilo povezanost s intenzitetom kliničke slike PTSP-a.

Potrebna su dodatna istraživanja s uključenom placebo skupinom kako bi se ispitala mogućnost primjene  $\omega$ -3 PUFA u kliničkoj praksi. Istraživanja ukriženog tipa bi također znatno poboljšala kvalitetu istraživanja budući bi se na taj način smanjio utjecaj niz egzogenih čimbenika koji mogu utjecati na rezultate istraživanja. Zbog ograničene veličine uzorka nije moguće generaliziranje nalaza o negativnoj korelaciji EPA s kliničkom slikom PTSP-a, te ih možemo smatrati preliminarnim i za sada na razini indikativnosti. Potrebna su daljnja longitudinalna istraživanja na većem uzorku koja bi rasvijetlila moguću ulogu EPA kod oboljelih od PTSP-a.

## 8. SAŽETAK

**Cilj:** Odrediti promjene kliničke slike posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP-a) i serumske koncentracije interleukina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) nakon provedene adjuvantne terapije  $\omega$ -3 polinezasićenim masnim kiselinama (PUFA) u hrvatskih ratnih veterana. Odrediti udjele dokozaheksaenske (DHA, C22:6 $\omega$ -3) i eikozapentaenske masne kiseline (EPA, C20:5 $\omega$ -3) u ukupnom profilu masnih kiselina seruma te utvrditi njihovu povezanost s intenzitetom kliničke slike PTSP-a.

**Metode:** U istraživanje je bilo uključeno 90 veterana Domovinskog rata oboljelih od PTSP-a koji su randomizirani u dvije skupine. Kontrolna skupina je dnevno uzimala 50 mg sertralina, a terapijska skupina 50 mg sertralina i dvije OMEGA-3 kapsule (a 300 mg  $\omega$ -3PUFA). Za procjenu kliničke slike PTSP-a primijenjene su slijedeće kliničke psihometrijske skale: Klinička skala za posttraumatski stresni poremećaj (CAPS), Hamiltonova skala za anksioznost (HAM-A) i Hamiltonova skala za depresivnost (HAM-D-17). Samoocjenskim upitnikom su prikupljeni podaci o sociodemografskim karakteristikama i životnim navikama ispitanika. Sastav masnih kiselina u serumu analiziran je metodom plinske kromatografije. Određivanje IL-1 $\beta$  provedeno je ELISA metodom. Modeliranje strukturnim jednadžbama (*engl.* structural equation model, SEM) korišteno je da bi se procijenila uzročna povezanost varijabli. U model su uključene sve varijable za koje se zna ili pretpostavlja da su povezane s procesom promjene intenziteta PTSP-a.

**Rezultati:** Terapijska skupina imala je značajniji pozitivan pomak u kliničkoj slici u odnosu na kontrolnu skupinu. Terapijska skupina je u odnosu na kontrolnu skupinu pokazala značajnije poboljšanje na psihometrijskim skalama CAPS ( $P = 0,021$ ) i HAM-A ( $P < 0,001$ ), dok za skalu HAM-D-17 nisu utvrđene značajne razlike u poboljšanju između skupina ( $P = 0,154$ ). Nije utvrđena povezanost koncentracije IL-1 $\beta$  u serumu s rezultatima primijenjenih psihometrijskih skala (CAPS  $\tau = -0,078$ ,  $P = 0,499$ ; HAM-A  $\tau = -0,148$ ,  $P = 0,213$ ; HAM-D-17  $\tau = -0,068$ ,  $P = 0,560$ ). Nakon primjene adjuvantne terapije  $\omega$ -3 PUFA nije došlo do promjene koncentracije IL-1 $\beta$  ( $P = 0,872$ ). EPA je sačinjavala 0,1 %, a DHA 0,5 % udjela ukupnog sastava masnih kiselina u serumu ispitanika s kroničnim PTSP-om. Utvrđena je značajna negativna korelacija udjela EPA s intenzitetom kliničke slike PTSP-a (CAPS  $\tau = -0,326$ ,  $P < 0,001$ ; HAM-A  $\tau = -0,304$ ,  $P = 0,001$ ; HAM-D-17  $\tau = -0,345$ ,  $P < 0,001$ ).

SEM modelom je pokazano kako na intenzitet simptoma kroničnog PTSP-a utječe razina EPA (Wilks'  $\Lambda = 0,763-0,805$ ,  $P = 0,006-0,018$ ), AA/EPA (Wilks'  $\Lambda = 0,699-0,757$ ,  $P = 0,004$ ), i

konzumacija mliječnih proizvoda (Wilks'  $\Lambda = 0,760-0,791$ ,  $P 0,045- 0,088$ ). Nije utvrđen utjecaj ostalih masnih kiselina ili prehrambenih/životnih navika na intenzitet simptoma PTSP-a ( $P 0,362-0,633$ ).

**Zaključak:** Primjena  $\omega$ -3 PUFA se pokazala učinkovitom adjuvantnom terapijom kod oboljelih od PTSP-a. Razina EPA negativno korelira s intenzitetom simptoma kroničnog PTSP-a. Zbog određenih ograničenja istraživanja ovi nalazi se mogu smatrati preliminarnim i na razini indikativnosti. Nedvojbeno, potrebna su daljnja istraživanja s placebo skupinom, te longitudinalna istraživanja na većem uzorku kako bi razjasnila moguću ulogu i utjecaj  $\omega$ -3 PUFA kod PTSP-a.

## 9. SUMMARY

**Aim:** To explore the effect of adjuvant therapy with  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) on both, the severity of clinical symptoms and serum concentration of interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) in Croatian war veterans diagnosed with post-traumatic stress disorder (PTSD). To determine the ratio of eicosapentaenoic acid (EPA, C20:5 $\omega$ -3) and docosahexaenoic acid (DHA, C22:6 $\omega$ -3) in the serum total fatty acid profile, and to determine their individual association with the severity of clinical symptoms of PTSD.

**Methods:** The study included 90 male participants who were randomly assigned into the control group (50 mg of sertraline/day) or into the therapy group (50 mg of sertraline plus two OMEGA-3 capsules (300 mg  $\omega$ -3 PUFA)/day). Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS), Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), and Hamilton Depression Rating Scale 17 (HAM-D-17) were used to assess the severity of PTSD symptoms. Fatty acid composition of the serum was analyzed by gas chromatography. Determination of IL-1 $\beta$  was conducted by the ELISA method. Data about life-style habits were collected by a structured interview. Structural equation modeling (SEM) was used to assess the causal relationship between variables. The model includes all the variables that are known or presumed to be associated with the process of change in the intensity of PTSD. Multivariate general linear models (GLM) were applied with the aim to evaluate association between plasma fatty acid levels and PTSD severity scales, while controlling for different confounders.

**Results:** Compared to control group the therapy group demonstrated significantly greater improvement in CAPS ( $P = 0.021$ ) and HAM-A ( $P < 0.001$ ) clinician-rated scales, while there was no difference for HAM-D scale ( $P = 0.154$ ). In contrast, there was no evidence of association between IL-1 $\beta$  levels and the severity of clinical symptoms of PTSD (CAPS  $\tau = -0.078$ ,  $P = 0.499$ ; HAM-A  $\tau = -0.148$ ,  $P = 0.213$ ; HAM-D  $\tau = -0.068$ ,  $P = 0.560$ ). Also, no effect of  $\omega$ -3 augmentation on concentration of IL-1 $\beta$  was noticed. There was no confirmation of effect of  $\omega$ -3 augmentation on the concentration of IL-1 $\beta$  after the treatment ( $P = 0.872$ ). EPA made up for 0.1%, and DHA made up for 0,5% of total fatty acids pool. Statistically significant negative correlation was established between EPA level and the severity of PTSD symptoms (CAPS  $\tau = -0.326$ ,  $P < 0.001$ ; HAM-A  $\tau = -0.304$ ,  $P = 0.001$ ; HAM-D  $\tau = -0.345$ ,  $P < 0.001$ ).

SEM confirmed that PTSD severity is affected by EPA (Wilks'  $\Lambda = 0.763$ -0.805,  $P$  from 0.006 to 0.018, AA/EPA (Wilks'  $\Lambda = 0.699$ -0.757,  $P = 0.004$ ), and dairy products consumption

(Wilks'  $\Lambda = 0.760-0.791$ ,  $P$  from 0.045-0.088). No other fatty acid ratio or dietary/lifestyle variable was found to significantly affect the severity of PTSD symptoms ( $P$  from 0.362 - 0.633).

**Conclusion:** Augmentation of sertraline with  $\omega$ -3 PUFA was proved as an effective adjuvant therapy for chronic PTSD in war veterans. The EPA ratio negatively correlated with the intensity of clinical symptoms of chronic PTSD. The study confirmed that lower EPA levels are associated with the severity of clinical symptoms in a combat-related chronic PTSD. EPA level is inversely associated with intensity of PTSD symptoms. According to our findings the EPA serum levels could possibly be used as a categorization biomarker of the severity of combat-related PTSD symptoms. Regarding certain study limitations our results should be considered just on indicative level. Further placebo-controlled studies are necessary to determine effect of  $\omega$ -PUFA as possible adjunctive therapy in sertraline treated PTSD patients. Cross-over studies will be preferred in order to reduce possible effect of different environmental factors on parameters observed in this study. Also, further well designed longitudinal studies on large sample are necessary to elucidate possible role of EPA in PTSD.



## 10. POPIS LITERATURE

1. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders, 3. izd. (DSM III), Washington, DC: American Psychiatric Association Press; 1980.
2. Coleman P. Flashback: Posttraumatic Stress Disorder, Suicide, and the Lessons of War. Boston: Beacon Press; 2006.
3. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders, 4. izd. Washington, DC: American Psychiatric Association Press; 1994.
4. World Health Organization, The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders, 10. izd. Geneva: World Health Organization; 1992.
5. <http://www.dsm5.org/Documents/PTSD%20Fact%20Sheet.pdf>
6. McHugh PR, Treisman G. PTSD: A problematic diagnostic category. *J Anxiety Disord.* 2007;21:211-22.
7. Bossini L, Casolaro I, Caterini C, Koukouna D, Fortini V, Cecchini F i sur. Diagnostic mistakes in post-traumatic stress disorder. The problem of symptom overlap with depression. *Psychiatr Pol.* 2013;47:1051-63.
8. Hebenstreit C, Madden E, Maguen S. Latent classes of PTSD symptoms in Iraq and Afghanistan female veterans. *J Affect Disord.* 2014;166:132-8.
9. McDonnell M, Robjant K, Katona C. Complex posttraumatic stress disorder and survivors of human rights violations. *Curr Opin Psychiatry.* 2013;26:1-6.
10. Stein DJ, Seedat S, Iversen A, Wessely S. Post-traumatic stress disorder: medicine and politics. *Lancet.* 2007;369:139-44.
11. Gerrity MS, Corson K, Dobscha SK. Screening for posttraumatic stress disorder in VA primary care patients with depression symptoms. *J Gen Intern Med.* 2007;22:1321-4.
12. Štrkalj Ivezić S, Folnegović Šmalc V, Mimica N. Dijagnosticiranje anksioznih poremećaja. *Medix.* 2007;13:56-8.
13. DSM-IV-TR American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders IV TR, 4. izd. Washington (DC): American Psychiatric Association; 2000.

14. Lindley SE, Carlson E, Sheikh J. Psychotic symptoms in posttraumatic stress disorder. *CNS Spectr.* 2000;5:52-7.
15. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E i sur. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* 1995;52:1048-60.
16. Gibbons SW, Hickling EJ, Watts DD. Combat stressors and post-traumatic stress in deployed military healthcare professionals: an integrative review. *J Adv Nurs.* 2012;68:3-21.
17. Ditlevsen DN, Elklit A. Gender, trauma type, and PTSD prevalence: a re-analysis of 18 nordic convenience samples. *Ann Gen Psychiatry.* 2012;2:11-26.
18. Mimica N, Folnegović-Šmalc V. Psihijatrijska epidemiologija u Hrvatskoj. *Liječnički vjesnik.* 2004;126:215-20.
19. Gren-Landell M, Aho N, Carlsson E, Jones A, Svedin CG. Posttraumatic stress symptoms and mental health services utilization in adolescents with social anxiety disorder and experiences of victimization. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2013;22:177-84.
20. Tolin DF, Foa EB. Sex differences in trauma and posttraumatic stress disorder: a quantitative review of 25 years of research. *Psychol Bull.* 2006;132:959-92.
21. Kessler RC, Chiu WT, Demler O i sur. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:617-27.
22. Javidi H, Yadollahie M. Post-traumatic Stress Disorder. *Int J Occup Environ Med.* 2012;3:2-9.
23. Breslau N, Kessler RC, Chilcoat HD Schultz LR, Davis GC, Andreski P. Trauma and posttraumatic stress disorder in the community: the 1996 Detroit Area Survey of Trauma. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55:626-32.
24. Henigsberg N, Folnegović-Šmalc V, Moro L. Stressor characteristics and posttraumatic stress disorder symptom dimensions in war victims. *Croat Med J.* 2001;42:543-50.
25. Kostović I, Henigsberg N, Judaš M. The role of Croatia in the manegment of the humanitarian crisis in Bosnia and Herzegovina. *National Security and the Future.* 2000;1:133-45.

26. Kozarić-Kovačić D, Kovačić Z, Rukavina L. Posttraumatski stresni poremećaj. *Medix*. 2007;71:102-6.
27. Nemeroff CB, Bremner JD, Foa EB, Mayberg HS, North CS, Stein MB. Posttraumatic stress disorder: a state-of-the science review. *J Psychiatr Res*. 2006;40:1-21.
28. Perkonigg A, Pfister H, Stein MB, Höfler M, Lieb R, Maercher A i sur. Longitudinal course of posttraumatic stress disorder and posttraumatic stress disorder symptoms in a community sample of adolescents and young adults. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1320-7.
29. Stein MB, Höfler M, Perkonigg A, Lieb R, Pfeister H, Maercher A i sur. Patterns of incidence and psychiatric risk factors for traumatic events. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2002;11:143-53.
30. Breslau N. The epidemiology of posttraumatic stress disorder: what is the extent of the problem? *J Clin Psychiatry*. 2001;62:16-22.
31. Costello EJ, Pine DS, Hammen C, March JS, Plotsky PM, Weismann MM i sur. Development and natural history of mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2002;52:529-42.
32. Price M, Gros DF, Strachan M, Ruggiero KJ, Acierno R. The Role of Social Support in Exposure Therapy for Operation Iraqi Freedom/Operation Enduring Freedom Veterans: A Preliminary Investigation. *Psychol Trauma*. 2013;5:93-100.
33. Owashii T, Perkonigg A. The natural course of PTSD and PTSD symptoms: Findings from longitudinal epidemiological studies. *Dir Psychiatry*. 2008;27:207-20.
34. Shalev AY, Freedman S, Peri T, Brandes D, Sahar T, Orr S i sur. Prospective study of posttraumatic stress disorder and depression following trauma. *Am J Psychiatry*. 1998;155:630-7.
35. Arbanas G. Patients with combat-related and war-related posttraumatic stress disorder 10 years after diagnosis. *Croat Med J*. 2010;51:209-14.
36. Kozarić-Kovačić D, Ljubin T, Grappe M. Comorbidity of posttraumatic stress disorder and alcohol dependence in displaced persons. *Croat Med J*. 2000;41:173-8.
37. Uzun S, Bajsić M, Mimica N, Folnegović-Šmalc V, Ljubin T. Alcoholism and posttraumatic stress disorder. *Psychiatr Danub*. 1998;10:96-7.

38. Ivezić S, Bagarić A, Oruč L, Mimica N, Ljubin T. Psychotic symptoms and comorbid psychiatric disorders in Croatian combat-related posttraumatic stress disorder patients. *Croat Med J.* 2000;41:179-83
39. Kozarić-Kovačić D, Borovečki A. Prevalence of psychotic comorbidity in combat-related post-traumatic stress disorder. *Mil Med.* 2005;170:223-6.
40. Kozarić-Kovačić D. Pharmacotherapy treatment of PTSD and comorbid disorders. *Psychiatr Danub.* 2009;21:411-4.
41. Kessler RC, Borges G, Walters EE. Prevalence and risk factors for lifetime suicide attempts in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56:617-26.
42. Lončar Č, Definis-Gojanović M, Dodig G, Jakovljević M, Franić T, Marčinko D i sur. War, mental disorder and suicide. *Coll Antropol.* 2004;1:377-84.
43. Janković J, Bremner S, Bogić M, Lecić-Toševski D, Ajduković D, Francisković T i sur. Trauma and suicidality in war affected communities. *Eur Psychiatry.* 2013;28:514-20.
44. Panagioti M, Gooding P, Tarrier N. Post-traumatic stress disorder and suicidal behavior: A narrative review. *Clin Psychol Rev.* 2009;29:471-82.
45. Robertson M, Humphreys L, Ray R. Psychological treatments for posttraumatic stress disorder: recommendations for the clinician based on a review of the literature. *J Psychiatr Pract.* 2004;10:106-8.
46. Ponniah K, Hollon SD. Empirically supported psychological treatments for adult acute stress disorder and posttraumatic stress disorder: a review. *Depress Anxiety.* 2009;26:1086-109.
47. Avrahami D. Visual art therapy's unique contribution in the treatment of post-traumatic stress disorders. *J Trauma Dissociation.* 2005;6:5-38.
48. Britvić D, Antičević V, Urlić I, Dodig G, Lapenda B, Kekez V i sur. Psychotherapeutic treatment program for posttraumatic stress disorder : prospective study of 70 war veterans. Group analysis. 2007;40:507-23.

49. Britvić D, Glučina D, Antičević V, Kekez V, Lapenda B, Đogaš V i sur. Long-term improvement in coping skills following multimodal treatment in war veterans with chronic PTSD. *Int J Group Psychother.* 2012;62:418-35.
50. Uzun S, Kozumplik O, Mimica N, Folnegović Šmalc V, Jakovljević M. Neurobiološka osnova posttraumatskog stresnog poremećaja. *Medix.* 2010;16:138-42.
51. Mimica N, Uzun S, Kozumplik O, Folnegović Šmalc V. Farmakoterapija posttraumatskog stresnog poremećaja. *Medix.* 2010;16:155-9.
52. Wang HR, Woo YS, Bahk WM. Atypical antipsychotics in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Clin Neuropharmacol.* 2013;36:216-22.
53. Lund BC, Abrams TE, Bernardy NC, Alexander B, Friedman MJ. Benzodiazepine prescribing variation and clinical uncertainty in treating posttraumatic stress disorder. *Psychiatr Serv.* 2013;64:21-7.
54. Yeh MS, Mari JJ, Costa MC, Andreoli SB, Bressan RA, Mello MF. A double-blind randomized controlled trial to study the efficacy of topiramate in a civilian sample of PTSD. *CNS Neurosci Ther.* 2011;17:305-10.
55. Panahi Y, Moghaddam BR, Sahebkar A, Nazari MA, Beiraghdar F, Karami G i sur. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on the efficacy and tolerability of sertraline in Iranian veterans with post-traumatic stress disorder. *Psychol Med.* 2011;41:2159-66.
56. Ravindran LN, Stein MB. LN, Stein MB. Pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder. *Curr Top Behav Neurosci.* 2010;2:505-25.
57. Cukor J, Olden M, Lee F, Difede J. Evidence-based treatments for PTSD, new directions, and special challenges. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1208:82-9.
58. Shad MU, Suris AM, North CS. Novel combination strategy to optimize treatment for PTSD. *Hum Psychopharmacol.* 2011;26:4-11.
59. Maccani MA, Delahanty DL, Nugent NR, Berkowitz SJ. Pharmacological secondary prevention of PTSD in youth: challenges and opportunities for advancement. *J Trauma Stress.* 2012;25:543-50.

60. Davidson JRT. Biological therapies for posttraumatic stress disorder: an overview. *J Clin Psychiatry*. 1997;58:29-32.
61. Kozarić-Kovačić D. Psychopharmacotherapy of posttraumatic stress disorder. *Croat Med J*. 2008;49:459-75.
62. Tol WA, Barbui C, Galappatti A, Silove D, Betancourt TS, Souza R i sur. Mental health and psychosocial support in humanitarian settings: linking practice and research. *Lancet*. 2011;378:1581-91.
63. Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol*. 2005;67:259-84.
64. Heim C, Newport DJ, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsall R i sur. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA*. 2000;284:592-7.
65. Raison CL, Miller AH. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry*. 2003;1554-65.
66. Meewisse ML, Reitsma JB, de Vries GJ, Gersons BP, Olf M. Cortisol and post-traumatic stress disorder in adults: systematic review and meta analysis. *Br J Psychiatry*. 2007;191:387-92.
67. Spivak B, Maayan R, Kotler M, Mester R, Gil-Ad I, Shtaf B i sur. Elevated circulatory level of GABA(A)-antagonistic neurosteroids in patients with combat-related post-traumatic stress disorder. *Psychol Med*. 2000;30:1227-31.
68. Schuld A, Mullington J, Friess E, Hermann DM, Galanos C, Holsboer F i sur. Changes in dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA-sulfate plasma levels during experimental endotoxemia in healthy volunteers. *Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:4624-9.
69. Yehuda R, Kahana B, Binder-Brynes K, Southwick SM, Mason JW, Giller EL. Low urinary cortisol excretion in Holocaust survivors with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1995;152:982-6.
70. de Kloet ER. About stress hormones and resilience to psychopathology. *Neuroendocrinol*. 2008;20:885-92.

71. Heim C, Nemeroff CB. Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *CNS Spectr.* 2009;14:13-23.
72. Yehuda R, Southwick SM, Krystal JH, Bremner D, Charney DS, Mason JW. Enhanced suppression of cortisol following dexamethasone administration in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry.* 1993;150:83-6.
73. Yehuda R, Boisoneau D, Lowy MT, Giller EL Jr. Dose-response changes in plasma cortisol and lymphocyte glucocorticoid receptors following dexamethasone administration in combat veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1995; 52:583-93.
74. Newport DJ, Heim C, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB. Pituitary-adrenal responses to standard and low-dose dexamethasone suppression tests in adult survivors of child abuse. *Biol Psychiatry.* 2004;55:10-20.
75. Gotovac K, Sabioncello A, Rabatić S, Berki T, Dekaris D. Flow cytometric determination of glucocorticoid receptor (GCR) expression in lymphocyte subpopulations: lower quantity of GCR in patients with post-traumatic stress disorder (PTSD). *Clin Exp Immunol.* 2003;131:335-9.
76. Gotovac K, Vidović A, Vukusić H, Krčmar T, Sabioncello A, Rabatić S i sur. Natural killer cell cytotoxicity and lymphocyte perforin expression in veterans with posttraumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010;34:597-604.
77. Ironson G, Cruess D, Kumar M. Immune and neuroendocrine alterations in post-traumatic stress disorder. U: Ader R, ur. *Psychoneuroimmunology.* 2. izd. Oxford, UK: ElsevierAcademic Press; 2007, str. 531-47.
78. Dennis PA, Ulmer CS, Calhoun PS, Sherwood A, Watkins LL, Dennis MF i sur. Behavioral health mediators of the link between posttraumatic stress disorder and dyslipidemia. *J Psychosom Res.* 2014;77:45-50.
79. Goodwin RD, Davidson JR. Self-reported diabetes and posttraumatic stress disorder among adults in the community. *Prev Med.* 2005;4:570-4.

80. Beckham JC, Feldman ME, Kirby AC, Hertzberg MA, Moore SD. Interpersonal violence and its correlates in Vietnam veterans with chronic posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychol.* 1997;53:859-69.
81. Boscarino JA, Chang J. Higher abnormal leukocyte and lymphocyte counts 20 years after exposure to severe stress: research and clinical implications. *Psychosom Med.* 1999;6:378-86.
82. Raison CL, Miller AH. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry.* 2003;160:1554-65.
83. Baker DG, Ekhtor NN, Kasckow JW, Hill KH, Zoumakis E, Dashevsky BA i sur. Plasma and cerebrospinal fluid interleukin-6 concentrations in posttraumatic stress disorder. *Neuroimmunomodulation.* 2001;8:203–23.
84. Maes M, Lin A, Delmiere L, van Gastel A, Kenis G, de Jongh R i sur. Elevated serum interleukin-6 (IL-6) and IL-6 receptor concentrations in posttraumatic stress disorder following accidental man-made traumatic events. *Biol Psych.* 1999;45:833–9.
85. Spivak B, Shohat B, Mester R i sur. Elevated levels of serum interleukin-1b in combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 1997;42:345–8.
86. Aurer A, Aurer-Kozelj J, Stavljenić-Rukavina A, Kalenić S, Ivić-Kardu M, Haban V. Inflammatory mediators in saliva of patients with rapidly progressive periodontitis during war stress induced incidence increase. *Coll Antropol.* 1999;23:117–24.
87. Cheryl M. Wong, Post-traumatic stress disorder: Advances in psychoneuroimmunology *Psychiatr Clin N Am.* 2002; 25:369–83.
88. Miller RJ, Sutherland AG, Hutchison JD, Alexander DA. C-reactive protein and interleukin 6 receptor in post-traumatic stress disorder: a pilot study. *Cytokine.* 2001;13:25-5.
89. Söndergaard HP, Hansson LO, Theorell T. The inflammatory markers C-reactive protein and serum amyloid A in refugees with and without posttraumatic stress disorder. *Clin Chim Acta.* 2004;342:93-8.
90. von Känel R, Hepp U, Kraemer B, Traber R, Keel M, Mica L, Schnyder U. Evidence for low-grade systemic proinflammatory activity in patients with posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res.* 2007;41:744-52.



91. Ray KK. Interleukin-1 revisited: further insights into its role in atherosclerosis and as a potential therapeutic target for treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1735-8.
92. Vidović A, Vilibić M, Sabioncello A, Gotovac K, Rabatić S, Folnegović-Šmalc V i sur. Circulating lymphocyte subsets, natural killer cell cytotoxicity, and components of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in Croatian war veterans with posttraumatic stress disorder: cross-sectional study. *Croat Med J.* 2007;48:198-206.
93. Heim C, Ehlert U, Hanker JP, Hellhammer DH. Abuse-related posttraumatic stress disorder and alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in women with chronic pelvic pain. *Psychosom Med.* 1998;60:309-18.
94. Dovhanj J, Delaš I, Paltauf F, Popović M. Molecular Stability of Brain Plasmalogens in a Fat Free Diet. *Food Technol. Biotechnol.* 2000; 38:187-92.
95. Delaš I, Popović M, Petrović T, Delaš F, Ivanković D. Changes in the Fatty Acid Composition of Brain and Liver Phospholipids from Rats Fed Fat-Free Diet. *Food Technol. Biotechnol.* 2008;46:278-83.
96. Calder PC, Cuthbertson D. Medal Lecture. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of n-3 polyunsaturated fatty acids. *Proc Nutr Soc.* 1996;55:737-74.
97. Bourre JM. Roles of unsaturated fatty acids (especially omega-3 fatty acids) in the brain at various ages and during ageing. *Nutr Health Aging.* 2004;8:163-74.
98. Ikemoto A, Kobayashi T, Watanabe S, Okuyama H. Membrane fatty acid modifications of PC12 cells by arachidonate or docosahexaenoate affect neurite outgrowth but not norepinephrine release. *Neurochem Res.* 1997;22:671-8.
99. Delaš I, Popović M, Delaš F. Changes in Tissue Fatty Acid Composition Due to a Fat Free Diet. *Food Technol. Biotechnol.* 1999;37:173-9.
100. Delaš I. Benefits and hazards of fat-free diets. *Trends in Food Science & Technology.* 2011;22:576-82.
101. Bourre JM, Durand G, Pascal G, Youyou A. Brain cell and tissue recovery in rats made deficient in n-3 fatty acids by alteration of dietary fat. *J Nutr.* 1989;119:15-22.

102. Simopoulos AP, Leaf A, Salem N Jr. Workshop statement on the essentiality of and recommended dietary intakes for Omega-6 and Omega-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2000;63:119-21.
103. Owen C, Rees AM, Parker G. The role of fatty acids in the development and treatment of mood disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2008;21:19-24.
104. Mitchell DC, Litman BJ. Effect of cholesterol on molecular order and dynamics in highly polyunsaturated phospholipid bilayers. *Biophys J*. 1998 ;75:896-908.
105. Litman BJ, Mitchell DC. A role for phospholipid polyunsaturation in modulating membrane protein function. *Lipids*. 1996 ;31:193-7.
106. Hibbeln JR, Salem N Jr. Dietary polyunsaturated fatty acids and depression: when cholesterol does not satisfy. *Am J Clin Nutr*. 1995;62:1-9.
107. Stoll AL, Locke CA, Marangell LB, Severus WE. Omega-3 fatty acids and bipolar disorder: a review. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1999;60:329-37.
108. Ikemoto A, Nitta A, Furukawa S, Ohishi M, Nakamura A, Fujii Y i sur. Dietary n-3 fatty acid deficiency decreases nerve growth factor content in rat hippocampus. *Neurosci Lett*. 2000;12;285:99-102.
109. Eaton SB, Eaton SB 3rd, Sinclair AJ, Cordain L. Dietary intake of long-chain polyunsaturated fatty acids during the paleolithic Mann NJ. *World Rev Nutr Diet*. 1998;83:12-23.
110. Sinclair AJ, O'Dea K, Dunstan G, Ireland PD, Niall M. Effects on plasma lipids and fatty acid composition of very low fat diets enriched with fish or kangaroo meat. *Lipids*. 1987;22:523-9.
111. Mandelsamen Perica M, Delaš I. Essential fatty acids and psychiatric disorders. *Nutr Clin Pract*. 2011;26:409-25.
112. Zoričić Z, Karlović D, Buljan D, Marusić S. Comorbid alcohol addiction increases aggression level in soldiers with combat-related post-traumatic stress disorder. *Nord J Psychiatry*. 2003;57:199-202.

113. Kozarić-Kovačić D, Hercigonja DK, Grubišić-Ilić M. Posttraumatic stress disorder and depression in soldiers with combat experiences. *Croat Med J.* 2001;42:165-70.
114. Karlović D, Buljan D, Martinac M, Marčinko D. Serum lipid concentrations in Croatian veterans with post-traumatic stress disorder, post-traumatic stress disorder comorbid with major depressive disorder, or major depressive disorder. *J Korean Med Sci.* 2004;19:431-6.
115. Davidson J. Drug therapy of post-traumatic stress disorder. *Br J Psychiatry.* 1992;160:309-14.
116. Solomon SD, Gerrity ET, Muff AM. Efficacy of treatments for posttraumatic stress disorder. An empirical review. *JAMA.* 1992;268:633-8.
117. Džubur Kulenović A, Kucukalić A, Malec D. Changes in plasma lipid concentrations and risk of coronary artery disease in army veterans suffering from chronic posttraumatic stress disorder. *Croat Med J.* 2008;49:506-14.
118. Karlović D, Martinac M, Buljan D, Zoričić Z. Relationship between serum lipid concentrations and posttraumatic stress disorder symptoms in soldiers with combat experiences. *Acta Med Okayama.* 2004;58:23-7.
119. Solter V, Thaller V, Karlović D, Crnković D. Elevated serum lipids in veterans with combat-related chronic posttraumatic stress disorder. *Croat Med J.* 2002;43:685-9.
120. Bech P, Cialdella P, Haugh MC, Birkett MA, Hours A, Boissel JP, Tollefson GD. Meta-analysis of randomised controlled trials of fluoxetine v. placebo and tricyclic antidepressants in the short-term treatment of major depression. *Br J Psychiatry.* 2000;176:421-8.
121. Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord.* 2000;58:19-36.
122. Maes M, Smith RS. Fatty acids, cytokines, and major depression. *Biol Psychiatry.* 1998;435:313-4.
123. Ferrucci L, Cherubini A, Bandinelli S, Bartali B, Corsi A, Lauretani F *et al.* Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:439-46.

124. Colangelo LA, He K, Whooley MA, Daviglius ML, Liu K. Higher dietary intake of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids is inversely associated with depressive symptoms in women. *Nutrition*. 2009;25:1011-9.
125. Frasure-Smith N, Lespérance F, Julien P. Major depression is associated with lower omega-3 fatty acid levels in patients with recent acute coronary syndromes. *Biol Psychiatry*. 2004;155:891-6.
126. Su KP, Huang SY, Chiu CC, Shen WW. Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2003;13:267-71.
127. Sublette ME, Hibbeln JR, Galfalvy H, Oquendo MA, Mann JJ. Omega-3 polyunsaturated essential fatty acids status as a predictor of future suicide risk. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1100-2.
128. Hallahan B, Hibbeln JR, Davis JM, Garland MR. Omega-3 fatty acid supplementation in patients with recurrent self-harm. Single-centre double-blind randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2007;190:118-22.
129. Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:146-54.
130. Hallahan B, Garland MR. Essential fatty acids and mental health. *Br J Psychiatry*. 2005;186:275-7.
131. Raeder MB, Steen VM, Vollset SE, Bjelland I. Associations between cod liver oil use and symptoms of depression: the Hordaland Health Study. *J Affect Disord*. 2007;101:245-9.
132. Carney RM, Freedland KE, Rubin EH, Rich MW, Steinmeyer BC, Harris WS. Omega-3 augmentation of sertraline in treatment of depression in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2009;302:1651-7.
133. Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 2002;159:477-9.

134. Peet M, Horrobin DF. A dosage-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:913-9.
135. Lin PY, Su KP. A meta-analytic review of double-blind, placebo-controlled trials of antidepressant efficacy of omega-3 fatty acids. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:1056-61.
136. Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, Davis JM, Mischoulon D, Peet M i sur. Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:1954-67.
137. Ross BM, Seguin J, Sieswerda LE. Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: which disorder and which fatty acid? *Lipids Health Dis*. 2007;18:6-21.
138. Matsuoka Y, Nishi D, Yonemoto N, Hamazaki K, Hashimoto K, Hamazaki T. Omega-3 fatty acids for secondary prevention of posttraumatic stress disorder after accidental injury: An open-label pilot study. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30:217-9.
139. Matsuoka Y, Nishi D, Nakajima S, Yonemoto N, Hashimoto K, Noguchi H i sur. The Tachikawa cohort of motor vehicle accident study investigating psychological distress: design, methods and cohort profiles. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2009;44:333-40.
140. Maes M, Christophe A, Delanghe J, Altamura C, Neels H, Meltzer HY. Lowered omega-3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients. *Psychiatry Res*. 1999;85:275-91.
141. Féart C, Peuchant E, Letenneur L, Samieri C, Montagnier D, Fourrier-Reglat A i sur. Plasma eicosapentaenoic acid is inversely associated with severity of depressive symptomatology in the elderly: data from the Bordeaux sample of the Three-City Study. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:1156-62.
142. Marshall RD, Beebe KL, Oldham M, Zaninelli R. Efficacy and safety of paroxetine treatment for chronic PTSD: a fixed-dose, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1982-8.
143. Suominen-Taipale AL, Turunen AW, Partonen T, Kaprio J, Männistö S, Montonen J i sur. Fish consumption and polyunsaturated fatty acids in relation to psychological distress. *Int J Epidemiol*. 2010;39:494-503.

144. Senta A, Pucarín-Cvetković J, Doko Jelinić J. Kvantitativni modeli namirnica i obroka Medicinska naklada, Zagreb, Hrvatska, 2004.
145. Sayer NA, Spont M, Nelson DB, Clothier B, Murdoch M. Changes in psychiatric status and service use associated with continued compensation seeking after claim determinations for posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress*. 2008;21:40-8.
146. Fontana A, Rosenheck R. Treatment-seeking veterans of Iraq and Afghanistan: comparison with veterans of previous wars. *J Nerv Ment Dis*. 2008;196:513-21.
147. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E i sur. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59:22-33.
148. Blake DD, Weathers FW, Nagy LM, Kaloupek DG, Gusman FD, Charney DS i sur. The development of a Clinician-Administered PTSD Scale. *J Trauma Stress*. 1995;8:75-90.
149. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
150. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32:50-5.
151. Nishi D, Koido Y, Nakaya N, Sone T, Noguchi H, Hamazaki K i sur. Fish oil for attenuating posttraumatic stress symptoms among rescue workers after the great east Japan earthquake: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom*. 2012;81:315-7.
152. Jakovljević M. The placebo-nocebo response in patients with depression: do we need to reconsider our treatment approach and clinical trial designs? *Psychiatr Danub*. 2014;26:92-5.
153. Pudell C, Vicente BA, Delattre AM, Carabelli B, Mori MA, Suchecki D i sur. Fish oil improves anxiety-like, depressive-like and cognitive behaviors in olfactory bulbectomised rats. *Eur J Neurosci*. 2014;39:266-74.
154. Bloch MH, Hannestad J. Omega-3 fatty acids for the treatment of depression: systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2012;17:1272-82.
155. Davidson J. Drug therapy of post-traumatic stress disorder. *Br J Psychiatry*. 1992;160:309-14.

156. Ressler KJ, Mayberg HS. Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic. *Nat Neurosci.* 2007;10:1116–24.
157. Kitamura T, Saitoh Y, Takashima N, Murayama A, Niibori Y, Ageta H i sur. Adult neurogenesis modulates the hippocampus-dependent period of associative fear memory. *Cell.* 2009;139:814-27.
158. Beltz BS, Tlusty MF, Benton JL, Sandeman DC. Omega-3 fatty acids upregulate adult neurogenesis. *Neurosci Lett.* 2007;415:154-8.
159. Calderon F, Kim HY. Docosahexaenoic acid promotes neurite growth in hippocampal neurons. *J Neurochem.* 2004;90:979-88.
160. Kawakita E, Hashimoto M, Shido O. Docosahexaenoic acid promotes neurogenesis in vitro and in vivo. *Neuroscience.* 2006;139:991-7.
161. Yehuda R. Advances in understanding neuroendocrine alterations in PTSD and their therapeutic implications. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1071:137-66.
162. Bremner JD, Elzinga B, Schmahl C, Vermetten E. Structural and functional plasticity of the human brain in posttraumatic stress disorder. *Prog Brain Res.* 2008;167:171-86.
163. De Quervain DJ, Margraf J. Glucocorticoids for the treatment of post-traumatic stress disorder and phobias: A novel therapeutic approach. *Eur J Pharmacol.* 2008;583:365-71.
164. Jakovljević M. The placebo-nocebo response: controversies and challenges from clinical and research perspective. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24:333-41.
165. McNamara RK, Strimpfel J, Jandacek R, Rider T, Tso P, Welge JA i sur. Detection and Treatment of Long-Chain Omega-3 Fatty Acid Deficiency in Adolescents with SSRI-Resistant Major Depressive Disorder. *PharmaNutrition.* 2014;2:38-46.
166. Kalinić D, Borovac Štefanović L, Jerončić A, Mimica N, Dodig G, Delaš I. Eicosapentaenoic acid in serum lipids could be inversely correlated with severity of clinical symptomatology in Croatian war veterans with posttraumatic stress disorder. *Croat Med J.* 2014;55:27-37.
167. Suominen-Taipale AL, Turunen AW, Partonen T, Kaprio J, Männistö S, Montonen J i sur. Fish consumption and polyunsaturated fatty acids in relation to psychological distress. *Int J Epidemiol.* 2010;39:494-503.

168. Persons JE, Robinson JG, Ammann EM, Coryell WH, Espeland MA, Harris WS i sur. Omega-3 fatty acid biomarkers and subsequent depressive symptoms. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014;29:747-57.
169. Green P, Hermesh H, Monselise A, Marom S, Presburger G, Weizman A. Red cell membrane omega-3 fatty acids are decreased in nondepressed patients with social anxiety disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;16:107-13.
170. Bornstein SR, Rutkowski H. The adrenal hormone metabolism in the immune/inflammatory reaction. *Endocr Res*. 2002;28:719-28.
171. Miller GE, Stetler CA, Carney RM, Freedland KE, Banks WA. Clinical depression and inflammatory risk markers for coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2002;90:1279–83
172. Logan AC. Neurobehavioral aspects of omega-3 fatty acids: possible mechanisms and therapeutic value in major depression. *Altern Med Rev*. 2003;8:410–25.
173. Aromaa A, Koskinen S (ured.) Health and functional capacity in Finland. Baseline results of the Health 2000 Health Examination Survey. Helsinki: Hakapaino Oy; 2004.
174. Maes M, Mihaylova I, Kubera M, Bosmans E. Why fish oils may not always be adequate treatments for depression or other inflammatory illnesses: docosahexaenoic acid, an omega-3 polyunsaturated fatty acid, induces a Th-1-like immune response. *Neuro Endocrinol Lett*. 2007;28:875–80.
175. Yin J, Levanon D, Chen JDZ. Inhibitory effects of stress on postprandial gastric myoelectrical activity and vagal tone in healthy subjects. *Neurogastroenterol Motil*. 2004;16:737–44.
176. Markovitz S, Friedman MA, Arent SM. Understanding the relation between obesity and depression: causal mechanisms and implications for treatment. *Clin Psychol Sci Pract*. 2008;15:1-20.
177. von Känel R, Hepp U, Kraemer B, Traber R, Keel M, Mica L i sur. Evidence for low-grade systemic proinflammatory activity in patients with posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res*. 2007;41:744-52.
178. Kawamura N, Kim Y, Asukai N. Suppression of cellular immunity in men with a past history of posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 2001;158:484-6.



179. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med.* 1998;338:171-9.
180. Khajehnasiri F, Mortazavi SB, Allameh A, Akhondzadeh S. Effect of omega-3 and ascorbic acid on inflammation markers in depressed shift workers in Shahid Tondgoyan Oil Refinery, Iran: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Clin Biochem Nutr.* 2013;53:36-40.
181. Shahbakhti H, Watson RE, Azurdia RM, Ferreira CZ, Garmyn M, Rhodes LE. Influence of eicosapentaenoic acid, an omega-3 fatty acid, on ultraviolet-B generation of prostaglandin-E2 and proinflammatory cytokines interleukin-1 $\beta$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-6 and interleukin-8 in human skin *invivo*. *Photochem Photobiol.* 2004;80: 231–5.
182. Mori TA, Woodman RJ, Burke V, Puddey IB, Croft KD, Beilin LJ. Effect of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on oxidative stress and inflammatory markers in treated-hypertensive type 2 diabetic subjects. *Free Radic Biol Med.* 2003;35:772-81.

## 11. ŽIVOTOPIS

Dubravka Kalinić, dr. med.

Datum i mjesto rođenja: 12. prosinca 1979., Split Hrvatska

Zaposlenje: znanstveni novak na projektu Ministarstva znanosti, „ Bipolarni afektivni poremećaj, shizoafektivni poremećaj, shizofrenija: različite bolesti ili kontinuum“, pod šifrom 108-1081870-2418.

Specijalizant psihijatrije Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, s radilištem u Klinici za psihijatriju Vrapče.

Adresa: Bolnička cesta 32, 10 090 Zagreb

E- mail: dubravka.kalinic@gmail.com

### Edukacija:

1994-1998: 3. Prirodoslovno-matematička gimnazija u Splitu

1998-2004: Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

2004-2005: Obavezni liječnički staž

2010-dalje: Specijalizacija iz područja psihijatrije

### Akademski stupnjevi:

2004: Diplomirala na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu

2005: Poslijediplomski znanstveni doktorski studij Temeljne i kliničke medicinske znanosti, smjer Klinička medicina na Medicinskom fakultetu Sveučilište u Splitu. Odslušala i položila sve ispite navedenog znanstvenog poslijediplomskog studija.

### Radno iskustvo:

- 2006: Zaposlena kao liječnik primarne zdravstvene zaštite u Domu zdravlja Vela Luka „dr. Ante Franulović“, Domu zdravlja Split i Ustanovi za hitnu Medicinsku pomoć u Splitu
- 2006-2008: Zaposlenik Psihijatrijske bolnice Vrapče, u suradničkom zvanju asistenta na znanstveno istraživačkom projektu „Funkcionalne psihoze kao nozološki entitet“ (šifra projekta 0123004), voditeljica projekta prof. dr. sc. Vera Folnegović Šmalc
- 2007- nadalje: Sudjelovala u provođenju više kliničkih istraživanja lijekova (kao koistraživač i koordinator istraživanja)
- 2008-nadalje: Zaposlenik Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, u zvanju znanstvenog novaka- asistenta na projektu „Bipolarni afektivni poremećaj, shizoafektivni poremećaj, shizofrenija: različite bolesti ili kontinuum“ (šifra projekta 108-1081870-2418), voditeljica projekta: prof. dr. sc. Vera Folnegović Šmalc

### Istraživački projekti:

Suradnik na projektu: „Povezanost metabolizma lipida i pojavnosti PTSP-a, shizofrenije i sličnih bolesti“; (HAZU); voditeljica projekta : izv. prof. dr. sc. Ivančiva Delaš.

Suradnik na projektu: „Longitudinalno praćenje 1H-MRS promjena kao prediktora terapijskog odgovora, relapsa i povrata depresije“, (MZOS); voditelj projekta prof. dr. sc. Neven Henigsberg.

## 12. DODATCI

### Dodatak 1. Socio-demografski upitnik

1. Spol: M    Ž

2. Godina rođenja: \_\_\_\_\_

3. Visina: \_\_\_\_\_ cm; masa: \_\_\_\_\_ kg; ITM: \_\_\_\_\_

4. Školovanje:

- a) Nezavršena osnovna škola
- b) Osnovna škola
- c) Srednja škola
- d) Fakultet

5. Da li pušite?

- a) Ne, nikad nisam
- b) Prestao sam
- c) Da

6. Učestalost konzumacije ribu i druge namirnice iz mora?

- a) Manje od jednom tjedno
- b) Jednom tjedno
- c) Više puta tjedno

7. Učestalost konzumacije mlijeka i mliječnih proizvoda?

- a) Manje od jednom tjedno
- b) Nekoliko puta tjedno
- c) Više puta dnevno

8. Bavite li se sportom?

- a) Manje od jednom mjesečno
- b) Jednom mjesečno
- c) 2-3 puta tjedno
- d) Više od 3 puta tjedno

9. Koje ulje najčešće koristite?

- a) Suncokretovo
- b) Maslinovo
- c) Ostala

**10. Kako procjenjujete osobnu prehranu?**

- a) Vrlo dobra
- b) Dobra
- c) Umjerena
- d) Loša

**11. Koliko ukupno spavate tijekom noći?**

- a) Manje od 5 sati
- b) 6-8 sati
- c) Više od 8 sati

## Dodatak 2. Međunarodni neuropsihijatrijski intervju (MINI)

### MINI

	MODULI	VREMENSKI OKVIR	ZADOVOLJAVA KRITERIJE	DSM-IV	MKB-10
A	VELIKA DEPRESIVNA EPIZODA (VDE)	Sadašnja (2 tjedna)  Prošla		296.20-296.26 Jednokratna 296.30-296.36 Ponavljajuća	F32.x  F33.x
	VDE S MELANKOLIJSKIM ZNAČAJKAMA Opcija	Sadašnja (2 tjedna)		296.20-296.26 Jednokratna 296.30-296.36 Ponavljajuća	F32.x  F33.x
B	DISTIMIJA	Trenutna (zadnje 2 godine)		300.4	F34.1
C	SUICIDALNOST	Trenutna (prošli mjesec) Rizik: nizak, srednji, visok			
D	MANIČNA EPIZODA	Trenutna Prošla		296.00-296.06	F30.x-F31.9
	HIPOMANIČNA EPIZODA	Trenutna Prošla		296.80-296.89	F31.8- F31.9/F34.0
E	PANIČNI POREMEĆAJ	Trenutni (prošli mjesec) Cijeli život		300.01/300.21	F40.01-F41.0
F	AGORAFBIJA	Trenutna		300.22	F40.00
G	SOCIJALNA FOBIJA	Trenutna (prošli mjesec)		300.23	F40.1
H	OPSESIVNO- KOMPULZIVNI POREMEĆAJ	Trenutni (prošli mjesec)		300.3	F42.8
I	POSTTRAUMATSKI STRESNI POREMEĆAJ	Trenutni (prošli mjesec)		309.81	F43.1
J	OVISNOST O ALKOHOLU	prošlih 12 mjeseci		303.9	F10.2x
	ZLOUPOTREBA ALKOHOLA	prošlih 12 mjeseci		305.00	F10.1

	MODULI	VREMENSKI OKVIR	ZADOVOLJAVA KRITERIJE	DSM-IV	MKB-10
K	OVISNOST O PSIHOAKTIVNIM TVARIMA	prošlih 12 mjeseci		304.00-90/305.20-90	F11.1-F19.1
	ZLOUPOTREBA PSIHOAKTIVNIH TVARI	prošlih 12 mjeseci		304.00-90/305.20-90	F11.1-F19.1
L	PSIHOTIČNI POREMEĆAJ	Cijeli život  Trenutni		295.10-295.90/297.1  297.3/293.81/293.82/293.89/298.8/298.9	F20.xx-F29
	POREMEĆAJ RASPOLOŽENJA SA SIMPTOMIMA PSIHOZE	Trenutni		296.24	F32.3/F33.3
M	ANOREKSIIJA	Trenutna (prošla 3 mjeseca)		307.1	F50.0
N	BULIMIIJA	Trenutna (prošla 3 mjeseca)		307.51	F50.2
	ANOREKSIIJA; TIP MNOGO JELA/ČIŠĆENJE	Trenutna (prošla 3 mjeseca)		307.1	F50.0
O	ANKSIOZNI GENERALIZIRANI POREMEĆAJ	Trenutni (prošlih 6 mjeseci)		300.02	F41.1
P	ANTISOCIJALNI POREMEĆAJ LIČNOSTI	Cijeli život		301.7	F60.2

MINI-Međunarodni neuropsihijatrijski intervju. Hrvatska verzija 5.0.0. DSM-IV, siječanj 2000.

### Dodatak 3. Klinička skala za posttraumatski stresni događaj (CAPS)

Name: \_\_\_\_\_ ID#: \_\_\_\_\_ Interviewer: \_\_\_\_\_ Study: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

#### A. Traumatic event:

B. Reexperiencing symptoms	PAST WEEK			LIFETIME		
	Freq	Int	F+I	Freq	Int	F+I
1.) intrusive recollections						
2.) distressing dreams						
3.) acting or feeling as if event were recurring						
4.) psychological distress at exposure to cues						
5.) physiological reactivity on exposure to cues						
B subtotals						
Number of Criterion B symptoms (need 1)						

C. Avoidance and numbing symptoms	PAST WEEK			LIFETIME		
	Freq	Int	F+I	Freq	Int	F+I
6.) avoidance of thoughts or feelings						
7.) avoidance of activities, places, or people						
8.) inability to recall important aspect of trauma						
9.) diminished interest in activities						
10.) detachment or estrangement						
11.) restricted range of affect						
12.) sense of a foreshortened future						
C subtotals						
Number of Criterion C symptoms (need 3)						

D. Hyperarousal symptoms	PAST WEEK			LIFETIME		
	Freq	Int	F+I	Freq	Int	F+I
13.) difficulty falling or staying asleep						
14.) irritability or outbursts of anger						
15.) difficulty concentrating						
16.) hypervigilance						
17.) exaggerated startle response						
D subtotals						
Number of Criterion D symptoms (need 2)						



Total Freq, Int, and Severity (F+I)	PAST WEEK			LIFETIME		
	Freq	Int	F+I	Freq	Int	F+I
Sum of subtotals (B+C+D)						

E. Duration of disturbance	CURRENT		LIFE TIME	
19.) duration of disturbance at least one month	NO	YES	NO	YES

F. Significant distress or impairment in functioning	PAST WEEK		LIFETIME	
20.) subjective distress				
21.) impairment in social functioning				
22.) impairment in occupational functioning				
AT LEAST ONE $\geq 2$ ?	NO	YES	NO	YES

PTSD diagnosis	CURRENT		LIFETIME	
<b>PTSD PRESENT -ALL CRITERIA (A-F) MET?</b>	NO	YES	NO	YES
<b>Specify:</b> 18.) with delayed onset ( $\geq 6$ months delay)	NO	YES	NO	YES
19.) acute ( $< 3$ months) or chronic ( $\geq 3$ months)	acute	chronic	acute	chronic

Global ratings	PAST WEEK		LIFETIME	
23.) global validity				
24.) global severity				
25.) global improvement				

Associated features	PAST WEEK			LIFETIME		
	Freq	Int	F+I	Freq	Int	F+I
26.) guilt over acts of commission or omission						
27.) survivor guilt						
28.) reduction in awareness of surroundings						
29.) derealization						
30.) depersonalization						

#### **Dodatak 4. Hamiltonova skala za anksiozni poremećaj (HAM-A)**

**1. ANXIOUS MOOD:** Worries, anticipation of the worst, fearful anticipation, irritability.

- 0= Not present
- 1= Mild
- 2= Moderate
- 3= Severe
- 4= Very severe

**2. TENSION:** Feelings of tension, fatigability, startle response, moved to tears easily, trembling, feeling of restlessness, inability to relax.

- 0= Not present
- 1= Mild
- 2= Moderate
- 3= Severe
- 4= Very severe

**3. FEARS:** Of dark, of strangers, of being alone, of animals, of traffic, of crowds.

- 0= Not present
- 1= Mild
- 2= Moderate
- 3= Severe
- 4= Very severe

**4. INSOMNIA:** Difficulty in falling asleep, broken sleep, unsatisfying sleep and fatigue on waking, dreams, nightmares, night terrors.

- 0= Not present
- 1= Mild
- 2= Moderate
- 3= Severe
- 4= Very severe

**5. INTELLECTUAL (COGNITIVE):** Difficulty in concentration, poor memory.

- 0= Not present
- 1= Mild
- 2= Moderate
- 3= Severe
- 4= Very severe

**6. DEPRESSED MOOD:** Loss of interest, lack of pleasure in hobbies, depression, early waking, diurnal swing.

- 0= Not present
- 1= Mild
- 2= Moderate

- 3= Severe
- 4= Very severe

**7. SOMATIC (MUSCULAR):** Pains and aches, twitchings, stiffness, myoclonic jerks, grinding of teeth, unsteady voice, increased muscular tone.

- 0= Not present
- 1= Mild
- 2= Moderate
- 3= Severe
- 4= Very severe

**8. SOMATIC (SENSORY):** Tinnitus, blurring of vision, hot and cold flushes, feeling of weakness, pricking sensation.

- 0= Not present
- 1= Mild
- 2= Moderate
- 3= Severe
- 4= Very severe

**9. CARDIOVASCULAR SYMPTOMS:** Tachycardia, palpitations, pain in chest, throbbing of vessels, fainting feelings, missing beats.

- 0= Not present
- 1= Mild
- 2= Moderate
- 3= Severe
- 4= Very severe

**10. RESPIRATORY SYMPTOMS:** Pressure or constriction in chest, choking feelings, sighing, dyspnea.

- 0= Not present
- 1= Mild
- 2= Moderate
- 3= Severe
- 4= Very severe

**11. GASTROINTESTINAL SYMPTOMS:** Difficulty in swallowing, wind, abdominal pain, burning sensations, abdominal fullness, nausea, vomiting, borborygmi, looseness of bowels, loss of weight, constipation.

- 0= Not present
- 1= Mild
- 2= Moderate
- 3= Severe
- 4= Very severe

**12. GENITOURINARY SYMPTOMS:** Frequency of micturition, urgency of micturition, amenorrhoea, menorrhagia, development of frigidity, premature ejaculation, loss of libido, impotence.

- 0= Not present
- 1= Mild
- 2= Moderate
- 3= Severe
- 4= Very severe

**13. AUTONOMIC SYMPTOMS:** Dry mouth, flushing, pallor, tendency to sweat, giddiness, tension headache, raising of hair.

- 0= Not present
- 1= Mild
- 2= Moderate
- 3= Severe
- 4= Very severe

**14. BEHAVIOUR AT INTERVIEW:** Fidgeting, restlessness or pacing, tremor of hands, furrowed brow, strained face, sighing or rapid respiration, facial pallor, swallowing, belching, brisk tendon jerks, dilated pupils, exophthalmos.

- 0= Not present
- 1= Mild
- 2= Moderate
- 3= Severe
- 4= Very severe

**Total score:** \_\_\_\_\_

## **Dodatak 5. Hamiltonova skala za depresivni poremećaj (HAM-D-17)**

### **1. DEPRESSED MOOD** (sadness, hopeless, helpless, worthless)

- 0  Absent.
- 1  These feeling states indicated only on questioning.
- 2  These feeling states spontaneously reported verbally.
- 3  Communicates feeling states non-verbally, i.e. through facial expression, posture, voice and tendency to weep.
- 4  Patient reports virtually only these feeling states in his/her spontaneous verbal and non-verbal communication.

### **2. FEELINGS OF GUILT**

- 0  Absent.
- 1  Self reproach, feels he/she has let people down.
- 2  Ideas of guilt or rumination over past errors or sinful deeds.
- 3  Present illness is a punishment. Delusions of guilt.
- 4  Hears accusatory or denunciatory voices and/or experiences threatening visual hallucinations.

### **3. SUICIDE**

- 0  Absent.
- 1  Feels life is not worth living.
- 2  Wishes he/she were dead or any thoughts of possible death to self.
- 3  Ideas or gestures of suicide.
- 4  Attempts at suicide (any serious attempt rate 4).

### **4 INSOMNIA: EARLY IN THE NIGHT**

- 0  No difficulty falling asleep.
- 1  Complains of occasional difficulty falling asleep, i.e. more than 1/2 hour.
- 2  Complains of nightly difficulty falling asleep.

### **5. INSOMNIA: MIDDLE OF THE NIGHT**

- 0  No difficulty.
- 1  Patient complains of being restless and disturbed during the night.
- 2  Waking during the night – any getting of bed rates (except for purposes of voiding).

### **6 INSOMNIA: EARLY HOURS OF THE MORNING**

- 0  No difficulty.
- 1  Waking in early hours of the morning but goes back to sleep.
- 2  Unable to fall asleep again if he/she gets out of bed

## 7. WORK AND ACTIVITIES

- 0  No difficulty.
- 1  Thoughts and feelings of incapacity, fatigue or weakness related to activities, work or hobbies.
- 2  Loss of interest in activity, hobbies or work – either directly reported by the patient or indirect in listlessness, indecision and vacillation (feels he/she has to push self to work or activities).
- 3  Decrease in actual time spent in activities or decrease in productivity. Rate 3 if the patient does not spend at least three hours a day in activities (job or hobbies) excluding routine chores.
- 4  Stopped working because of present illness. Rate 4 if patient engages in no activities except routine chores, or if patient fails to perform routine chores unassisted.

## 8. RETARDATION (slowness of thought and speech, impaired ability to concentrate, decreased motor activity)

- 0  Normal speech and thought.
- 1  Slight retardation during the interview.
- 2  Obvious retardation during the interview.
- 3  Interview difficult.
- 4  Complete stupor.

## 9. AGITATION

- 0  None.
- 1  Fidgetiness.
- 2  Playing with hands, hair, etc.
- 3  Moving about, can't sit still.
- 4  Hand wringing, nail biting, hair-pulling, biting of lips.

## 10. ANXIETY PSYCHIC

- 0  No difficulty.
- 1  Subjective tension and irritability.
- 2  Worrying about minor matters.
- 3  Apprehensive attitude apparent in face or speech.
- 4  Fears expressed without questioning.

## 11. ANXIETY SOMATIC (physiological concomitants of anxiety) such as: gastro-intestinal (dry mouth, wind, indigestion, diarrhea, cramps, belching), cardio-vascular (palpitations, headaches), respiratory (hyperventilation, sighing), urinary frequency, sweating.

- 0  Absent.
- 1  Mild.
- 2  Moderate.
- 3  Severe.
- 4  Incapacitating.

## 12. SOMATIC SYMPTOMS GASTR-INTESTINAL

- 0  None.
- 1  Loss of appetite but eating without staff encouragement. Heavy feelings in abdomen.
- 2  Difficulty eating without staff urging. Requests or requires laxatives or medication for bowels or medication for gastro-intestinal symptoms.

## 13. GENERAL SOMATIC SYMPTOMS

- 0  None.
- 1  Heaviness in limbs, back or head. Backaches, headaches, muscle aches. Loss of energy and fatigability.
- 2  Any clear-cut symptom rates 2.

## 14. GENITAL SYMPTOMS (symptoms such as loss of libido, menstrual disturbances)

- 0  Absent.
- 1  Mild.
- 2  Severe.

## 15. HYPOCHONDRIASIS

- 0  Not present.
- 1  Self-absorption (bodily).
- 2  Preoccupation with health.
- 3  Frequent complaints, requests for help, etc.
- 4  Hypochondriacal delusions.

## 16. LOSS OF WEIGHT (RATE EITHER a OR b)

- |  |  |
|--|--|
| a) According to the patient:   | b) According to weekly measurements:                                   |
| 0 <input type="checkbox"/> No weight loss.                                       | 0 <input type="checkbox"/> Less than 1 lb weight loss in week.         |
| 1 <input type="checkbox"/> Probable weight loss associated with present illness. | 1 <input type="checkbox"/> Greater than 1 lb weight loss with in week. |
| 2 <input type="checkbox"/> Definite (according to patient) weight loss.          | 2 <input type="checkbox"/> Greater than 2 lb weight loss in week.      |
| 3 <input type="checkbox"/> Not assessed.   | 3 <input type="checkbox"/> Not assessed.                               |

## 17. INSIGHT

- 0  Acknowledges being depressed and ill.
- 1  Acknowledges illness but attributes cause to bad food, climate, overwork, virus, need for rest, etc.
- 2  Denies being ill at all.

**Total score:**