

# Biopsihosocijalne odrednice peripartalne depresivnosti

---

Žutić, Maja

Doctoral thesis / Disertacija

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Humanities and Social Sciences / Sveučilište u Zagrebu, Filozofski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:131:208596>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-26**



Sveučilište u Zagrebu  
Filozofski fakultet  
University of Zagreb  
Faculty of Humanities  
and Social Sciences

Repository / Repozitorij:

[ODRAZ - open repository of the University of Zagreb  
Faculty of Humanities and Social Sciences](#)





Sveučilište u Zagrebu

Filozofski fakultet

Maja Žutić

# **BIOPSIHOSOCIJALNE ODREDNICE PERIPARTALNE DEPRESIVNOSTI**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2024.



Sveučilište u Zagrebu

Filozofski fakultet

Maja Žutić

# **BIOPSIHOSOCIJALNE ODREDNICE PERIPARTALNE DEPRESIVNOSTI**

DOKTORSKI RAD

Mentorica: izv. prof. dr. sc. Sandra Nakić Radoš

Zagreb, 2024.



University of Zagreb

Faculty of Humanities and Social Sciences

Maja Žutić

# **BIOPSYCHOSOCIAL DETERMINANTS OF PERIPARTUM DEPRESSIVENESS**

DOCTORAL THESIS

Supervisor: Assoc. Prof. Sandra Nakić Radoš, PhD

Zagreb, 2024

## Informacije o mentoru

Izv. prof. dr. sc. Sandra Nakić Radoš, univ. spec. clin. psych. izvanredna je profesorica na Sveučilišnom odjelu za psihologiju Hrvatskog katoličkog sveučilišta. Diplomirala je 2006. godine na Odjelu za psihologiju Sveučilišta u Zadru, a doktorirala 2011. na Odsjeku za psihologiju pri Filozofskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, na temu *Prediktori razvoja poslijeporođajne depresije*. Specijalistički studij iz kliničke psihologije završila je 2013. godine, također pri Filozofskom fakultetu u Zagrebu.

Zaposlila se kao asistentica 2007. na Odjelu za psihologiju Sveučilišta u Zadru, a 2008. godine kao znanstvena novakinja na Klinici za ženske bolesti i porodništvo u Kliničkom bolničkom centru „Sestre milosrdnice“. Od 2015. zaposlena je na Sveučilišnom odjelu za psihologiju Hrvatskog katoličkog sveučilišta. Nositeljica je više kolegija iz područja kliničke i zdravstvene psihologije te znanstvene metodologije, a u zvanje izvanredne profesorice izabrana je 2021. godine. Autorica je i koautorica šezdesetak znanstvenih radova i stotinjak konferencijskih priopćenja iz područja peripartalnog mentalnog zdravlja. Recenzirala je 80-ak znanstvenih radova za ugledne časopise. Ko-urednica je časopisa *Journal of Reproductive and Infant Psychology* te konzultativni urednik za časopis *Clinic and Health*. Voditeljica je trogodišnjeg projekta *MumHealth* koji financira Hrvatsko katoličko sveučilište; voditeljica je *Projekta razvoja karijera mladih istraživača* Hrvatske zaklade za znanost; glavni je istraživač za Hrvatsku u okviru projekta Horizon Europe *HappyMums* te je članica Upravnog odbora COST Akcije *TREASURE*. Godine 2014. osnovala je neprofitnu udrugu *Centar za reproduktivno mentalno zdravlje* čija je predsjednica. Položila je drugi stupanj kognitivno-bihevioralnih terapija te se tri mjeseca usavršavala na University of Sussex (Ujedinjeno Kraljevstvo) na temi posttraumatskog stresnog poremećaja nakon porođaja.

Znanstvena djelatnost prof. dr. sc. Nakić Radoš u području peripartalnog mentalnog zdravlja prepoznata je brojnim medijskim gostovanjima te pozvanim predavanjima. Dobitnica je nekoliko nagrada i stipendija. Članica je raznih domaćih i međunarodnih društava, Hrvatske psihološke komore, Hrvatskog psihološkog društva, Society for Reproductive and Infant Psychology, European Association of Clinical Psychology and Psychological Treatment.

## **Zahvala**

Zahvaljujem svojim roditeljima, obitelji, prijateljima, kolegama i drugim posebnim ljudima na izuzetnoj podršci koju su mi pružili tijekom poslijediplomskog školovanja i izrade ove doktorske disertacije. Njihova podrška i vjera u mene neizmjenjivo su mi značile na ovom izazovnom, dragocjenom i nadasve poučnom znanstvenom i akademskom putovanju.

Zahvaljujem svojoj dragoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Sandri Nakić Radoš, univ. spec. clin. psych., kao i voditeljici projekta, prof. dr. sc. Jasminki Štefulj, na ukazanom povjerenju, suradljivosti, stručnom vodstvu i korisnim savjetima koji su bili ključni za razvoj ovog dokorskog istraživanja, ali i mene kao znanstvenice. Posebno veliko hvala dr. sc. Marini Horvatiček na prijateljstvu, podršci i nesebičnoj pomoći tijekom regrutacije sudionica i rada na projektu. Zahvaljujem i zdravstvenom osoblju KBC-a Zagreb, kao i svim marljivim kolegama i prijateljima s Instituta Ruđer Bošković na pomoći prilikom prikupljanja i analiziranja bioloških uzoraka. Iskreno zahvaljujem kolegama i dragim prijateljima s Hrvatskog katoličkog sveučilišta na neprocjenjivoj podršci, pomoći, ohrabrenju i zajedništvu, što me osnažilo kroz sve izazove i učinilo ovo putovanje ne samo uspješnim, nego i ugodnim.

Želim izraziti duboku zahvalnost i svim trudnicama koje su velikodušno darovale svoje vrijeme, ali i biološke uzorke u znanstvene svrhe. Njihova suradnja bila je od presudne važnosti za razumijevanje složene teme peripartalnog mentalnog zdravlja. Nadam se da će rezultati ove disertacije pomoći pri unaprjeđenju istraživačke i kliničke peripartalne prakse u Republici Hrvatskoj.

## SAŽETAK

Peripartalna depresija (PD) je epizoda depresije u trudnoći ili do godine dana nakon porođaja te je, s učestalošću od oko 19%, među najčešćim peripartalnim psihičkim problemima. Radi se o složenom poremećaju oblikovanom biološkim i psihosocijalnim rizičnim čimbenicima koji se povezuje s neželjenim ishodima po zdravlje majki i djece te obiteljsku dinamiku. Istraživanja depresije u općoj populaciji istaknula su ulogu serotonina (5-HT), neurotransmitera uključenog u regulaciju raspoloženja i različitih fizioloških funkcija. Međutim, etiologija PD-a uvelike je nepoznata, a uloga serotoninskog sustava, posebice epigenetskih čimbenika poput metilacije gena za serotoninski prijenosnik (*SLC6A4*), osobito je slabo istražena. Stoga je cilj istraživanja bio ispitati: 1) *biološke čimbenike* (koncentraciju 5-HT u punoj krvi, polimorfizam i metilaciju *SLC6A4*) i *psihosocijalne čimbenike* (stres, anksioznost i socijalnu podršku), te 2) međuodnos bioloških čimbenika i stresa u predviđanju depresivnosti u trudnoći i nakon porođaja.

U longitudinalno istraživanje uključene su 202 trudnice na Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb koje su prije planiranog carskog reza ispunile upitnike te im je izvađena krv za biološke analize. Ponovno su ispunile online upitnike oko tri mjeseca nakon porođaja. Rezultati su pokazali da koncentracija 5-HT, polimorfizam 5-HTTLPR/rs25531 i metilacija *SLC6A4* nisu objašnjavali depresivnost u trudnoći ni nakon porođaja. Od psihosocijalnih varijabli iz trudnoće, viši doživljaj stresa i anksioznost specifična za trudnoću objašnjavali su depresivnost u trudnoći, a depresivnost u trudnoći te viši stres i niža podrška prijatelja i partnera izmjereni poslije porođaja, objašnjavali su depresivnost nakon porođaja. Od biopsihosocijalnih čimbenika iz trudnoće, jedino je depresivnost predviđala kasniju depresivnost nakon porođaja. Pronađena je i značajna interakcija polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531 i stresa u predviđanju depresivnosti. Veći broj stresora u drugom tromjesečju bio je povezan s depresivnošću u trudnoći i nakon porođaja, dok je viši doživljaj stresa krajem trudnoće bio povezan s depresivnošću u trudnoći, a te su povezanosti ovisile o genotipu polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531.

Rezultati ističu ulogu psihosocijalnih čimbenika, ponajprije doživljaja stresa, ali i anksioznosti te socijalne podrške u podlozi PD-a. Utvrđena je interakcija gena i okoline, točnije polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531 i stresa u moduliranju simptoma PD-a, što pruža podršku biopsihosocijalnom modelu bolesti i zdravlja. Nalazi proširuju razumijevanje etiologije PD-a te pružaju vrijedne spoznaje i poticaj za biopsihosocijalni istraživački i klinički pristup PD-u, s ciljem poboljšanja prevencije, prepoznavanja i tretmana ovog učestalog i ozbiljnog poremećaja.

**Ključne riječi:** peripartalna depresija, biopsihosocijalni model, stres, serotonin, gen za serotoninski prijenosnik, polimorfizam 5-HTTLPR/rs25531, metilacija, genetika, epigenetika

## ABSTRACT

**Introduction:** Peripartum depression (PPD) is an episode of depression occurring during pregnancy or up to one year postpartum. Affecting around 19% of women, it is among the most common psychological problems during the peripartum period. PPD is a complex disorder shaped by various biological and psychosocial risk factors, and it is associated with numerous adverse outcomes for mothers, children, and overall family functioning. Studies of the biological underpinnings of depression in the general population have highlighted the role of serotonin, a neurotransmitter involved in regulating mood and numerous physiological functions. A novel and promising area of depression research is the field of epigenetics, particularly studies of DNA methylation – a potentially reversible and heritable epigenetic modification of DNA that regulates gene expression and is influenced by various environmental factors. Aberrant methylation patterns are associated with different illnesses, including depression. Epigenetic studies could potentially delineate the underlying biological mechanisms of diseases and improve diagnosis and personalised treatment. However, epigenetic mechanisms, such as the methylation of the serotonin transporter gene (*SLC6A4*), have been very scarcely explored in relation to PPD. Additionally, studies on the genetic basis of PPD, such as those examining the serotonin-transporter-linked polymorphic region (5-HTTLPR) and its rs25531 variant, are both rare and inconclusive. Furthermore, comprehensive models of PPD that integrate both biological and psychosocial risk factors and their interrelations are lacking. As a result, the aetiology of PPD remains largely unknown, with the role of the serotonin system particularly unclear.

**Objectives:** To address the prominent knowledge gaps in the literature, the objective of this study was: 1) to examine the *biological factors* (whole blood serotonin concentration, polymorphism and methylation of the *SLC6A4* gene) and *psychosocial factors* (stress – quantity of stressors per each trimester and perceived stress, anxiety – general and pregnancy-specific anxiety, and social support – from family, friends, and partner) in predicting depression during pregnancy and postpartum; and 2) to examine the interrelationship between (epi)genetic factors and stress for depression during pregnancy and postpartum, as the a) moderation of the 5-HTTLPR/rs25531 polymorphism, and b) mediation of the *SLC6A4* methylation, of the relationship between stress and PPD.

**Methods:** A longitudinal two-wave study was conducted on 202 pregnant women recruited a few days before a planned cesarean section at the University Hospital Centre Zagreb. Blood



samples were collected, and participants completed questionnaires containing general demographic questions and psychosocial instruments. The questionnaires comprised the General Data Questionnaire, the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS), Depression, Anxiety and Stress Scales (subscales Anxiety and Stress) (DASS-21), Pregnancy Concerns Scale (PCS), Social Readjustment Rating Scale (SRRS) for each trimester, Social Support Appraisals Scale (subscales Family and Friends) (SS-A), and Perceived Support from Partner Scale (PSPS). In addition, demographic, anthropometric, and clinical information were extracted from medical records. Women with multiple pregnancies, diagnoses of type I or II diabetes, fetal anomalies, and preterm delivery were excluded. The second measurement was around three months postpartum via online questionnaires that included all the previous psychosocial questionnaires except the SRRS and PCS. Serotonin concentration was expressed as mass per whole blood volume (ng/mL), as well as mass per platelet count (ng/10<sup>9</sup> platelets) and platelet volume (ng/μL). Genotypes of the triallelic 5-HTTLPR/rs25531 polymorphism were categorised into low-expressing (S and L<sub>G</sub> allele carriers, i.e., genotypes S/S, S/L<sub>A</sub>, S/L<sub>G</sub>, L<sub>G</sub>/L<sub>A</sub>, L<sub>G</sub>/L<sub>G</sub>) and high-expressing (homozygous L<sub>A</sub>/L<sub>A</sub> genotype) groups. All analyses were performed with biallelic 5-HTTLPR and triallelic 5-HTTLPR/rs25531 separately. DNA methylation of the *SLC6A4* was expressed as the average methylation level across 15 CpG loci.

**Results:** The results showed that blood serotonin levels, genetic polymorphism, and methylation of the *SLC6A4* were not associated with depression symptoms in late pregnancy or postpartum. Among psychosocial factors measured in pregnancy, higher perceived stress and pregnancy-specific anxiety were significantly associated with antenatal depression symptoms, while higher depression symptoms in pregnancy, higher perceived stress and lower support from friends and partner in postpartum period significantly explained postpartum depression symptoms. Among the biopsychosocial factors measured in pregnancy, only antenatal depression symptoms predicted postpartum depression symptoms.

Additionally, a significant interaction between the 5-HTTLPR /rs25531 polymorphism and stress was found in predicting PPD at both time points. Specifically, higher number of stressors in the second trimester was associated with elevated depression symptoms both during pregnancy and postpartum, with this effect being more pronounced in L<sub>A</sub>/L<sub>A</sub> genotype carriers compared to S and L<sub>G</sub> allele carriers. Conversely, higher perceived stress in pregnancy was associated with higher antenatal depression symptoms, with a more pronounced effect observed among S and L<sub>G</sub> allele carriers compared to L<sub>A</sub>/L<sub>A</sub> genotype carriers. No mediating role of

*SLC6A4* methylation in the relationship between antenatal stress and postpartum depression symptoms was observed.

**Conclusion:** The findings underscore the complex and multifaceted nature of PPD, which is shaped by distinct risk factors in late pregnancy and postpartum. Psychosocial adversity, particularly higher stress and pregnancy-specific anxiety were related to antenatal depression symptoms, while antenatal depression, higher perceived stress and lower support from partner and friends in the postpartum were related to postpartum depression symptoms. Stress had a central role in PPD, demonstrating a consistent direct association and an interaction with 5-HTTLPR/rs25531 genetic polymorphism. This genetic variability modulated depressogenic response to stress, supporting the gene-environment interaction hypothesis and the fundamental postulates of the biopsychosocial model of illness and health.

The results highlight the intricate interplay between biological and psychosocial factors, thereby reinforcing the need for adopting a biopsychosocial approach to PPD in future research and clinical practice. Comprehensive and timely assessments of PPD across the peripartum period can foster targeted prevention, early recognition, and personalised treatment to mitigate the substantial burden of this prevalent and severe disorder.

**Keywords:** peripartum depression, biopsychosocial model, stress, serotonin, serotonin transporter gene, 5-HTTLPR/ rs25531 polymorphism, DNA methylation, genetics, epigenetics

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1. Peripartalna depresija (PD).....	1
1.1.1. Definicija i karakteristike.....	1
1.1.2. Učestalost PD-a.....	4
1.1.3. Diferencijalna dijagnostika .....	6
1.1.4. Prepreke dijagnostici i traženju pomoći.....	7
1.1.5. Posljedice PD-a .....	9
1.1.5.1. Suicidalnost majki .....	9
1.1.5.2. Opstetrički i zdravstveni ishodi.....	10
1.1.5.3. Povezivanje majke s dojenčecom .....	10
1.1.5.4. Razvoj i zdravlje djeteta .....	11
1.1.5.5. Mentalno zdravlje partnera i obiteljsko funkcioniranje .....	12
1.2. Biopsihosocijalni model bolesti i zdravlja u kontekstu PD-a.....	13
1.3. Rizični čimbenici PD-a.....	17
1.3.1. Biološki rizični čimbenici .....	17
1.3.1.1. Osjetljivost na hormonalne promjene .....	17
1.3.1.2. Metaboličko zdravlje i antropometrijske mjere .....	18
1.3.1.3. Disregulacija HPA osovine .....	19
1.3.1.4. Zdravstveni i opstetrički čimbenici .....	19
1.3.1.5. Genetski čimbenici .....	20
1.3.1.6. Serotonin .....	21
1.3.1.6.1. Koncentracija serotonina u krvi.....	24
1.3.1.6.2. Polimorfizam gena za serotoninski prijenosnik.....	25
1.3.1.6.3. Metilacija gena za serotoninski prijenosnik .....	27
1.3.2. Psihološki rizični čimbenici .....	31
1.3.2.1. Opća anksioznost i anksioznost specifična za trudnoću.....	32
1.3.2.2. Stres .....	33
1.3.3. Socijalni rizični čimbenici .....	34
1.3.3.1. Socijalna podrška i kvaliteta partnerske veze.....	35
1.3.3.2. Socioekonomski status .....	35
1.4. Model dijateza-stres .....	36
1.4.1. Istraživanja međuodnosa genetskih čimbenika i epigenetskih modifikacija sa stresom .....	37
1.4.2. Istraživanja na općoj populaciji .....	38
1.4.3. Istraživanja na peripartalnoj populaciji.....	39
1.5. Problematika istraživanja PD-a .....	40
<b>2. CILJ, PROBLEMI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA</b> .....	<b>44</b>
<b>3. METODA</b> .....	<b>46</b>
3.1. Sudionice .....	46
3.1.1. Provjera pristranosti uzorka .....	48
3.2. Mjerni instrumenti .....	49

3.2.1. Biokemijske i molekularno-biološke analize.....	49
3.2.1.1. Prikupljanje uzoraka krvi i izolacija genomske DNA.....	49
3.2.1.2. Određivanje koncentracije serotonina.....	49
3.2.1.3. Genotipizacija polimorfizama gena za serotoninski prijenosnik.....	50
3.2.1.4. Kvantifikacija metilacije gena za serotoninski prijenosnik.....	50
3.2.2. Psihosocijalne mjere.....	53
3.2.2.1. Edinburški upitnik poslijeporođajne depresivnosti (EPDS).....	53
3.2.2.2. Skala depresivnosti, anksioznosti i stresa (DASS-21).....	53
3.2.2.3. Ljestvica procjene socijalne prilagodbe (SRRS).....	54
3.2.2.4. Ljestvica zabrinutosti u trudnoći (LJZT).....	54
3.2.2.5. Ljestvica percipirane socijalne podrške (SS-A).....	55
3.2.2.6. Ljestvica percipirane podrške partnera (LJPPP).....	55
3.2.3. Upitnik općih podataka.....	56
3.2.4. Medicinska dokumentacija.....	56
3.3. Postupak.....	57
3.4. Statističke analize i obrada podataka.....	58
<b>4. REZULTATI.....</b>	<b>62</b>
4.1. Deskriptivne analize.....	62
4.1.1. Deskriptivne analize bioloških varijabli.....	62
4.1.2. Deskriptivne analize psihosocijalnih varijabli.....	62
4.2. Učestalost PD-a u trudnoći i poslije porođaja.....	64
4.3. Razlike bioloških varijabli s obzirom na povišenu depresivnost.....	65
4.4. Korelacijske analize.....	66
4.4.1. Korelacije sociodemografskih, opstetričkih i zdravstvenih varijabli s depresivnošću u trudnoći i nakon porođaja.....	66
4.4.2. Korelacije bioloških varijabli s depresivnošću u trudnoći i nakon porođaja.....	68
4.4.3. Korelacije psihosocijalnih varijabli s depresivnošću u trudnoći i nakon porođaja.....	70
4.5. Regresijske analize.....	71
4.5.1. Regresijska analiza uloge parametara serotoninskog sustava u objašnjavanju depresivnosti u trudnoći.....	71
4.5.2. Regresijska analiza uloge parametara serotoninskog sustava u objašnjavanju depresivnosti poslije porođaja.....	73
4.5.3. Regresijska analiza uloge psihosocijalnih varijabli iz trudnoće u objašnjavanju depresivnosti u trudnoći.....	74
4.5.4. Regresijska analiza uloge psihosocijalnih varijabli poslije porođaja u objašnjavanju depresivnosti poslije porođaja.....	76
4.5.5. Regresijska analiza bioloških i psihosocijalnih varijabli iz trudnoće u predviđanju depresivnosti poslije porođaja.....	77
4.6. Moderacijske analize.....	79
4.6.1. Analiza moderacijske uloge polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531 u odnosu između stresa i depresivnosti u trudnoći.....	79
4.6.2. Analiza moderacijske uloge polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531 u odnosu između stresa i depresivnosti poslije porođaja.....	84

4.7. Medijacijske analize .....	87
4.7.1. Analiza medijatorske uloge metilacije gena za serotoninski prijenosnik u odnosu između stresa u trudnoći i depresivnosti nakon porođaja .....	87
<b>5. RASPRAVA.....</b>	<b>89</b>
5.1. Učestalost PD-a .....	90
5.2. Biopsihosocijalne odrednice peripartalne depresivnosti .....	92
5.2.1. Indikatori funkcije serotoninskog sustava povezani s depresivnošću u trudnoći i poslije porođaja .....	92
5.2.1.1. Uloga serotoninskog sustava u PD .....	93
5.2.1.1.1. Koncentracija serotonina u krvi i PD .....	94
5.2.1.1.2. Polimorfizam gena za serotoninski prijenosnik i PD .....	100
5.2.1.1.3. Metilacija gena za serotoninski prijenosnik i PD .....	102
5.2.2. Psihosocijalni čimbenici povezani s depresivnošću u trudnoći i poslije porođaja .....	104
5.2.3. Biopsihosocijalni čimbenici iz trudnoće kao prediktori depresivnosti poslije porođaja.....	110
5.3. Međuodnos bioloških i psihosocijalnih čimbenika za peripartalnu depresivnost .....	113
5.3.1. Moderacijska uloga polimorfizma gena za serotoninski prijenosnik u odnosu između stresa i depresivnosti u trudnoći i poslije porođaja .....	113
5.3.2. Medijacijska uloga metilacije gena za serotoninski prijenosnik u odnosu između stresa u trudnoći i depresivnosti nakon porođaja .....	118
5.4. Prednosti istraživanja.....	120
5.5. Ograničenja istraživanja .....	123
5.6. Smjernice za buduća istraživanja .....	126
5.7. Implikacije istraživanja.....	130
5.7.1. Teorijske implikacije .....	130
5.7.2. Praktične implikacije .....	131
5.7.2.1. Edukacija stručnjaka .....	132
5.7.2.2. Psihoedukacija ciljne populacije .....	134
5.7.2.3. Preventivni programi.....	134
5.7.2.4. Probir i rano prepoznavanje PD-a .....	135
5.7.2.5. Tretman PD-a .....	138
5.7.2.6. Precizna medicina u kontekstu peripartalne depresije .....	141
<b>6. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>145</b>
6.1. Biopsihosocijalne odrednice peripartalne depresivnosti .....	145
6.2. Međuodnos bioloških i psihosocijalnih čimbenika za peripartalnu depresivnost .....	146
6.3. Zaključni osvrt.....	147
<b>7. POPIS LITERATURE.....</b>	<b>148</b>
<b>8. PRILOZI.....</b>	<b>188</b>
<b>9. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>222</b>
<b>10. POPIS OBJAVLJENIH RADOVA .....</b>	<b>223</b>

## **POPIS KRATICA, OZNAKA I POJMOVA**

5-HT – 5-hidroksitriptamin, serotonin

SSRI – selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina

*SLC6A4* – gen za serotoniniski prijenosnik

5-HTT / SERT / *SLC6A4* – serotoniniski prijenosnik

CpG mjesta (CpG dinukleotidi) –specifična mjesta u DNA gdje citozin (C) prethodi gvaninu (G) u linearnoj sekvenci DNA ("p" označava fosfatnu grupu koja povezuje dva nukleotida)

5-HTTLPR – polimorfizam dužine promotorske regije gena za serotoniniski prijenosnik

SNP – polimorfizam jedne nukleotidne baze ili polimorfizam pojedinačnog nukleotida

rs25531 – identifikator specifičnog polimorfizma jednog nukleotida u promotorskoj regiji gena za serotoniniski prijenosnik, prema bazi podataka dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>), pri Nacionalnom centru za biotehnoške informacije (NCBI)

PD – peripartalna depresija

## **1. UVOD**

Trudnoća i razdoblje nakon porođaja predstavljaju izazovno i dinamično razdoblje obilježeno iznimnim biološkim, psihološkim, socijalnim i raznim drugim promjenama. Pritom neke žene mogu doživjeti povišene razine depresivnosti, anksioznosti i drugih teškoća koje mogu dostići razinu psihijatrijskog poremećaja (Hahn-Holbrook i sur., 2018). Unazad nekoliko desetljeća, sve je više empirijskih dokaza opovrgnulo tradicionalno shvaćanje da je trudnoća zaštićen čimbenik mentalnog zdravlja, pokazujući da ono zapravo može biti osjetljivo razdoblje za pojavu raznih psihičkih problema (O'Hara i Wisner, 2014). Štoviše, u literaturi o peripartalnoj psihijatriji, uvriježen je podatak da svaka peta žena doživljava probleme mentalnog zdravlja u peripartalnom razdoblju (Fawcett i sur., 2019; Hahn-Holbrook i sur., 2018). Peripartalno razdoblje konvencionalno je definirano kao razdoblje koje obuhvaća cijelu trudnoću i sve do jedne godine nakon porođaja (Casanova Dias i sur., 2022). Među najčešćim problemima mentalnog zdravlja u trudnoći i poslije porođaja je peripartalna depresija (PD) (O'Hara i Wisner, 2014), složen poremećaj obilježen visokom učestalosti i ozbiljnim kratkoročnim i dugoročnim posljedicama po majku, dijete i cijeli obiteljski sustav (Slomian i sur., 2019). Radi navedenog, protekla su desetljeća obilježena intenzivnim istraživačkim naporima da se PD bolje istraži i razumije. Istraživanja su pokazala da velik broj bioloških i psihosocijalnih čimbenika, zasebno, ali i u zajedničkom međuodnosu, oblikuju rizik za PD (Guintivano i sur., 2018; Yim i sur., 2015; Yim i Dunkel-Schetter, 2019). Usprkos tome, etiologija PD-a i dalje velikim dijelom ostaje nepoznata, uvelike radi metodološke heterogenosti postojećih istraživanja, istraživačke pristranosti prema depresiji poslije porođaja (tzv. poslijeporođajnoj depresiji) u odnosu na depresiju u trudnoći i općenite nedostatne integracije sveobuhvatnog biopsihosocijalnog pristupa u istraživačkoj praksi.

### **1.1. Peripartalna depresija (PD)**

#### **1.1.1. Definicija i karakteristike**

Dugi niz godina u međunarodnim priručnicima za klasifikaciju bolesti, postojala je klasifikacija isključivo poslijeporođajne depresije, odnosno depresivne epizode koja se javlja nakon porođaja (Američka psihijatrijska udruga [APA], 1998; Svjetska zdravstvena organizacija [SZO], 1992), ali ne i za vrijeme trudnoće. Proizlazeći iz navedenog, u jeziku te kliničkoj i istraživačkoj praksi široko je prihvaćen termin "poslijeporođajna depresija". No,

slijedeći dokaze iz literature, peto izdanje Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje (DSM-5) 2013. godine proširilo je vremensku odrednicu poslijeporođajne depresije uključivši i razdoblje trudnoće, odnosno cjelokupno peripartalno razdoblje (APA 2013), što je također učinjeno 2019. u najnovijem izdanju Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema, 11 revizija (MKB-11) (SZO, 2019). Tako je depresija s peripartalnim početkom definirana kao epizoda depresije koja je započela u trudnoći ili unutar 4 tjedna prema DSM-5 (APA, 2013) ili 6 tjedana nakon porođaja prema MKB-11 (SZO, 2019). Pritom, simptomi uključuju iste one koji karakteriziraju depresivnu epizodu izvan peripartalnog razdoblja, odnosno onu koja se javlja u bilo kojem drugom razdoblju života. Drugim riječima, simptomi PD-a su depresivno raspoloženje, gubitak interesa i/ili užitka u aktivnostima u kojima je osoba prije uživala, promjene u apetitu (povećan ili smanjen apetit), promjene u obrascu spavanja (povećano ili smanjeno spavanje), gubitak energije i umor, smanjena sposobnost mišljenja i koncentracije, psihomotorna agitacija ili retardacija, osjećaj bezvrijednosti i suicidalnost (APA, 2013). Prema DSM-5, za postavljanje dijagnoze najmanje pet simptoma mora biti prisutno pri čemu jedan od njih treba obuhvaćati depresivno raspoloženje ili gubitak interesa ili zadovoljstva uz četiri dodatna simptoma koji traju najmanje dva tjedna gotovo svaki dan.

Proširenje vremenske odrednice i na razdoblje trudnoće podupiru brojna istraživanja koja pokazuju kako je učestalost PD-a, čak viša u trudnoći u odnosu na razdoblje nakon porođaja (Al-abri i sur., 2023; Banti i sur., 2011; Wilcox i sur., 2021). Novije longitudinalno istraživanje Wilsonove i suradnika (2021) koje je pratilo dvije kohorte trudnica tijekom trudnoće i prva tri mjeseca nakon porođaja, pokazalo je kako je učestalost bila najviša u trećem tromjesečju trudnoće kada je 16% trudnica pokazivalo simptome izražene depresivnosti, u odnosu na 13% nakon porođaja. Također, potonje istraživanje pokazalo je kako čak 80% slučajeva incidencije, odnosno novih slučajeva PD-a, započinje još u trudnoći, pruživši dodatnu podršku proširenju vremenske odrednice PD-a. S druge strane, istraživanja ne podupiru u potpunosti vremensku granicu do kada se može pojaviti PD, odnosno 4 tjedna nakon porođaja prema DSM-5 (APA, 2013) ili 6 tjedana prema MKB-11 (SZO, 2019). Naime, brojna istraživanja utvrdila su da se PD može pojaviti i mnogo kasnije, primjerice šest mjeseci (Liu i sur., 2022a) pa sve do godine dana nakon porođaja (Banti i sur., 2011; Gaynes i sur., 2005). Meta-analiza Liu i suradnika (2022a) pronašla je da je učestalost depresivnosti nakon porođaja bila najviša 12 tjedana nakon porođaja, što je dvostruko više od vremenske odrednice istaknute međunarodnim priručnicima. Slijedom navedenog, u literaturi se najčešće kao okvir ispitivanja



PD-a uzima u obzir razdoblje trudnoće i prvih 12 mjeseci nakon porođaja, što se i preporuča uvrstiti u dijagnostičke kriterije (Nakić Radoš i sur., 2024a).

Osim nedosljednosti između kliničkih priručnika i istraživanja vezano uz početak i vremenski okvir javljanja PD-a, nesukladnosti postoje i s obzirom na simptome i kliničku sliku PD-a. Tako su pojedina istraživanja pokazala kako se simptomi PD-a ipak ponešto razlikuju od simptoma depresije izvan peripartalnog razdoblja. Klinička slika PD-a, prema pojedinim istraživanjima, obilježena je istaknutijim simptomima iz anksioznog spektra, poput izražene anksioznosti (Hendrick i sur., 2000), agresivnih opsesivnih misli o nanošenju štete djetetu (Wisner i sur., 1999) i izraženim osjećajem krivnje da nisu dobre majke (Beck i Indman, 2005). Drugo je istraživanje pokazalo kako je tužno raspoloženje kod depresivnih majki tri mjeseca nakon porođaja bilo manje izraženo, a najviše su bili izraženi psihomotorni nemir i agitacija te teškoće koncentracije, u usporedbi sa skupinom depresivnih žena izvan peripartalnog razdoblja (Bernstein i sur., 2008). Noviji narativni pregledni rad pokazao je kako PD u usporedbi s velikom depresivnom epizodom izvan peripartalnog razdoblja ima manje izraženo tužno raspoloženje, ali više izraženu anksioznost, razdražljivost, opsesivne misli, psihomotorne simptome, poteškoće koncentracije/odlučivanja i specifičnu krivnju vezanu uz ulogu majke (Nakić Radoš i sur., 2024a). Nasuprot tome, neka istraživanja podupiru pristup da se PD ne razlikuje od epizode depresije izvan peripartalnog razdoblja. Istraživanje na nacionalno reprezentativnom uzorku iz Sjedinjenih Američkih Država pokazalo je da se klinička slika PD-a i velikog depresivnog poremećaja ne razlikuje, osim s izuzetkom psihomotornih teškoća, koji su prevladavali u skupini sudionika s velikim depresivnim poremećajem (Hoertel i sur., 2015).

Neka su istraživanja pronašla klinički različite podtipove PD-a, ovisno o vremenu pojave simptoma. Istraživanje Putnama i suradnika (2017) na uzorku od preko 600 žena klasificiralo je pet različitih podtipova PD-a, pri čemu je klinička slika ovisila o vremenu početka simptoma. Žene koje su imale početak simptoma u prvom tromjesečju trudnoće ili do 8 tjedana nakon porođaja pokazivale su simptome tzv. jake anksiozne depresije, a simptomi koji su se pojavili u kasnoj trudnoći i razriješili se do početka istraživanja, svrstani su u kategoriju razriješena depresija. Drugi podtipovi prema učestalosti javljanja bili su tzv. umjerena anksiozna depresija, anksiozna anhedonija i čista anhedonija. Drugo je istraživanje na gotovo 2500 trudnica iz Švedske na osnovu početka simptoma identificiralo pet kategorija žena: zdrava (60,6%), depresivnost u trudnoći (8,5%), rani poslijeporođajni početak (10,9%), kasni poslijeporođajni početak (5,4%) i kronična depresija (14,6%) pri čemu su se kategorije PD-a razlikovale i u čimbenicima koji su ih najbolje predviđali (Wikman i sur., 2020).

Navedena istraživanja pokazuju kako je PD heterogen i složen poremećaj čija klinička slika nije u potpunosti poznata ni dovoljno istražena.

### 1.1.2. Učestalost PD-a

Kada je riječ o učestalosti, ponajprije je potrebno razlučiti dva pojma koja se u literaturi često pogrešno shvaćaju ili interpretiraju kao sinonimi. Peripartalna depresija se u kliničkoj terminologiji odnosi na epizodu depresije koja ispunjava dijagnostičke kriterije za depresiju te se utvrđuje kliničkim dijagnostičkim intervjuom, dok se peripartalna depresivnost odnosi na izražene simptome depresije čiji se intenzitet mjeri upitnikom samoprocjene. Najnoviji „kišobran“ pregledni rad (engl. *umbrella review*), odnosno sustavni pregledni rad sustavnih preglednih radova, koji sintetizira rezultate više sustavnih preglednih radova kako bi se dobila šira slika dostupnih dokaza, na ukupno 128 sustavnih preglednih radova, pokazao je da je tek manji broj istraživanja ispitivao PD isključivo strukturiranim intervjuom (1,9%), dok je gotovo polovica (48,1%) koristila upitnike samoprocjene, a druga polovica (50,0%) upitnike samoprocjene i strukturirane intervjuove (Al-abri i sur., 2023). S obzirom na to da je većina istraživanja u području ispitivala PD na razini simptoma, u nastavku teksta prilikom referiranja na PD, kratica će se odnositi na povišenu depresivnost mjerenu upitnicima samoprocjene, osim kada bude izrijeком istaknuto da se radi o dijagnozi PD-a.

Iako je uvelike citirana meta-analiza iz 1996. godine istaknula da učestalost depresivnosti nakon porođaja iznosi oko 13% (O'Hara i Swain, 1996), noviji pregledni radovi ističu ponešto višu prevalenciju oko 16-17% depresivnosti u trudnoći ili nakon porođaja (Hahn-Hoolbrook i sur., 2018; Okagbue i sur., 2019; Shorey i sur., 2018; Wang i sur., 2021). Osim toga, najnovija meta-analiza na uzorku od gotovo 800 000 žena iz 46 država istaknula je i višu učestalost depresivnosti nakon porođaja od 19% (Fish-Williamson i Hahn-Hoolbrook, 2023), a noviji „kišobran“ pregledni rad 128 sustavnih preglednih radova pokazao je da je ukupna prevalencija PD-a iznosila 26%, a zasebno u trudnoći 29% i nakon porođaja 28% (Al-abri i sur., 2023). U navedenom radu, učestalost PD-a razlikovala se kada su korišteni upitnici samoprocjene (27%) ili strukturirani intervju (17%) (Al-abri i sur., 2023). Osim toga, sve više istraživanja pokazuje da je učestalost depresivnosti viša u trudnoći u odnosu na razdoblje nakon porođaja (npr. Al-abri i sur., 2023) te neka istraživanja pokazuju kako je najviša učestalost PD-a tijekom trećeg tromjesečja, u odnosu na prvo i drugo tromjesečje trudnoće (Evans i sur., 2001; Wilcox i sur., 2021).

Istraživanja su otkrila i znatne nacionalne i međukulturalne razlike u učestalosti PD-a. Istraživanja depresivnosti nakon porođaja pokazale su velike međukulturalne varijacije, od 3% u Singapuru do čak 38% u Čileu (Hahn-Hoolbrook i sur., 2018) ili 44% u Južnoj Africi (Fish-Williamson i Hahn-Hoolbrook, 2023). Iako je depresivnost u trudnoći znatno rjeđe istraživana, istraživanja također pokazuju drastične nacionalne varijacije u prevalenciji s rasponom od 15% do 65% (Fekadu Dadi i sur., 2020). Meta-analiza Liu i suradnika (2022a) pokazuje ponešto manji varijabilitet u učestalosti depresivnosti nakon porođaja u rasponu od 12% među razvijenim zemljama i 15% u zemljama u razvoju. Nedavni sustavni pregledni rad i meta-analiza na državama Bliskog istoka pokazala je učestalost depresivnosti nakon porođaja od 27% koja je znatno viša u odnosu na druga područja svijeta (Alshikh Ahmad i sur., 2021). Slično tome, sustavni pregledni rad i meta-analiza pokazala je kako je učestalost depresivnosti nakon porođaja kod majki bez prethodne povijesti depresivnosti bila najviša na Bliskom istoku (26%), a najniža u Europi (8%) (Shorey i sur., 2018). Istraživanje Hahn-Hoolbrook i suradnika (2018) sugerira da je međunarodni varijabilitet u učestalosti PD-a većim dijelom objašnjen ekonomskim razlikama, stopama plodnosti i pristupom kvalitetnoj zdravstvenoj skrbi. No, dio varijabiliteta proizlazi i iz metodoloških razlika među istraživanjima poput različitog vremena mjerenja (trudnoća ili poslije porođaja), mjernih instrumenata (samoprocjene ili dijagnostički intervju), različitim kritičnim rezultatima upitnika samoprocjene, karakteristikama populacije, isključnim kriterijima i ostalih čimbenika (Al-abri i sur., 2023).

Domaća istraživanja pokazuju da učestalost depresivnosti u trudnoći pri kritičnom rezultatu 13 na Edinburškom upitniku poslijeporođajne depresivnosti (EPDS) iznosi oko 11% (Žutić i sur., 2018). Ostala istraživanja na uzorku hrvatskih trudnica utvrdila su učestalost oko 13% u trećem tromjesečju (Mikšić i sur., 2018). Na uzorku roditelja bez prethodne povijesti psihijatrijskih poremećaja, čak je jedna trećina sudionica imala povišenu depresivnost tijekom trudnoće i dva dana nakon porođaja, a učestalost depresije utvrđene kliničkim intervjuom iznosila je 8% (Nakić Radoš i sur., 2013a). Nadalje, u istraživanju u Primorsko-goranskoj županiji, 24% majki do godine dana nakon porođaja imalo je povišenu depresivnost pri kritičnom rezultatu 13 na EPDS upitniku te nije bilo razlike u učestalosti PD-a s obzirom na dob djeteta (Premar, 2022). Drugo je istraživanje pri kritičnom rezultatu 11 na uzorku majki do godine dana nakon porođaja pronašlo 21% povišene depresivnosti (Nakić Radoš, 2021).

Treba imati na umu da je peripartalno razdoblje samo po sebi vrlo osjetljivo razdoblje, što potvrđuju i najnoviji sustavni pregledni radovi koji ističu visoku učestalost PD-a diljem svijeta, kako i u razvijenim zemljama, tako i u zemljama u razvoju (Fish-Williamson i Hahn-

Hoolbrook, 2023). No, poznato je kako se uslijed raznih kriza javlja i porast psihičkih poremećaja, pri čemu bi peripartalna populacija mogla biti posebno osjetljiva skupina. Novija istraživanja utvrdila su upravo takav porast, odnosno više stope depresivnosti, anksioznosti i stresa kod peripartalne populacije u vrijeme pandemije koronavirusa (COVID-19) (Iyengar i sur., 2021; Shorey i sur., 2021). Sustavni pregledni rad i meta-analiza pokazala je da su tijekom pandemije COVID-19 simptomi povišene depresivnosti bili prisutni kod 27% u žena trudnoći i 17% nakon porođaja (Shorey i sur., 2021), dok je „kišobran“ pregledni rad utvrdio da je prevalencija PD-a tijekom pandemije COVID-19 iznosila 28% (Al-abri i sur., 2023), što je znatno više od uobičajene prevalencije u rasponu 16–17% utvrđene preglednim radovima prije pandemije (npr. Hahn-Hoolbrook i sur., 2018; Okagbue i sur., 2019; Shorey i sur., 2018). Osim toga, mentalno zdravlje trudnica i roditelja može biti dodatno ugroženo uslijed gospodarskih, ekonomskih i drugih kriza poput onih uzrokovanih ratom i izbjegličkom krizom u Ukrajini (Chrzan-Detkos i sur., 2022). Istraživanja pokazuju da status migranta ili izbjeglice stvara dodatni rizik za PD (Hyman i Dussault, 2000), vjerojatno radi povišenih kulturalnih promjena i psihosocijalnih stresora kao što su siromaštvo i trauma, imigrantski status, diskriminacija i sl. (Lara-Cinisomo i sur., 2016). Sustavni pregledni rad iz područja ističe da žene migrantice imaju čak 1,5–2 puta veći rizik za PD, u odnosu na opću peripartalnu populaciju (Falah-Hassani i sur., 2015). Sve navedeno naglašava važnost da se peripartalnom mentalnom zdravlju posveti dodatna pozornost, osobito u vrijeme kriza.

### **1.1.3. Diferencijalna dijagnostika**

Diferencijalno-dijagnostički, za dijagnozu PD-a potrebno je isključiti ostale peripartalne psihičke teškoće sa sličnom kliničkom slikom. Prvenstveno, PD treba razlikovati od drugih peripartalnih psihičkih teškoća kao što su poslijeporođajna tuga i postpartalna psihoza. Poslijeporođajna tuga, u odnosu na PD, javlja se kod znatno većeg broja žena, u rasponu od 14% do 76% (Rezaie-Keikhaie i sur., 2020) i smatra se prolaznim stanjem (Tosto i sur., 2023). Početak simptoma započinje vrlo rano, unutar nekoliko dana nakon porođaja, s vrhuncem simptoma otprilike četiri do šest dana nakon porođaja, a karakteristični simptomi su plačljivost, iritabilnost ili emocionalna labilnost, tuga, nestabilno raspoloženje, nesanica, anksioznost, gubitak apetita i slaba koncentracija koji obično prolaze spontano (Tosto i sur., 2023). S druge strane, za dijagnozu PD-a simptomi su teži, narušavaju svakodnevno funkcioniranje moraju

trajati najmanje dva tjedna većinu dana, gotovo svaki dan, a simptomi narušavaju svakodnevno funkcioniranje ili izazivaju klinički značajnu osobnu patnju (APA, 2013).

Nadalje, prilikom dijagnostike treba pažljivo procijeniti postoje li simptomi poput manije ili psihotičnih simptoma koji su karakteristični za postpartalnu psihozu ili bipolarni poremećaj. Postpartalna psihoza vrlo je rijedak poremećaj koji pogađa 1 do 2 majke na 1000 (VanderKruik i sur., 2017) i smatra se najozbiljnijim oblikom poremećaja raspoloženja nakon porođaja koji je psihijatrijski hitno stanje (Perry i sur., 2021). Postpartalnu psihozu karakteriziraju simptomi poput manije ili promjenjivosti raspoloženja, depresije, anksioznosti, psihotičnosti (halucinacije ili deluzije), labilnosti, visoke zbunjenosti koji se najčešće javljaju unutar jednog dana do dva tjedna nakon porođaja, a mogu potrajati i mjesecima (Perry i sur., 2021). Osim toga, prilikom dijagnostičke procjene potrebno je razlučiti radi li se o depresivnoj epizodi bipolarnog poremećaja uz koji se javlja (hipo)manija ili epizodi unipolarne PD, s obzirom na to da pravilno razlikovanje bitno utječe na odabir odgovarajućeg tretmana (Sharma i sur., 2017). Primjerice, jedno je istraživanje pokazalo da je kod majki s povišenom depresivnošću, gotovo jedna trećina imala simptome koji su udovoljavali kriterijima za bipolarni poremećaj (Wisner i sur., 2013).

Dodatno, treba imati na umu da se PD najčešće javlja u komorbiditetu s anksioznim poremećajima kao što su generalizirani anksiozni poremećaj, panični poremećaj, socijalna fobija, opsesivno-kompulzivni i posttraumatski stresni poremećaj (Begić, 2011; Wisner i sur., 2013). Primjerice, istraživanje na hrvatskom uzorku roditelja, utvrdilo je da komorbiditet anksioznosti i dijagnoze PD-a šest tjedana nakon porođaja iznosi visokih 75% (Nakić Radoš i sur., 2018). Anksioznost je ujedno i jedan od izraženih simptoma PD-a (Nakić Radoš i sur., 2024a), iako nije uvršten u dijagnostičke kriterije prema službenim klasifikacijama bolesti. Osim toga, PD treba razlikovati i od poremećaja prilagodbe koji se može javiti kao reakcija na peripartalni stres, a ključna razlika u odnosu na PD jest da ozbiljnost poremećaja prilagodbe ne zadovoljava kriterijima za depresiju ni u jednom trenutku (Hahn i sur., 2021).

#### **1.1.4. Prepreke dijagnostici i traženju pomoći**

Osobito je zabrinjavajuće da se unatoč dostupnom liječenju, PD vrlo često ne dijagnosticira, zbog čega se u velikom broju slučajeva i ne liječi (Geier i sur., 2015; Marcus i sur., 2009). Sustavni pregledni rad naznačio je kako više od 50% trudnica s PD nije identificirano, a tri od

četiri žene s dijagnozom depresije u trudnoći nisu liječene (Bennett i sur., 2004). Drugo istraživanje pokazuje kako je stručnu pomoć za svoje probleme mentalnog zdravlja primilo samo 15% žena u trudnoći i njih 25% poslije porođaja te da većina žena koje su imale povišenu anksioznost ili depresivnost nisu bile identificirane od svojih liječnika (Goodman i Tyer-Viola, 2010). U trećem istraživanju, pokazalo se da je 24% žena istaknulo da su trebale neku vrstu pomoći kada su se osjećale tužno, depresivno ili da im se pomogne prilikom emocionalnog nošenja s izazovima trudnoće (Goodman, 2009). Slične rezultate pokazuju i ostala istraživanja koja ističu da samo 25-40% žena s PD traži pomoć (Coates i sur., 2004; McGarry i sur., 2009).

Kada je riječ o oporavku, longitudinalno istraživanje koje je pratilo majke dvije godine nakon porođaja, pokazalo je da u prosjeku treba 49 tjedana, odnosno gotovo godinu dana za potpuni oporavak od PD-a (Torres i sur., 2019). Točnije, pokazali su da se oko 30% žena oporavi u prvih 6 mjeseci, 60% u 12 mjeseci, a 90% u 24 mjeseca od početka depresije, što naglašava važnost ranog prepoznavanja i brzog početka liječenja PD-a. Osim toga, unatoč tome što se depresivnost u trudnoći često pokazala višom od depresivnosti poslije porođaja (npr. Alabri i sur., 2023; Wilcox i sur., 2021), jedan je sustavni pregled prakse liječnika opće prakse o prepoznavanju i liječenju PD-a, pokazao kako su savjetovanja i upućivanja žena specijalistima bila češća u razdoblju nakon porođaja, nego u trudnoći (Ford i sur., 2017). Zanimljiv je podatak da su čak i žene bez simptoma peripartalnih psihičkih teškoća izjavile da su osjećale potrebu za nekim vidom pomoći i podrške mentalnom zdravlju, točnije njih 47% u trudnoći i 36% poslije porođaja (Goodman i Tyer-Viola, 2010). Navedeno, pokazuje da su potrebe za podrškom mentalnom zdravlju daleko veće nego što se prepoznaje u zdravstvu.

Prepreke u dijagnostici i pružanju stručne podrške pritom su dvojake. S jedne strane, kliničarima je prepoznavanje PD-a otežano budući da neki simptomi nalikuju uobičajenim somatskim promjenama u trudnoći i poslije porođaja poput umora i nedostatka energije, promjena u obrascu spavanja i/ili apetita, teškoća koncentracije i sl. (Wichman i Stern, 2015). Nadalje, noviji sustavni pregledni rad pokazao je kako samo jedanaest europskih država ima nacionalne kliničke smjernice sa specifičnim preporukama za PD, od čega je samo pet smjernica ocijenjeno adekvatno kvalitetnim, a samo su jedne smjernice novijeg datuma, publicirane unazad pet godina (Motrico i sur., 2022). Rezultati navedenog preglednog rada značajni su jer upućuju na zaključak da postoji kritičan nedostatak specifičnih kliničkih smjernica temeljenih na novijim empirijskim dokazima, kao i prisutnost znatne heterogenosti i nejednakosti u kliničkom pristupu PD-u unutar Europe.

S druge strane, kako je prethodno spomenuto, žene rijetko traže stručnu pomoć za svoje poteškoće, pri čemu je traženje pomoći otežano brojnim preprekama. Najveće prepreke traženju pomoći su nedostatak znanja o mentalnom zdravlju, simptomima psihičkih poremećaja, njihovom prepoznavanju i liječenju, zatim razna financijska i vremenska ograničenja, stigma, sram i krivnja te razne druge prepreke poput straha od uzimanja lijekova radi trudnoće ili dojenja, gubitka roditeljskih prava i sl. (Fonseca i sur., 2015; Jones, 2022).

### **1.1.5. Posljedice PD-a**

Svjetska zdravstvena organizacija uvrštava tešku depresivnu epizodu kao bolest najtežeg razreda onesposobljenosti (engl. *disability class*), čiji se teret bolesti izjednačava s terminalnim stadijem raka, a također se pokazalo da upravo ženama reproduktivne dobi iz država i niskih i visokih prihoda, depresija predstavlja primaran uzrok opterećenja bolešću, pokraj raznih drugih stanja poput HIV/AIDS-a, tuberkuloze, abortusa, shizofrenije i drugih (SZO, 2004). Kada je riječ o posljedicama PD-a, brojna su istraživanja pronašla povezanost s raznim neželjenim ishodima koji se očituju u vidu kratkoročnih i dugoročnih posljedica, ne samo po zdravlje majke, nego i zdravlje te razvoj djeteta (Slomian i sur., 2019), njihovih partnera (Ansari i sur., 2021) i funkcioniranje cijelih obitelji (Bauer i sur., 2016).

#### **1.1.5.1. Suicidalnost majki**

Žene s PD-om mogu imati suicidalne misli (APA, 2013), a suicid je jedan od vodećih uzroka peripartalne smrtnosti, s 5.3% perinatalnih smrti uzrokovanih suicidom (Grigoriadis i sur., 2017). Istraživanja pokazuju da suicidalne misli ima 10% žena u trudnoći i 7% nakon porođaja (Xiao i sur., 2022). U skladu s prethodnim, domaća istraživanja pokazala su da 5.7% žena nakon porođaja ima suicidalne misli (Nakić Radoš i sur., 2022). Također, osim što je PD povezana sa značajno višom stopom samoubojstava, povezana je i s u prosjeku kraćim vremenom do izvršenja samoubojstva nakon porođaja u odnosu na uzorak žena bez PD-a i žena koje nisu nikada rodile (Lee i sur., 2022) te općenito nasilnijim metodama izvršenja suicida (Reid i sur., 2022). No, osim što neliječena PD može dovesti do ideja o samoozljeđivanju, može dovesti i do misli o čedomorstvu ili infanticidu (Barr i Beck, 2008). Kvalitativno istraživanje na 12 žena s nepsihotičnom depresijom nakon porođaja i mislima o čedomorstvu (koje nisu počinile) pokazalo je da žene nisu željele otkriti misli o čedomorstvu zdravstvenim

djelatnicima, uključujući liječnike opće prakse ili psihijatre od povjerenja (Barr i Beck, 2008), što predstavlja osobito zabrinjavajuće podatke i naglašava ulogu zdravstvenih djelatnika u prepoznavanju težih slučajeva PD-a, poput onih s mislima o suicidu ili infanticidu.

### **1.1.5.2. Opstetrički i zdravstveni ishodi**

Narušeno majčino mentalno zdravlje povezuje se s nižom kvalitetom života majke (Li i sur., 2022), ali i raznim opstetričkim i zdravstvenim komplikacijama. Opstetrički, pokazalo se da depresivne trudnice imaju više komplikacija u trudnoći (Le Strat i sur., 2011), više stope porođaja putem carskog reza, povišen rizik za prijevremeni porođaj, nižu porođajnu težinu novorođenčadi, niži Apgar rezultat novorođenčad i u prosjeku rađaju novorođenčad male porođajne težine s obzirom na gestacijsku dob i s manjim opsegom glave (Jahan i sur., 2021; Le Strat i sur., 2011; Marcus, 2009; Simonovich i sur., 2021). Također, na uzorku žena s Tajvana, dijagnoza PD-a bila je u značajnoj korelaciji s rizikom od razvoja raznih zdravstvenih stanja kao što su hipertenzija, šećerna bolest, hiperlipidemija i moždani udar (Lee i sur., 2022).

### **1.1.5.3. Povezivanje majke s dojenčecom**

Pokazalo se da majke s PD-om iskazuju otežano povezivanje sa svojim djetetom, imaju slabiju roditeljsku osjetljivost i responzivnost na potrebe bebe te slabije interakcije s djetetom (Lovejoy, 2000; Nakić Radoš, 2021; Tolja i sur., 2020). Pritom je meta-analiza na preko 40 istraživanja pokazala da majke sa simptomima depresije iskazuju negativnije roditeljsko ponašanje, kao što su niža uključenost te hostilnost i iritabilnost prema djetetu prilikom interakcija (Lovejoy i sur., 2000). Drugo je istraživanje pokazalo da majke s PD-om općenito iskazuju manje interakcija prema svom djetetu i fizičkog dodira tijekom kontakta licem-u-lice (Mantis i sur., 2019). Osim toga, majke s PD-om imale su veće poteškoće s praktičnim roditeljskim dužnostima i praćenjem rutine, njihova je dojenčad rjeđe posjećivala preventivne zdravstvene preglede i dobivala pravovremeno cijepljenje, ranije su prekidale dojenje te su se manje igrala i pričale s dojenčecom (McLearn i sur., 2006). Neka su istraživanja pokazala da je depresivnost kod majki povezana s manjim iniciranjem dojenja ili ranijim prekidom dojenja (Taveras i sur., 2003), dok neka domaća istraživanja nisu pronašle razlike u načinu hranjenja dojenčadi s obzirom na mentalno zdravlje majke (Vukšić i sur., 2022). Jedno je istraživanje pronašlo značajnu povezanost između otežanog povezivanja majke i bebe 6-8 mjeseci poslije



porođaja te zastoja u razvoju djece 12-15 mjeseci nakon porođaja, čak i nakon kontroliranja simptoma depresije (Faisal-Cury i sur., 2021). Prema tome, treba imati na umu da je interakcija majke s djetetom vrlo važna tijekom ranog razvoja djeteta, kada njegov razvoj uvelike ovisi o njezi koju mu pružaju skrbnici, kako fizički, tako i emocionalno.

#### **1.1.5.4. Razvoj i zdravlje djeteta**

Majčino psihološko zdravlje u trudnoći osobito je važno zbog pretpostavke o tzv. *fetalnom programiranju* koja počiva na tome da kada je fetus izložen nepovoljnom intrauterinom okruženju, mogu se javiti neželjene promjene u razvoju mozga (Cattane i sur., 2021). Rastući broj istraživanja potvrdio je ovu hipotezu povezavši depresivnost u trudnoći s učestalijim ponašajnim problemima te kasnijim psihičkim problemima djece majki koje su patile od PD-a (Slomian i sur., 2019).

Jedno je longitudinalno istraživanje pokazalo da izloženost majčinoj depresiji tijekom trudnoće povećava rizik djece za dijagnozu depresije u odrasloj dobi pri čemu je iskustvo zlostavljanja bio medijator tog odnosa (Plant i sur., 2015). Pokazalo se kako je izloženost majčinoj depresiji za vrijeme trudnoće, ali ne i nakon porođaja predstavljalo osjetljivost za međugeneracijski prijenos rizika za depresiju (Plant i sur., 2015), čime su autori pružili podršku hipotezi o fetalnom programiranju. U skladu s time, drugo longitudinalno istraživanje koje je pratilo parove majki i djece preko dvadeset godina, također je pružilo podršku toj hipotezi ustanovivši kako su majčine psihičke smetnje u vidu povišenog stresa, depresivnosti i anksioznosti u ranoj trudnoći predviđale internalizirajuće probleme ponašanja djece u adolescenciji, dok takva veza nije potvrđena za majčine psihičke teškoće nakon porođaja (Betts i sur., 2015).

Rezultati poznatog longitudinalnog istraživanja pod nazivom *Avon Longitudinal Study of Parents and Children* (ALSPAC) koje je pratilo kohortu trudnica i njihove djece od 1980-ih godina doveli su do važnih nalaza, pokazavši kako su djeca rođena od trudnica s povišenom depresivnošću imala povećani rizik za dijagnozu anksioznosti u dobi 18 godina (Capron i sur., 2015). Osim toga, i druga su istraživanja pokazala potencijalne dugoročne neželjene posljedice, u vidu veće stope depresivnosti u adolescentskoj dobi djece rođenih od majki koje su patile od PD-a (Pawlbly i sur., 2009). Naime, rizik za dijagnozu depresije kod 16-godišnjaka koji su bili izloženi majčinoj depresiji tijekom trudnoće bio je gotovo pet puta veći u usporedbi s djecom

koja nisu bila izložena majčinoj depresiji u trudnoći (Pawlby i sur., 2009). Dakle, pokazalo se kako se nepovoljni učinci PD-a mogu očitovati na potomstvu i godinama kasnije, a Cattane i suradnici (2021) ističu kako se posebno je nejasno koji su (neuro)biološki putevi izmijenjeni majčinim narušenim psihičkim stanjima, a da oblikuju fetalnu ranjivost koja se očituje kasnije u životu.

#### **1.1.5.5. Mentalno zdravlje partnera i obiteljsko funkcioniranje**

Pokazalo se da i partneri depresivnih majki iskazuju povišenu depresivnost (Pinheiro i sur., 2006). Noviji sustavni pregledni rad pokazao je da je majčina depresivnost rizičan čimbenik za depresivnost očeva poslije porođaja (Ansari i sur., 2021). Nedavna meta-analiza pokazala je da ukupna učestalost depresije u oba roditelja pokazuje trend porasta s 1,7% tijekom trudnoće na 2,4% do 3 mjeseca nakon porođaja i 3,2% u razdoblju 3 do 12 mjeseci nakon porođaja (Smythe i sur., 2022). Neki empirijski podaci sugeriraju da je depresija u očeva povezana s povećanim rizikom od internaliziranih, eksternaliziranih i razvojnih teškoća kod djece (Spry i sur., 2020; Sweeney i MacBeth, 2016; Uriko i sur., 2023). Kako je prethodno istaknuto, depresija u roditelja može imati neželjen učinak i na roditeljska ponašanja prema djetetu. Tako je istraživanje Goodmana i suradnika (2008) pokazalo da je majčina PD povezana i s otežanom interakcijom očeva s djecom. Takav podatak, ističu autori, upućuje na to da očevi zapravo ne kompenziraju negativne učinke majčine depresije na djecu, već se neželjeni učinak PD-a na neki način može kumulativno prenositi i pogađati cijelu obitelj (Goodman i sur., 2008).

S obzirom na znatne opstetričke, zdravstvene i društvene posljedice, PD predstavlja ozbiljan javnozdravstveni problem i velik teret za društvo (Bauer i sur., 2016). Opsežno istraživanje Bauer i suradnika (2016) procijenilo je da u Ujedinjenom Kraljevstvu cjeloživotni troškovi PD-a po jednoj ženi iznose preko 75 000 funti ( $\approx$  88 000 eura), s time da se otprilike dvije trećine tih troškova odnose na dugoročne i kratkoročne neželjene ishode kod djece. Osim toga, ukupni troškovi za peripartalnu depresiju i anksioznost koji se često javljaju u komorbiditetu iznosili su zapanjujućih 6.6 milijuna funti za jednu godišnju kohortu, od čega je većina troškova povezana s neželjenim učincima po djecu, a jednu petinu troškova snosio je javni sektor (Bauer i sur., 2016). Temeljem navedenog, postaje jasno da PD može potaknuti ozbiljne kratkoročne i dugoročne pojedinačne, ali i društvene terete. Zbog velikog razmjera te bolesti, PD je opravdano prozvana „kradljivcem majčinstva“ (Beck, 1999) jer onemogućuje,

odnosno „krade“ majci uživanje u trudnoći i ranom majčinstvu, što naglašava važnost da se depresija u peripartalnom razdoblju detaljnije i sveobuhvatnije istraži.

## **1.2. Biopsihosocijalni model bolesti i zdravlja u kontekstu PD-a**

Brojne teorije nastojale su objasniti nastanak PD-a, pri čemu biološke teorije ističu ulogu osjetljivosti na nagle promjene u razini hormona i radu osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HPA), dok psihološke teorije naglašavaju važnost rizičnih i zaštitnih osobnih čimbenika, poput visokog stresa, slabe socijalne podrške, anksioznosti i povijesti depresivnosti (Abdollahi i sur., 2016). Socijalne i interpersonalne teorije naglašavaju ulogu društvenih odnosa i socijalne podrške koji mogu utjecati na ženino mentalno stanje tijekom osjetljivog razdoblja trudnoće i prijelaza u majčinstvo (Abdollahi i sur., 2016).

Teorijski model koji integrira spoznaje iz bioloških, psiholoških i socijalnih teorija i za kojeg se pretpostavlja da bi mogao dobro objašnjavati PD jest biopsihosocijalni model bolesti i zdravlja. Riječ je o sveobuhvatnom i integrativnom modelu kojeg je ustanovio Georg Engel kasnih 1970-ih godina, a koji ističe interakciju bioloških i psihosocijalnih čimbenika u nastanku bolesti (Engel, 1977). Engelov pionirski rad iz 1977. godine ističe kako je do konceptualizacije navedenog modela došlo jer je dugi niz godina u zdravstvu prevladavao biomedicinski model usmjeren isključivo na biološke činitelje bolesti, pri čemu se takvo usko gledište uzročnika bolesti pokazalo nedostatnim. Havelka i suradnici (2009) ističu kako je efikasnost isključivo biološki usmjerenog modela postala upitna. Dakle, kao odgovor na manjkavosti prethodno spomenutog biomedicinskog modela, u literaturu je uveden *biopsihosocijalni model bolesti i zdravlja* koji uz biološku komponentu, ističe važnost psihosocijalnog konteksta kao neizostavne odrednice bolesti, odnosno zdravlja (Engel, 1977). Temelj ovog modela jest shvaćanje da bolest i zdravlje treba promatrati u kontekstu koji uključuje međuzavisne biološke, psihološke i socijalne odrednice.

Međutim, iako su istraživanja podržala pretpostavku o međudjelovanju bioloških, psiholoških i socijalnih odrednica za razvoj bolesti, kako ističu Havelka i suradnici (2009), promjene starog biomedicinski usmjerenog pristupa zbivaju se presporo i u premalom opsegu. Također, osim što su istraživanja biopsihosocijalnog pristupa na našim prostorima općenito iznimno oskudna (Tadinac, 2004), nije se mnogo promijenilo zadnjih desetljeća, a posebice na peripartalnoj populaciji. Razlog tome potencijalno počiva na činjenici da su se trudnoća i

porođaj tradicionalno dugo smatrali fiziološkim događajima, snažno promatrani kroz dominantnu biomedicinsku perspektivu (Beck, 2002; Neiterman, 2013; Prosen i Tavčar Krajnc, 2019). Sa stajališta biomedicinskog modela, PD je isključivo promatrana kao bolest medicinskog uzroka, pri čemu su okolišni i društveni čimbenici rijetko razmatrani kao elementi razvoja PD-a, a majke su bile prikazane kao pasivni pojedinci nad kojima djeluju različiti biološki čimbenici (Beck, 2002).

Iako su razvojem sveobuhvatnijih modela psihosocijalni aspekti peripartalnog zdravlja postali sve značajniji, biopsihosocijalni pristup tek se odnedavno počeo primjenjivati u peripartalnim istraživanjima, pokrivajući različite teme većinom usmjerene na tjelesno zdravlje, kao što su predmenstrualni sindrom (Zendehdel i Elyasi, 2018), visokorizična trudnoća (Bera i sur., 2019) ili opstetrički ishodi (Meems i sur., 2020). Biopsihosocijalni pogled na peripartalne psihičke smetnje još je u začecima. Naime, meta-analiza Yima i suradnika (2015) identificirala je svega 11 integrativnih studija koje su ispitivale i biološke i psihosocijalne prediktore depresije poslije porođaja, pri čemu su istraživanja bila usmjerena na vrlo različite biološke čimbenike, što otežava međusobne usporedbe rezultata.

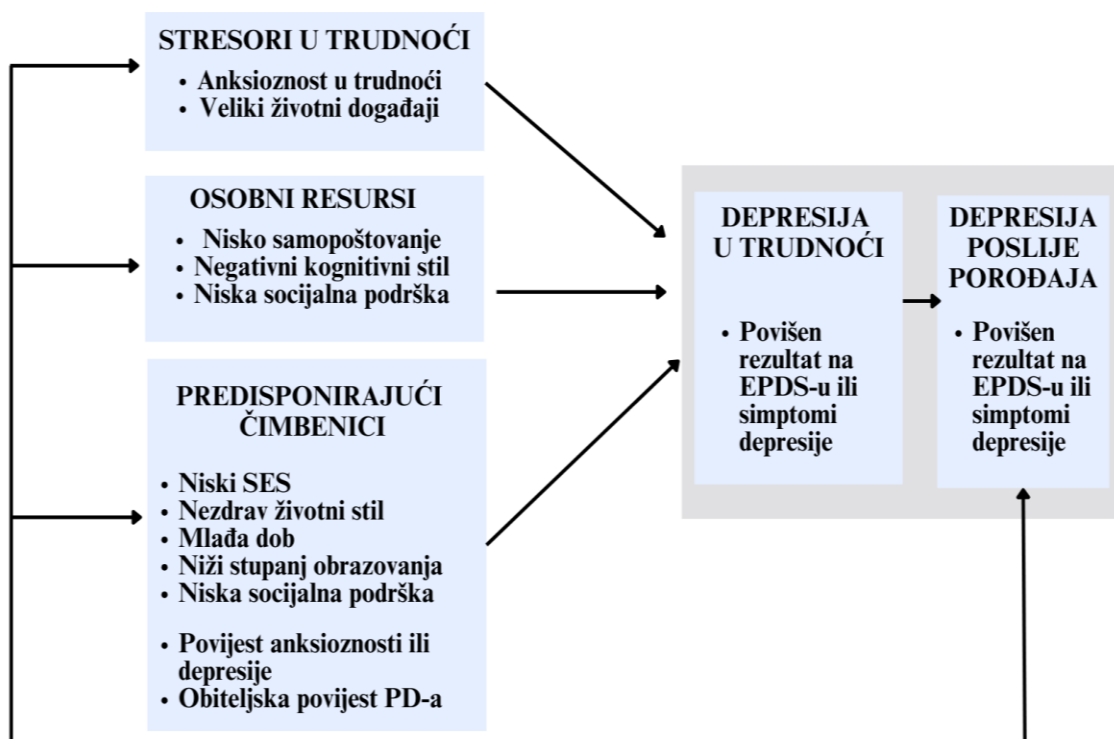
Budući da je literatura o PD-u uvelike podijeljena na biološku i psihosocijalnu (Yim i sur., 2015) te podatak da je većina varijance PD-a i dalje neobjašnjena, vrlo je vjerojatno da ranjivost za PD proizlazi iz složenog međuodnosa predisponirajućih čimbenika ugrađenih u psihosocijalni kontekst. Integrativna, biopsihosocijalna istraživanja PD-a vrlo su rijetka, a nedavni pregledni rad identificirao je samo petnaest biopsihosocijalnih studija PD-a (Yim i Dunkel Schetter, 2019). Osim toga, noviji narativni pregledni rad identificirao je svega pet biopsihosocijalnih modela PD-a u literaturi (za detalje vidi: Žutić, 2023). Na temelju prethodnih saznanja, istraživanja su pokušala odgovoriti na rastuću potrebu za jedinstvenim biopsihosocijalnim okvirom PD-a. Među prvim modelima koji je integrirao Engelovu biopsihosocijalnu paradigmu u istraživanje PD-a jest *"Biopsihosocijalni model perinatalnih promjena raspoloženja"* Rossa i suradnika iz 2004. godine. Model je dobro odgovarao podacima u trudnoći, ali ne i nakon porođaja, što sugerira da se korelati simptoma depresije u trudnoći i nakon porođaja razlikuju (Žutić, 2023).

Jedan od novijih modela razvili su English i suradnici (2018) koji su predstavili *„Biopsihosocijalni model peripartalne depresije“* (Slika 1). Model ističe međudjelovanje stresora, osobnih resursa i predisponirajućih čimbenika (npr. nezdrav životni stil, mlađa dob, povijest depresivnosti te pozitivan obiteljski hereditet na PD) za razvoj PD-a (English i sur.,

2018). Istraživanje autora pokazalo je da se prediktivna snaga sociodemografskih čimbenika i životnog stila smanjuje, a važnost osobne ili obiteljske povijesti depresivnosti ili PD-a povećava od trudnoće do razdoblja nakon porođaja. Međutim, pregledom navedenog modela može se primijetiti da zapravo prave biološke mjere koje bi primjerice obuhvatile neke često istaknute biološke čimbenike PD-a (npr. disregulacija HPA osovine, genetske predispozicije, osjetljivost na hormonalne promjene i sl. (Yim i sur., 2015)), zapravo, nedostaju. Doprinosa ovog modela očituje se u tome što je uključio razne kontrolne čimbenike i demonstrirao fluktuaciju važnosti različitih rizičnih čimbenika tijekom peripartalnog razdoblja, no uključenost biološke dimenzije kao i međuodnosa bioloških, psihosocijalnih i ostalih važnih čimbenika rizika istaknutih u peripartalnoj literaturi je manjkava (Žutić, 2023).

### Slika 1

*Modificirana verzija biopsihosocijalnog modela peripartalne depresije autora Leigh i Milgrom (2008), kojeg su proširili English i suradnici (2018).*



Najnoviji model predstavili su Naja i suradnici (2021) koji su predložili prošireni "Sveobuhvatni biopsihosocijalni model depresije u trudnoći" temeljen na prethodnim modelima koji uključuje sociodemografske čimbenike, psihosocijalne čimbenike i biologiju

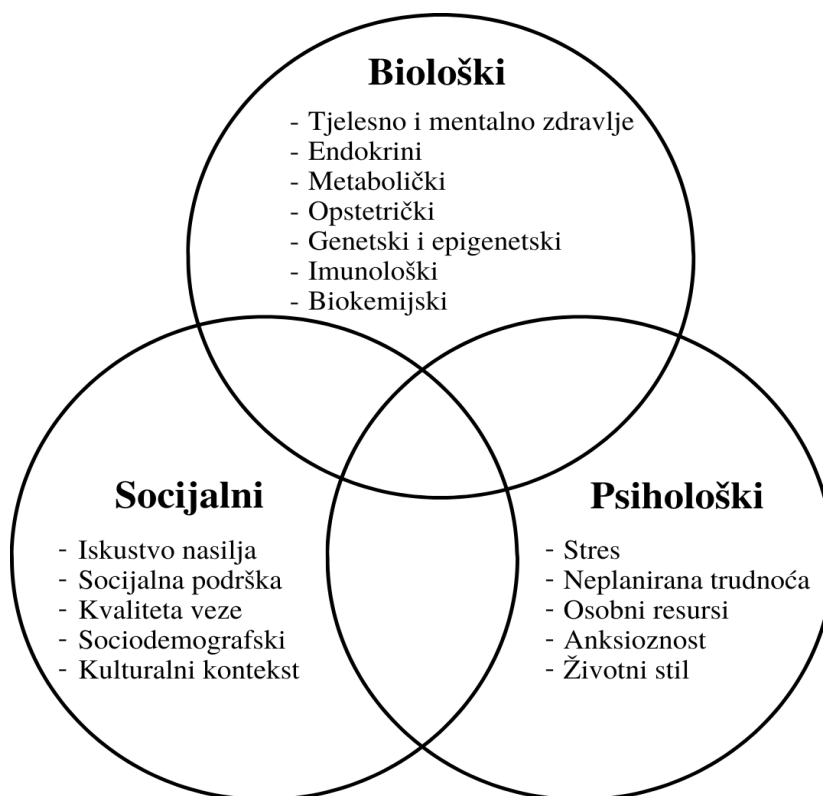
pojedince te proširuje model čimbenicima kao što su negativna psihosocijalna interakcija (stres, anksioznost specifična za trudnoću) koji oblikuju otpornost pojedinca i stvaraju rizik za depresiju u trudnoći. Model je prepoznat radi svoje složenosti i uključenosti specifičnih psiholoških čimbenika kao što su anksioznost specifična za trudnoću, međutim kao i u mnogim prethodnim modelima, biološka dimenzija je slabije zastupljena (Žutić, 2023).

Pregledom modela, jasan je kronološki razvoj u njihovoj složenosti i specifičnosti kroz desetljeća njihovog razvitka, što demonstrira svojevrsnu evoluciju biopsihosocijalne paradigme u istraživanju PD-a (Žutić, 2023). Međutim, izazovi još uvijek postoje, primjerice, neki su modeli usmjereni na depresivnost u trudnoći, nakon porođaja ili cijelo peripartalno razdoblje, pritom koristeći različitu konceptualizaciju odrednica PD-a. Osim toga, poznavanje PD-a i dalje je nedovoljno budući da čak i teorijski modeli koji su usmjereni na isto peripartalno razdoblje (samo trudnoću ili nakon porođaja) upućuju na različite odrednice i mehanizme razvoja PD-a (Žutić, 2023). Ipak, neki autori ističu kako je konceptualno razdvajanje depresije u trudnoći i nakon porođaja korisno za razumijevanje patofiziologije PD-a, osobito kada je riječ o genetskim čimbenicima (Figueiredo i sur., 2015). No, osim različite konceptualizacije, prisutan je i nedostatak replikacije ili empirijske potpore modela, a varijable koje čine biološku dimenziju PD-a su bile najslabije zastupljene i najviše su se razlikovale među modelima te su zanemareni neki specifični okolišni čimbenici koji su robusni u literaturi (Žutić, 2023).

Proizlazeći iz nedostataka i neujednačenosti među biopsihosocijalnim modelima PD-a, predložen je biopsihosocijalni model peripartalne depresije, temeljen na Engelovom (1977) općem biopsihosocijalnom modelu prikazan na Slici 2 (Žutić, 2023). U tom modelu, najsnažniji rizični čimbenici PD-a kategorizirani su unutar tri dimenzije – biološki, psihološki i socijalni rizični čimbenici.

## Slika 2

*Biopsihosocijalni model peripartalne depresije, temeljen na Engelovom (1977) konceptualnom okviru, preuzet iz rada Žutić (2023).*



### 1.3. Rizični čimbenici PD-a

Poznato je kako je PD složen i višedimenzionalan poremećaj čiji mehanizmi pojave još nisu posve otkriveni, no u skladu s biopsihosocijalnim teorijskim modelom, smatra se kako se radi o međuodnosu bioloških, psiholoških i socijalnih čimbenika. Dosadašnja istraživanja o rizičnim čimbenicima PD-a općenito su odvojena u dvije skupine, biološku i psihosocijalnu literaturu, koje su se, nažalost, velikim dijelom razvijale odvojeno (Yim i sur., 2015).

#### 1.3.1. Biološki rizični čimbenici

##### 1.3.1.1. Osjetljivost na hormonalne promjene

Budući da se radi o specifičnom razdoblju koje uključuje iznimne i nagle hormonalne fluktuacije i fizičke promjene, mnogi smatraju kako je osjetljivost na promjene hormona

(primjerice estradiola, progesterona i kortizola) važan čimbenik biološke osjetljivosti za PD (Osborne i sur., 2016). Pokazalo se da su žene s povijesti depresije nakon porođaja pokazivale osjetljivost na promjene estradiola i progesterona, što nije bio slučaj kod žena bez povijesti PD-a (Bloch i sur., 2000).

Noviji „kišobran“ pregledni rad na preko tri milijuna sudionica pronašao je kako je predmenstrualni sindrom (PMS) najsnažniji rizični čimbenik koji je udvostručio rizik za depresivnost nakon porođaja (Gastaldon i sur., 2022). Ostali pregledni radovi također potvrđuju poveznicu PMS-a i PD-a (Amiel Castro i sur., 2019; Cao i sur., 2020; Kim i sur., 2022), pružajući podršku pretpostavci da osjetljivost na hormonalne fluktuacije ima ulogu za nastanak oba poremećaja. Konkretno, nakon porođaja javlja se nagli pad estrogena i progesterona pri čemu su razine hormona znatno niže u odnosu na trudnoću, a sličan trend karakterističan je i za kasnu lutealnu fazu menstrualnog ciklusa kada su i simptomi PMS-a najizraženiji (Bloch i sur., 2000; Epperson i sur., 2002). Drugi ističu biološke i molekularne sličnosti PMS-a i PD-a koje se odnose na genetsku predispoziciju, imunološki upalni odgovor i neravnotežu serotoniniskog sustava (Amiel Castro i sur., 2019).

### **1.3.1.2. Metaboličko zdravlje i antropometrijske mjere**

Metabolički poremećaj koji u zadnje vrijeme dobiva više prostora u peripartalnoj literaturi i ujedno pokazuje trend porasta je gestacijski dijabetes (GDM), odnosno hiperglikemija koja se prvi puta otkrije u trudnoći (SZO, 2014). GDM je najčešća metabolička i endokrina peripartalna komplikacija s učestalosti na području Europe oko 11% (Paulo i sur., 2021). Poznati „kišobran“ pregledni rad na velikom uzorku potvrdio je da je dijagnoza GDM-a jedan od najsnažnijih rizičnih čimbenika za depresivnost nakon porođaja (Gastaldon i sur., 2022), što neki autori povezuju s teretom nove dijagnoze uz istovremeno udovoljavanje zahtjevima trudnoće (Egan i sur., 2017). Novija meta-analiza pokazala je da GDM značajno povećava rizik za PD, iako takva poveznica nije potvrđena u svim istraživanjima (Azami i sur., 2019). Drugi dio istraživanja ispitivao je antropometrijske parametre te pokazao kako su prekomjerna tjelesna masa i pretilost prije trudnoće (Zhao i Zhang, 2020) te viši prirast tjelesne mase u trudnoći (Žutić i sur., 2023) bili značajni prediktori PD-a.



### **1.3.1.3. Disregulacija HPA osovine**

Razna su istraživanja povezala određene biološke promjene s PD-om, poput poremećaja regulacije osovine hipofiza – hipotalamus – nadbubrežna žlijezda (HPA) koja ima ključnu ulogu za stresni odgovor (Hantsoo i sur., 2023; Payne i Maguire, 2019; Yim i sur., 2015). Osovina HPA uključuje brojne neuroendokrine puteve koji održavaju fiziološku homeostazu u kontekstu stresa koja se primarno održava ravnotežom cirkulirajućih razina glukokortikoidnih hormona (Hantsoo i sur., 2023). Osim toga, majčina osovina HPA prolazi kroz iznimne promjene tijekom peripartalnog razdoblja, a postoje dokazi da disregulacija osovine HPA tijekom trudnoće može dovesti do hiporeaktivne osovine HPA koja je u pozadini PD-a, pri čemu važnu ulogu imaju stres i povišeni kortizol tijekom trudnoće (Glynn i sur., 2013; Hantsoo i sur., 2023; Iliadis i sur., 2015). Točnije, depresivnost u trudnoći i poslije porođaja povezana je s višom koncentracijom kortizola i prigušenijim izmjenama kortizola tijekom dana (Hantsoo i sur., 2023), što potvrđuju istraživanja psihosocijalnih čimbenika koja ističu ulogu stresa za PD vrlo velikom (Hutchens i Kearney, 2020), te biološka istraživanja koja su pronašla povezanost kortikotropin-oslobađajućeg hormona i PD-a (Guintivano i sur., 2018).

### **1.3.1.4. Zdravstveni i opstetrički čimbenici**

Jedna linija bioloških istraživanja usredotočila se na proučavanje rizičnih čimbenika PD-a povezanih sa zdravljem žene. Tako su pronađene povezanosti upalnih procesa, točnije povišene razine upalnih markera interleukina 2, 6 i 8 s PD-om (Achtys i sur., 2020; Guintivano i sur., 2018), kao i povezanost anemije ili nedostatka vitamina D s PD-om (Gastaldon i sur., 2022). Najnoviji „kišobran“ pregledni rad utvrdio je da su među glavnim biološkim korelatima PD-a bile neke zdravstvene karakteristike žena kao što su osobna povijest psihičkih problema, kronična tjelesna zdravstvena stanja, preeklampsija, gestacijski dijabetes, izloženost pasivnom pušenju i poteškoće sa spavanjem (Al-abri i sur., 2023).

Kada je riječ o opstetričkim čimbenicima, postoje dokazi da su komplikacije u trudnoći (Biaggi i sur., 2016; Dadi i sur., 2020) te hitni carski rez i prijevremeni porođaj čimbenici rizika za depresivnost nakon porođaja (Gastaldon i sur., 2022, Ning i sur., 2024). Literatura je nedosljedna po pitanju pariteta, pri čemu su neki pronašli da su prvorođilje (Ghaedrahmati i sur., 2017; Kim i sur., 2022) ili višerodilje u povišenom riziku (Yang i sur., 2022; Zhao i Zhang, 2020), dok drugi nisu pronašli poveznicu pariteta i PD-a (Gastaldon i sur., 2022).

### 1.3.1.5. Genetski čimbenici

Dio bioloških istraživanja usmjerio se na otkrivanje genetske pozadine PD-a, pri čemu se pokazalo da PD ima veću nasljednost u odnosu na depresiju izvan peripartalnog razdoblja (Viktorin i sur., 2016). Nasljednost PD-a iznosi oko 50%, uz to da je jedna trećina genetskog doprinosa jedinstvena za PD koju ne dijeli s depresijom izvan peripartalnog razdoblja (Viktorin i sur., 2016). Autori su pružili objašnjenje, budući da se PD javlja otprilike oko porođaja, da se radi o poremećaju koji je homogeniji u smislu potencijalnih okidača i posljedično nasljedniji od ne-peripartalne depresije. Najnovija velika meta-analiza cjelogenomskih studija povezanosti (engl. *genome-wide association studies*, GWAS), na preko 18 000 sudionica s PD-om na 1,1 milijun regija ljudskog genoma pružila je dokaz da je PD poligeniski poremećaj te da unatoč visokoj korelaciji s velikim depresivnim poremećajem, ima jedinstvenu genetsku komponentu (Guintivano i sur., 2023). Iako je ta meta-analiza prikaz trenutno najvećeg GWAS na PD, autori Guintivano i suradnici (2023) ističu kako je i dalje premalo slučajeva PD-a da bi se odredile specifične lokacije unutar genoma koje su povezane s rizikom PD-a. Ipak, iz nedavnog „kišobran“ preglednog rada, polimorfizam promotora gena za serotoninški prijenosnik (5-HTTLPR) pokazao je umjerenu razinu povezanosti s PD-om, (Gastaldon i sur., 2022), dok noviji pregledni rad ističe da je najviše dokaza za PD pronađenih u vezi s genima vezanim uz serotonin i oksitocin (Chandra i sur., 2024).

Osim navedenih bioloških čimbenika rizika koji su najrobusniji u literaturi, otkriveni su mnogi drugi u području biokemije, metabolomike, genetike i različitih hormona, iako manje dosljedno. Budući da njihova rasprava izlazi izvan opsega ovog rada, preporuča se pregled relevantne literature (Couto i sur., 2015; Gastaldon i sur., 2022; Guintivano i sur., 2018; Payne i Maguire, 2019; Skalkidou i sur., 2012; Serati i sur., 2016; Yim i sur., 2015; Yu i sur., 2021). Općenito, istraživanja bioloških rizičnih čimbenika PD-a manje su zastupljena i više neujednačena u odnosu na psihosocijalna, a takva istraživanja pružaju vrijedan uvid u složenost etiologije PD-a, korisna su smjernica za rano prepoznavanje, otkrivanje potencijalnih fenotipova PD-a, ali i oblikovanje terapije prema individualnim potrebama osobe i karakteristikama poremećaja. Također, neophodna su daljnja istraživanja biomarkera PD-a te genetskih i epigenetskih odrednica, koja mogu ubrzati razvoj biopsihosocijalnih modela u reproduktivnoj psihologiji (Curran i Alderice, 2016).

S obzirom na to da najnoviji „kišobran“ pregledni rad (npr. Gastaldon i sur., 2022) i teorije iz područja opće i peripartalne depresije (Levin i Ein-Dor., 2023; Schildkraut, 1965)

naglašavaju da serotonin ima važnu ulogu u razvoju peripartalnih poremećaja raspoloženja, u nastavku teksta detaljnije će se opisati najnovija saznanja o ulozi serotonina u nastanku i razvoju PD-a.

### 1.3.1.6. Serotonin

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) je neurotransmiter otkriven u mozgu još sredinom pedesetih godina prošlog stoljeća i otada se pretpostavlja njegova važna uloga u patofiziologiji afektivnih psihičkih poremećaja (Elhwuegi, 2004). Serotonin je monoamin koji se sintetizira iz esencijalne aminokiseline triptofan te spada u kategoriju indolamina (Pinel, 2001). Većina serotonina sintetizira se u perifernom dijelu ljudskog tijela, odnosno u stanicama gastrointestinalnog trakta, dok se oko 5% sintetizira u mozgu unutar serotonergičkih neurona (Mück-Šeler i Pivac, 2011). Osim mozga i gastrointestinalnog trakta, serotonin se nalazi i u krvi, odnosno u trombocitima, a pritom se pretpostavlja da su stvaranje i metabolizam serotonina u mozgu i periferiji neovisni, odnosno da serotonin ne može prijeći krvno-moždanu barijeru (Yabut i sur., 2019). Serotonergički neuroni koji proizvode serotonin u najvećem se broju nalaze u moždanom deblu, no zbog inervacije gotovo svih dijelova mozga, smatra se da je serotonin sustav uključen gotovo u svaku moždanu funkciju (Jacobs i Azmitia, 1992). Stoga, serotonin ima važnu ulogu u regulaciji razvoja mozga, raspoloženja, reaktivnosti na stres i riziku od psihijatrijskih poremećaja, a promjene u serotoninskoj signalizaciji rano u životu imaju važne posljedice za ponašanje i mentalno zdravlje tijekom života (Brummelte i sur., 2017).

60-ih godina prošlog stoljeća, u literaturu je uvedena monoaminska teorija depresije koja je brzo postala široko prihvaćena. Monoaminska teorija pretpostavlja da je uzrok depresije nedostatak moždane aktivnosti monoaminskih neurotransmitera (noradrenalina, serotonina i dopamina), a liječi se lijekovima koji pojačavaju tu aktivnost (Schildkraut, 1965). Psihijatar Alec Coppen bio je jedan od pionira u području koji je pridonio kreiranju tzv. *serotoninske hipoteze depresije* u svom uvelike citiranom radu iz 1967. godine (Coppen, 1967) te ga se radi opsežnih istraživanja u području smatra zaslužnim za otkrivanje uloge serotonina u patogenezi depresije (Bremshey i sur., 2024; Müller-Oerlinghausen i sur., 2019). Ključni čimbenici koji određuju aktivnost serotonina uključuju efikasnost oslobađanja serotonina iz presinaptičkog neurona, gustoću i afinitet receptora za serotonin na postsinaptičkom neuronu i efikasnost uklanjanja serotonina iz sinaptičke pukotine pomoću serotoninškog prijenosnika (Bartlett i sur.,

2022). Serotoninski prijenosnik (5-HTT, SERT, SLC6A4) je protein smješten u membrani presinaptičkog neurona i njegova uloga je povratni unos serotonina iz sinaptičke pukotine u presinaptički neuron, čime se određuje snaga i trajanje postsinaptičkog serotoninskog signala (Lesch i Mössner 1998).

U prilog monoaminskoj teoriji i ulozi serotoninskog sustava u razvoju depresije ide činjenica da su popularni antidepresivi – selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina (SSRI, engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*) – povezani s djelovanjem na serotoninski sustav i raspoloženje (Elhwuegi, 2004; Pinel, 2001). Naime, mehanizam djelovanja antidepresiva iz skupine SSRI i neselektivnih inhibitora povratnog unosa monoamina jest takav da inhibicijom povratnog unosa monoamina povećavaju njihovu koncentraciju u sinaptičkoj pukotini i na taj način pridonose smanjenju depresivnog raspoloženja. Dakle, lijekovi iz skupine SSRI inhibiraju aktivnost serotoninskog prijenosnika na presinaptičkom neuronu uslijed čega raste koncentracija serotonina u sinaptičkoj pukotini, koji se potom veže na svoje postsinaptičke receptore i tako ispoljava daljnji učinak. Ipak, nedostatak monoaminske teorije jest taj što ne može u potpunosti objasniti činjenicu da antidepresivi iz skupine inhibitora povratnog unosa monoamina akutno mijenjaju monoaminsku neurotransmisiju, a njihov je terapijski učinak odgođen (Maljak, 2022).

Kada je riječ o spoznajama na peripartalnoj populaciji u kontekstu antidepresiva, meta-analiza tri randomizirane kliničke studije pokazala je da su majke s PD-om koje su uzimale SSRI imale značajno veću vjerojatnost pozitivnog odgovora na terapiju (52% nasuprot 37%) i veću stopu remisije simptoma (46% nasuprot 26%) u odnosu na skupinu majki koje su uzimale placebo (Molyneaux i sur., 2014). No, kako i autori ističu, kvaliteta dokaza je niska radi malog uzorka, rizika pristranosti i uključenosti jedne studije u kojoj su obje uspoređivane skupine istovremeno bile uključene i u psihoterapijski tretman. Slično su pokazali i Hantsoo i suradnici (2014) gdje je terapija sertralinom, poznatim antidepresivom iz skupine SSRI, bila povezana s remisijom simptoma depresije. Ipak, Brown i suradnici (2021) u svome sustavnom preglednom radu zaključuju da postoje dokazi niske pouzdanosti da su SSRI učinkovitiji za liječenje PD-a u odnosu na placebo.

Daljnju podršku ulozi serotonina u biološkoj podlozi PD-a pružilo je istraživanje Moses-Kolko i suradnika (2008) koje je prvo koristilo pozitronsku emisijsku tomografiju (PET) za mjerenje gustoće serotoninskog receptora tipa 1A (5HT1A) u mozgu zdravih sudionica i sudionica s PD (bilo s početkom u trudnoći ili nakon porođaja). Pokazalo se da su

sudionice s PD-om imale 20–28% smanjenu gustoću postsinaptičkog 5HT1A receptora u odnosu na kontrolnu skupinu, čime su zaključili kako bi neuroreceptorske promjene rano nakon porođaja mogle biti u osnovi osjetljivosti za PD (Moses-Kolko i sur., 2008). No, treba istaknuti kako je gotovo polovica sudionica iz skupine s PD-om imala dijagnozu bipolarnog poremećaja što je moglo utjecati na rezultate.

Nadalje, u kontekstu serotoninskog sustava, važno je istaknuti gen *SLC6A4* koji kodira serotoninski prijenosnik. Kako je prethodno istaknuto, serotoninski prijenosnik važan je protein za aktivan unos serotonina u neurone i ostale stanice poput trombocita, a u središnjem živčanom sustavu regulira razinu serotonina u sinaptičkoj pukotini (Mück-Šeler i Pivac, 2011). Dio istraživanja genetske osnove PD-a naglasak je stavio upravo na gen za serotoninski prijenosnik (Figueiredo i sur., 2015). Osim toga, najnovija biološka teorija PD-a, tzv. *Ujedinjeni model biologije peripartalne depresije* ističe središnju ulogu triptofana i serotonina za PD (Levin i Ein-Dor, 2023).

Iako neki autori sugeriraju kako serotoninski sustav ima ulogu u patofiziologiji depresije na općoj populaciji (Jauhar i sur., 2023), s druge strane, neki smatraju da uzrok depresije ne počiva isključivo na deficitu serotonina budući da dio istraživanja upućuje na to kako bi uloga serotonina u nastanku depresije mogla biti prenaplašena (Moncrieff i sur., 2022). Naime, nedavni „kišobran“ pregledni rad 17 znanstvenih radova istaknuo je kako istraživanja serotonina na općoj populaciji ne pružaju dosljedne ni uvjerljive dokaze o povezanosti između serotonina i depresije niti potporu hipotezi da je depresija uzrokovana sniženom aktivnošću ili koncentracijom serotonina (Moncrieff i sur., 2022). Primjerice, meta-analiza radova deplecije, odnosno smanjenja monoamina (serotonina, norepinefrina i dopamina) na općoj populaciji pokazala je da smanjenje monoamina nije dosljedno vodilo ka depresiji ili sniženom raspoloženju (Ruhé i sur., 2007). Međutim, prethodno navedene pretpostavke nisu dovoljno istražene na peripartalnoj populaciji, stoga i dalje ne postoje jasni zaključci o povezanosti serotonina i PD-a.

Zaključno, uloga serotonina u biološkoj podlozi PD-a i dalje velikim dijelom ostaje nepoznata, čemu potencijalno pridonosi sama složenost PD-a kojeg karakteriziraju različiti podtipovi s obzirom na početak javljanja (Putnam i sur., 2017), ali i različita istraživačka metodologija, što bi moglo objasniti nedostatak dosljednih zaključaka. Nekolicina dostupnih istraživanja usmjerila se na pronalaženje poveznice koncentracije serotonina u krvi i PD-a, kao i polimorfizama određenih serotoninskih gena i PD-a. Nadalje, razvojem znanosti i tehnologije,

započelo se izučavati i epigenetske promjene koje bi mogle biti povezane s psihičkim poremećajima, poput depresije. Payne i Maguire (2019) ističu da bi epigenetske studije mogle biti vrlo obećavajuće za uvid u patofiziološke mehanizme PD-a, no to je područje još uvijek u povojima, a istraživanja su izuzetno oskudna, čak i na općoj populaciji. U nastavku rada pružit će se pregled dosadašnjih istraživanja vezanih uz koncentraciju serotonina te genetska i epigenetska istraživanja usmjerena na ulogu serotonina u kontekstu PD-a.

#### **1.3.1.6.1. Koncentracija serotonina u krvi**

Unazad mnogo godina i sve do danas, tragalo se za krvnim biomarkerima koji bi pomogli liječnicima kod dijagnosticiranja psihijatrijskih poremećaja i doziranja lijekova (Maurer-Spurej i sur., 2007). Kada je riječ o depresiji, koncentracija serotonina u perifernoj krvi predložena je kao idealan biomarker jer se nalazi u trombocitima koji prema mehanizmu unosa i otpuštanja serotonina slične serotoninskim neuronima (Newport i sur., 2004).

Neka su istraživanja pronašla negativnu povezanost koncentracije serotonina u krvnoj plazmi ili serumu sa simptomima depresije poslije porođaja (Aishwarya i sur., 2013; Xie i sur., 2018; Yildiz i sur., 2017; Xie i sur., 2018). Primjerice, jedni su autori pronašli značajno niže razine serotonina u serumu u skupini s povišenom PD, no samo rano nakon porođaja (24-48 sati) te su predložili da nizak serotonin u serumu ima važnu ulogu za depresivnost samo tijekom prvog tjedna od porođaja, ali ne i šest tjedana kasnije (Aishwarya i sur., 2013).

S druge strane, novije longitudinalno istraživanje na gotovo 1000 sudionica iz Kine utvrdilo je da je niska razina serotonina u plazmi majke pri porođaju povezana s višom depresivnosti pri porođaju i šest tjedana nakon porođaja, ali ne i s novim slučajevima dijagnoze PD-a šest tjedana nakon porođaja (Huang i sur., 2022). Drugi su autori, utvrdili da je niža koncentracija serotonina u serumu u 20. tjednu trudnoće bila značajno povezana s višom depresivnosti 10 dana nakon porođaja, što je autore dovelo do zaključka da bi razina serotonina u serumu mogla biti dobar biomarker za predikciju depresivnosti nakon porođaja (Cao i Wei, 2020). Jedno od rijetkih istraživanja razine serotonina u trombocitima, pokazalo je kako je razina trombocitnog serotonina kod sudionica s dijagnozom depresije poslije porođaja bila smanjena na otprilike 50% od normalne razine, dok se nakon uporabe SSRI lijekova razina serotonina još dodatno smanjila (Maurer-Spurej i sur., 2007).

Iako dio istraživanja ispitujući depresiju nakon porođaja pokazuje kako su niže razine serotonina povezane s depresivnošću (Aishwarya i sur., 2013; Cao i Wei, 2020), neka pokazuju neznačajne rezultate (Lommatzsch i sur., 2006). Navedene razlike mogu počivati i na različitim korištenim krvnim mjerama (npr. serotonin iz trombocita, plazme ili seruma), dok su istraživanja u trudnoći osobito oskudna što otežava donošenje jasnih zaključaka o ulozi serotonina u krvi za rizik od PD-a.

#### **1.3.1.6.2. Polimorfizam gena za serotoniniski prijenosnik**

Kada je ranih 2000-tih objavljena prva verzija mapiranog i sekvencioniranog ljudskog genoma (Lander i sur., 2001), to je označilo veliku prekretnicu u znanstvenim istraživanjima te su u iduća dva desetljeća znanstvenici identificirali preko 300 gena povezanih s depresijom (Meng i sur., 2024). Kada je riječ o PD-u, s obzirom na to da su istraživanja pokazala kako PD ima veći postotak nasljednosti u odnosu na depresiju izvan peripartalnog razdoblja (Guintivano i sur., 2023; Viktorin i sur., 2016), istraživanja su se usmjerila na ispitivanje genetskih odrednica PD-a. Pritom, nalazi ističu ulogu određenih gena-kandidata, pri čemu su geni koji kodiraju sintetske i razgradne enzime serotonina, prijenosnike serotonina i serotoniniske receptore potencijalni kandidati s obzirom na ulogu serotonina u regulaciji raspoloženja.

Jedan od često istraživanih genskih lokusa u podlozi psihijatrijskih poremećaja je funkcionalni polimorfizam u promotorskoj regiji gena za serotoniniski prijenosnik (5-HTTLPR), koji podrazumijeva insercije/delecije 43 para baza i modulira transkripcijsku aktivnost gena za serotoniniski prijenosnik (Hranilović i sur., 2003; Karlović i Serretti, 2013; Majumdar i sur., 2022). Funkcionalni polimorfizmi, odnosno varijacije u sekvenci DNA, mijenjaju ekspresiju gena i/ili funkcioniranje genskog produkta (Mück-Šeler i Pivac, 2011). Poznata su dva učestala alela ovog polimorfizma: dugi alel, odnosno alel s insercijom (L) i kratki alel, odnosno alel s delecijom (S), pri čemu je prisutnost S alela povezana sa slabijom transkripcijskom aktivnošću te posljedično nižom razinom serotoniniskog prijenosnika (Karlović i Serretti, 2013). Dakle, navedene varijante polimorfizma 5-HTTLPR važne su za modulaciju ekspresije gena za serotoniniski prijenosnik (Majumdar i sur., 2022). Alel S polimorfizma 5-HTTLPR povezan je s manjom transkripcijskom aktivnošću i nižom ekspresijom gena za serotoniniski prijenosnik, dok je L alel povezan s većom transkripcijskom aktivnošću i višom ekspresijom ovog gena (McEvoy i sur., 2017; Yim i sur., 2015). Također, u promotorskoj regiji gena za serotoniniski prijenosnik otkriven je i polimorfizam pojedinačnog

nukleotida rs25531 koji se nalazi na šestoj nukleotidnoj poziciji insercije unutar alela L polimorfizma 5-HTTLPR, čineći takozvani trialelni polimorfizam 5-HTTLPR/rs25531, pri čemu se L alel dodatno dijeli na L<sub>G</sub> koji ima gvanin na šestom nukleotidu i L<sub>A</sub> koji ima adenin na šestom nukleotidu (Hu i sur., 2006). Varijanta alela L<sub>G</sub> povezuje se sa sniženom transkripcijskom aktivnošću gena za serotonininski prijenosnik, slično učinku alela S (Hu i sur., 2006; Sheikh i sur., 2008; Zalsman i sur., 2006).

Kada je riječ o peripartalnoj populaciji, sustavni pregledni radovi genetskih čimbenika uključenih u rizik depresije nakon porođaja istaknuli su kako 5-HTTLPR ima među najsnažnijim poveznicama s PD, u usporedbi s drugim genima (Chandra i sur., 2024; Couto i sur., 2015). Međutim, rezultati genetskih istraživanja nisu uvijek bili dosljedni kada je riječ o vezi između pojedinih alela 5-HTTLPR i PD-a, što će biti detaljnije opisano u nastavku.

Dio istraživanja naglasio je ulogu alela S polimorfizma 5-HTTLPR-a kao rizičnog čimbenika za PD. Primjerice, istraživanje na 274 žena s poviješću velike depresivne epizode iznijelo je podatak da su nositeljice alela S bile u povećanom riziku za PD do osam tjedana nakon porođaja, ali ne u trećem tromjesečju trudnoće niti 9 do 24 tjedana poslije porođaja (Binder i sur., 2010). Također, autori su pokazali povezanost alela S s PD-om rano nakon porođaja, no samo kod trudnica s depresijom u anamnezi. Suprotno tome, drugi su autori pronašli višu razinu simptoma PD-a među nositeljicama alela S, ali samo kasno nakon porođaja (šest do osam mjeseci) i to kada su sudionice doživjele barem jedan negativan životni događaj (Mehta i sur., 2012). Nedavno istraživanje na peripartalnoj populaciji, pokazalo je da je genotip S/S bio povezan s kognitivnim simptomima depresivnosti nakon porođaja (Landoni i sur., 2022). Slično tome, jedno je istraživanje na velikom američkom uzorku majki pokazalo da su u kontekstu nižeg obrazovanja, nositeljice alela S (genotipova S/S i S/L) u usporedbi s nositeljicama homozigotnog genotipa L/L, imale značajno veći rizik za veliku depresivnu epizodu tijekom prve godine nakon porođaja (Mitchell i sur., 2011). Istraživanje na 120 sudionica iz Kine s dijagnozom PD-a nakon porođaja i 140 zdravih sudionica, pokazalo je da su sudionice s homozigotnim genotipom L/L imale značajno manje simptoma PD-a (Zhang i sur., 2015). Slično tome, novija meta-analiza s ukupno šest istraživanja značajne heterogenosti, pokazala je kako su genotipovi L/L i S/L potencijalno zaštitni, smanjujući rizik za depresivnost poslije porođaja samo kod žena azijske, ali ne i bijele rase (Li i sur., 2020a). Ipak, treba imati na umu da se frekvencija alela značajno razlikuje između bjelačke i azijske rase što utječe i na način grupiranja genotipa u istraživanjima, pri čemu Azijati imaju znatno rjeđi L/L genotip i češći S/S (Karlović i Serretti, 2013; Kunugi i sur., 1997).



Suprotno prethodno navedenim nalazima, druga linija genetskih istraživanja polimorfizma 5-HTTLPR, sugerirala je da bi alel L mogao biti u značajnoj vezi s PD-om (Doornbos i sur., 2009). Na španjolskom uzorku od preko 1000 žena, nositeljice alela L bile su u povećanom riziku za PD, no samo osam tjedana, ali ne i 32 tjedna poslije porođaja (Sanjuan i sur., 2008). S druge strane, neki autori nisu uopće pronašli značajnu poveznicu polimorfizama 5-HTTLPR-a i PD-a (Comasco i sur., 2011a; Khabour i sur., 2013), što otežava pružanje jednoznačnog odgovora na pitanje uloge polimorfizama 5-HTTLPR u biološkoj podlozi PD-a.

Zaključno, većina istraživanja utvrdila su značajnu povezanost polimorfizma 5-HTTLPR-a s PD (npr. Binder i sur., 2010; Mitchell i sur., 2011; Sanjuan i sur., 2008), premda rezultati nisu posve suglasni po pitanju uloge alela L ili S. Osim toga, neki istraživači nisu uopće potvrdili povezanost ovog polimorfizma s PD-om (npr. Khabour i sur., 2013). Razlog suprotnim rezultatima moguće počiva na metodološkim razlikama i različitim točkama mjerenja, geografskim i rasnim karakteristikama uzorka, što otežava donošenje usporedbi i zaključaka. Oprečni podaci iz literature upućuju na to da rezultati istraživanja uvelike ovise o vremenu mjerenja depresivnosti, ali i drugim okolišnim i osobnim čimbenicima (Couto i sur., 2015) te da je moguće riječ o interakciji više različitih mehanizama koji zajednički pridonose PD-u (Payne i Maguire, 2019). Prema tome, potrebna su daljnja istraživanja koja bi odredila je li kratki ili dugi alel polimorfizma 5-HTTLPR i pod kojim uvjetima, povezan s rizikom za PD (Yu i sur., 2021), što osobito vrijedi za gotovo neistraženi polimorfizam 5-HTTLPR/rs25531 u kontekstu PD-a.

### **1.3.1.6.3. Metilacija gena za serotonininski prijenosnik**

Razvojem znanosti i genetike, istraživanja su sve više počela izučavati epigenetske mehanizme, koji su se istaknuli važnima za psihičke poremećaje poput depresije. Epigenetske promjene odnose se na promjene u ekspresiji gena koje nisu uzrokovane promjenom u sekvenci DNA, već su to promjene u strukturi kromatina koje utječu na transkripciju gena (Payne i Maguire, 2019). S obzirom na to da su epigenetske promjene potencijalno reverzibilne, te utječu na aktivnost, odnosno ekspresiju gena i patofiziologiju psihijatrijskih poremećaja, istraživanja epigenetičkih modifikacija predstavljaju važno područje od interesa za otkrivanje učinkovitih farmakoloških tretmana (Fang, 2018). Smatra se da epigenetički mehanizmi omogućuju svojevrsnu komunikaciju okoliša i genetike, čime se utječe na fenotip, ali i na odgovor pojedinca na terapiju (Czarny i sur., 2021), što je osobito važno kod pojedinaca otpornih na

tretman. Ipak, ovo je područje još uvijek u povojima i istraživanja su izrazito oskudna, osobito u području peripartalnih psihičkih poremećaja. Stoga, neki podaci koji će se navoditi bit će izvedeni iz istraživanja na općoj populaciji, koja pružaju uporište i smjernice za istraživanja na specifičnim populacijama, kao što je peripartalna populacija.

Dakle, dio istraživanja je ispitivao postoji li, osim genetskih čimbenika, i epigenetska podloga PD-a (Payne i Maguire, 2019). Razlog tome počiva na pretpostavci da, kao i kod drugih psihijatrijskih poremećaja, genetski utjecaj nije sam po sebi dovoljan da izazove poremećaj, već njegov nastanak često ovisi i o epigenetičkim čimbenicima, ali i psihosocijalnim okidačima iz okoline (Couto i sur., 2015). Napredak u molekularnoj biologiji omogućio je uvid u epigenetičke mehanizme koji su, kako se pokazalo, iznimno osjetljivi na okolišne utjecaje (Lepeduš i sur., 2017) i predstavljaju svojevrsnu poveznicu između gena i okoline (Payne i Maguire, 2019). Levin i Ein-Dor (2023) uspoređuju funkciju epigenetskih promjena sa „*prigušivačem svjetla*“ koji regulira ekspresiju gena.

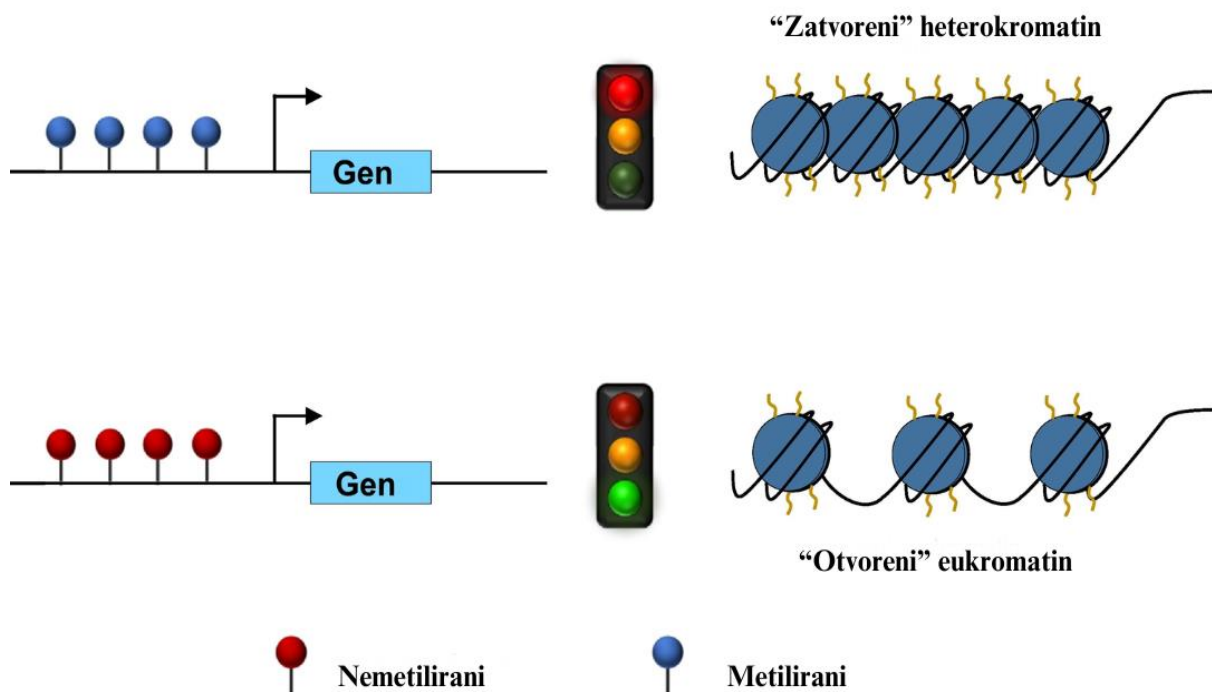
Najčešće proučavana epigenetička modifikacija uključena u regulaciju ekspresije gena, jest metilacija DNA, kemijska modifikacija molekule DNA dodavanjem metilne (CH<sub>3</sub>) skupine na citozin koji prethodi gvaninu (tzv. citozin-fosfat-gvanin (CpG) dinukleotid) (Moore i sur., 2013). Metilacija DNA posebno je zanimljiva u psihijatriji jer je osjetljiva na okolišne utjecaje poput stresa i korištenja lijekova (Guintivano i sur., 2018). Također, postoje indikacije da su neke epigenetske promjene nasljedne i prenose se na buduće generacije (Payne i Osborne, 2019), ali su isto tako, za razliku od mutacija, te promjene i reverzibilne (Fang, 2018). Pronađeno je i da postoji relativno visoka korelacija između metilacije gena u mozgu i perifernoj krvi (Sullivan i sur., 2006), stoga se periferna krv smatra relevantnim biološkim materijalom u potrazi za epigenetičkim biomarkerom psihičkih poremećaja (Nakamura i sur., 2019). Epigenetička istraživanja dijele se na ona usmjerena na određene gene-kandidate (engl. *gene-specific*) i cijeli genom (engl. *genome-wide*) (Fang, 2018), pri čemu su potonje rjeđe radi visoke zahtjevnosti njihove izrade, kao i logističkih te ekonomskih razloga. Primjerice, istraživanje potrebne veličine uzorka za cjelogenomske studije povezanosti velikog depresivnog poremećaja istaknulo je kako bi uzorak od 50 000 do 120 000 sudionika s dijagnozom depresije i jednak broj kontrolnih sudionika bio dovoljan za otkrivanje značajnih rezultata (Nishino i sur., 2018).

Metilacija se obično javlja u promotorskim regijama gena, u okviru tzv. CpG otoka, regijama obogaćenih ponavljajućim dinukleotidima citozina i gvanina, pri čemu povećana

metilacija (tzv. hipermetilacija) obično rezultira utišavanjem gena (Fang, 2018) (Slika 3). U slučaju jače kondenziranog kromatina (tzv. heterokromatin), koji se stvara kad je DNA metilirana, transkripcijska mašinerija ne može pristupiti genu te se on u tom slučaju ne prepisuje ili se slabije prepisuje – postaje transkripcijski neaktivan ili slabije aktivan (Inbar-Feigenberg i sur., 2013). Drugim riječima, metilacija CpG mjesta potiče čvršće i zgusnutije omatanje DNA oko histonske jezgre (Choy i sur., 2010; Lee i Lee, 2012), što dovodi do kondenziranosti kromatina i teže „čitljivosti“ DNA.

### Slika 3

*Prikaz metilacije i aktivacije gena, prevedeno i prilagođeno za potrebe jednostavnijeg prikaza učinka metilacije na transkripciju gena od Smith i suradnika (2020).*



Metilacija DNA se na općoj populaciji povezuje sa stresom i depresijom (Ding i Dai, 2019; Lopizzo i sur., 2015; Sales i sur., 2021). Pregledni rad iz 2019. ističe da ne postoji nijedno longitudinalno istraživanje metilacije DNA i PD-a, a općenito je malo poznato o povezanosti PD-a i metilacije DNA majke jer je literatura u području većinski usmjerena na promjene metilacije DNA u novorođenčadi (Braun i sur., 2019). Sustavni pregledni rad Braun i suradnika (2019) pokazao je da je većina istraživanja metilacije DNA koristila fetalne uzorke (npr. krv iz

pupkovine), dok su samo četiri studije ispitivale metilaciju DNA iz majčine periferne krvi prikupljene najčešće tijekom trećeg tromjesečja, no usmjerivši se na različite gene kandidate, što pak onemogućuje međusobne usporedbe. Osim toga, gotovo sva istraživanja povezanosti metilacije DNA i PD-a usmjerena su na gene vezane uz oksitocin (Bell i sur., 2015; Kimmel i sur., 2016; King i sur., 2017; Weinstein i sur., 2023), dok su, ističu Nemoda i Szyf (2017), samo dva objavljena istraživanja (Devlin i sur., 2010; Wankerl i sur., 2014) vezana uz metilaciju gena za serotoninski prijenosnik i majčinu PD ili prenatalni stres, pri čemu su iznijela nejednoznačne rezultate.

Prvo istraživanje metilacije gena za serotoninski prijenosnik na peripartalnoj populaciji, otkrilo je povezanost majčine depresivnosti u drugom tromjesečju trudnoće sa sniženim metilacijskim statusom gena za serotoninski prijenosnik majki, ali i njihovih novorođenčadi (Devlin i sur., 2010). Naime, longitudinalno praćenje 82 sudionice i njihove novorođenčadi, pokazalo je kako je depresivnost u trudnoći bila povezana s nižom metilacijom gena za serotoninski prijenosnik u trećem tromjesečju. Zanimljivo je da su autori navedenu poveznicu pronašli samo za depresivnost izmjerenu u drugom, ali ne i trećem tromjesečju. Drugo je istraživanje na 30 parova majki i djece pronašlo da je skupina u kojoj su i majka i dijete imali dijagnozu depresije, imala značajnu hipometilaciju u promotorskoj regiji gena za serotoninski prijenosnik (Mendonça i sur., 2019). Njihove rezultate potrebno je staviti u širi kontekst budući da snižena metilacija može dovesti do povećanja ekspresije odnosno aktivnosti gena za serotoninski prijenosnik, a time i promjena u središnjoj serotonergičkoj aktivnosti. Nadalje, istraživanje Wankerl i suradnika (2014) na 85 zdravih odraslih ljudi iz Njemačke čije su majke retrospektivno ispunile upitnike, pokazalo je kako su kratki alel polimorfizma 5-HTTLPR i majčin stres u trudnoći povezani sa sniženom razinom glasničke ribonukleinske kiseline (mRNA) za SERT kod odrasle djece. Također, pojedinci čije su majke izvijestile o stresnim događajima ili traumama u trudnoći imali su povišenu metilaciju gena za serotoninski prijenosnik na dva CpG mjesta.

Zaključno, istraživanja koja su se bavila pitanjem genetskih, a osobito epigenetskih čimbenika PD-a poprilično su oskudna (Yim i sur., 2015) te iako su abnormalnosti u serotoninskom sustavu potvrđene istraživanjima depresivnog poremećaja u općoj populaciji, malo je njih ispitivalo poslijeporođajnu depresiju (Newport i sur., 2004), a još manje depresiju u trudnoći. Pregledni rad ističe kako od nekolicine istraživanja provedenih na ženama i laboratorijskim glodavcima znamo da su brojni aspekti serotoninskog sustava dinamični kroz reprodukciju i da su pod utjecajem stresa u trudnoći (Lonstein, 2019). Iz tih je razloga nužno

ne pretpostavljati da je majčin središnji serotoninski sustav kojeg ciljaju SSRI lijekovi, identičan, primjerice, muškarcima ili ženama koje nikada nisu rodile (Lonstein, 2019). Prema tome, neophodna su replikacijska istraživanja koja bi provjerila dobivene rezultate bioloških studija o serotoninskim promjenama povezanim s PD-om. S obzirom na to da peripartalno razdoblje predstavlja posebno i osjetljivo razdoblje popraćeno intenzivnim tjelesnim, hormonalnim i psihološkim promjenama, od iznimnog su značaja biopsihosocijalno orijentirana istraživanja upravo tog specifičnog razdoblja.

### **1.3.2. Psihološki rizični čimbenici**

Kada je riječ o psihosocijalnim čimbenicima, oni su daleko bolje utvrđeni u odnosu na biološku literaturu, pri čemu se najviše ističe uloga stresa, anksioznosti i socijalne podrške te negativnih životnih iskustava, ali i specifičnog stresa poput doživljaja nasilja (Hutchens i Kearney, 2020; Gastaldon i sur., 2022; Yim i sur., 2015).

Manje dosljedno, neke su karakteristike ličnosti poput neuroticizma (Biaggi i sur., 2016; Puyané i sur., 2022), perfekcionizma (Bull i sur., 2022), strategija suočavanja sa stresom (Nakić, 2011; Žutić i sur., 2018), niskog samopoštovanja (Beck, 2001; Biaggi i sur., 2016; Leigh i Milgrom, 2008; Žutić i sur., 2018) i anksioznosti kao osobine ličnosti (Nakić, 2011; Puyané i sur., 2022) povezane s rizikom za PD.

Pokazalo se i da su određena obilježja majčina životnog stila i razna rizična ponašanja prediktivna za PD, kao što su pušenje ili pijenje alkohola u peripartalnom razdoblju, ali i rizična zdravstvena ponašanja (Al-Abri i sur., 2023; Dadi i sur., 2020; Kim i sur., 2022; Slomian i sur., 2019; Yang i sur., 2022; Zuckerman i sur., 1989). S druge strane, jedan pregledni rad ističe zaštitnu ulogu kontakta koža-na-kožu i zdravih prehrambenih navika poput konzumacije hrane obogaćene morskim plodovima te suplementacije vitaminima (Zhao i Zhang, 2020). Budući da se u literaturi iz peripartalne psihijatrije, uloga stresa i anksioznosti istaknula kao važnim čimbenicima rizika za PD, njihova će uloga biti detaljnije opisana u nastavku.

Brojna su istraživanja identificirala povijest psihičkih bolesti ili depresivnosti kao snažan rizični čimbenik za PD (Al-Abri i sur., 2023; Biaggi i sur., 2016; Dadi i sur., 2020; Ghaedrahmati i sur., 2017; Guintivano i sur., 2018; Yang i sur., 2022; Zhao i Zhang, 2020). Primjerice, na etnički raznovrsnom uzorku, više od polovice žena s dijagnozom PD-a nakon porođaja (53,2%) imalo je pozitivnu povijest velike depresivne epizode ili PD-a, značajno više

nego u usporednoj skupini žena bez PD-a (14,8%) (Guintivano i sur., 2018). Također, depresija tijekom trudnoće pokazala se snažnim rizičnim čimbenikom za depresivnost nakon porođaja (Gastaldon i sur., 2022; Hutchens i Kearney, 2020). Prema tome, mnogu zaključuju da peripartalno razdoblje nije zaštićen čimbenik mentalnog zdravlja, već ono može biti razdoblje pojačane osjetljivosti i s rizikom za pogoršanje prethodnih psihičkih tegoba.

### **1.3.2.1. Opća anksioznost i anksioznost specifična za trudnoću**

Anksioznost je dosljedno potvrđena kao značajno povezana s PD-om, bilo u trudnoći (Biaggi i sur. 2016; Lancaster i sur., 2010; Leigh i Milgrom, 2008; Žutić i sur., 2018) ili nakon porođaja (Kim i sur., 2022; Nakić Radoš i sur., 2016). Zanimljiv je podatak i da je gotovo polovica žena s dijagnozom PD nakon porođaja (47.2%) imalo povijest poremećaja iz anksioznog spektra, što je bilo značajno više nego skupina sudionica bez dijagnoze PD (7.1%) (Guintivano i sur., 2018). Podaci iz literature upućuju na visok komorbiditet anksioznosti i depresivnosti nakon porođaja (Nakić Radoš i sur., 2018; Wisner i sur., 2013) te se čini da je anksioznost robusan rizičan čimbenik za PD.

Najčešći izazovi i promjene s kojima se žene suočavaju često uključuju fizičke promjene tijela, hormonalne promjene i promjene međuljudskim odnosima te specifične brige vezane uz majčinstvo i trudnoću, financije, promjene u partnerskim odnosima, zdravlje bebe i porođaj (Stanton i sur., 2002), što može pridonijeti osjećaju anksioznosti. Radi navedenog, u literaturi je sve više istraživačkog prostora dobio konstrukt anksioznosti specifične za trudnoću, koji se odnosi na posebne brige i strahove vezane uz trudnoću i za kojeg su istraživanja potvrdila da je u pozitivnoj korelaciji s depresijom u trudnoći (Saisto i sur., 2001; Žutić i sur., 2018) ili nakon porođaja (Nakić Radoš i sur., 2015; Nakić Radoš i sur., 2018). Također, najnoviji biopsihosocijalni model peripartalne depresivnosti kojeg su predložili Naja i sur., (2021), uvrstilo je i konstrukt anksioznosti specifične za trudnoću u svoj model, pri čemu su rezultati njihovog istraživanja pokazali kako je anksioznost specifična za trudnoću bila značajno povezana sa simptomima depresije nakon porođaja.

### 1.3.2.2. Stres

S obzirom na to da je peripartalno razdoblje obilježeno iznimnim i specifičnim promjenama kada se žene suočavaju s brojnim novim zahtjevima i stresorima, stres je bio relativno učestala tema istraživačkog interesa u istraživanjima PD-a (Žutić, 2023). Upravo različiti zahtjevi s kojima se žena susreće u kombinaciji s fizičkim naporima trudnoće, mogu trudnoću i cijelo peripartalno razdoblje učiniti stresnim događajem (Stanton i sur., 2002). Pritom literatura dosljedno pokazuje značajnu i gotovo središnju ulogu stresa pri oblikovanju rizika za PD, bilo tijekom trudnoće (Da Costa i sur., 2000; Lancaster i sur., 2010; Žutić i sur., 2018) ili nakon porođaja (Beck, 2001; Biaggi i sur., 2016; Guintivano i sur., 2018; O'Hara, 1996; Yim i sur., 2015), a navedeno su potvrdili i pregledni radovi iz područja (Hutchens i Kearney, 2020; Kim i sur., 2022). Najnoviji „kišobran“ pregledni rad utvrdio je da su među glavnim psihološkim korelatima PD-a bili čimbenici povezani sa stresom, odnosno doživljeni stresni životni događaji i stres oko djeteta (Al-abri i sur., 2023). Domaća su istraživanja također pružila podršku empirijskoj literaturi o važnoj ulozi stresa za predviđanje simptoma depresivnosti tijekom trudnoće (Žutić i sur., 2018) ili dijagnoze depresije nakon porođaja (Nakić Radoš i sur., 2013). Pritom je većina istraživanja ispitivala doživljenu razinu intenziteta stresa preko upitnika samoprocjene (npr. Žutić i sur., 2018; Nakić Radoš i sur., 2013). Premda Nakić (2011) ističe da, neovisno o konceptualizaciji stresa kao zbroja stresora ili doživljaja intenziteta stresa, istraživanja pokazuju da stres ima značajnu ulogu u razvoju simptoma PD-a. Međutim, daleko se manji dio istraživanja posvetio pitanjima razlučivanja vrste stresora koji imaju najveći učinak na razvoj PD-a, učinka stresa s obzirom na njegovo trajanje, odnosno kroničnost, kao i postoji li svojevrsno kritično razdoblje kada stresori imaju najveći učinak na mentalno zdravlje trudnice ili majke.

Ipak, nekoliko je istraživanja u ovom području pružilo djelomične odgovore na prethodne probleme. Istraživanje u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) na preko 3500 novopečenih majki pokušalo je utvrditi učinke različitih stresnih životnih događaja u godini prije porođaja na razvoj simptoma PD-a (Qobadi i sur., 2016). Autori su pritom kategorizirali stresore u četiri grupe: financijske, relacijske, povezane s traumom i emocionalne. Rezultati su pokazali da su majke koje su doživjele visok relacijski stres s niskim financijskim i visokim stresorima povezanim s traumom, imale najveći rizik od dijagnoze PD. Autori su istaknuli da rezultati naglašavaju da je važno djelovati preventivno na način da se potiče zdrav odnos između partnera tijekom trudnoće (Qobadi i sur., 2016). Isto je istraživanje ispitivalo i povezanost kvantitete stresora i PD-a te su pronašli da su majke s više od 5 stresnih životnih

događaja imale najveću prevalenciju PD-a (43,4 %) te su u prosjeku imale veći broj doživljenih stresnih životnih događaja (3,5) u odnosu na one bez PD-a (1,8) (Qobadi i sur., 2016).

Drugo je istraživanje na etnički raznovrsnom uzorku, pronašlo da su žene s depresivnošću nakon porođaja imale preko tri puta više svakodnevnih stresora od usporedne skupine (19 naspram 6), pri čemu su najistaknutiji stresori bili "previše obaveza", "nedovoljno vremena" i "bračni problemi" (Guintivano i sur., 2017). Longitudinalno istraživanje na preko 1000 žena iz Južne Afrike pokazalo je da povezanost velikih životnih događaja s PD-om ovisi o težini samog događaja pri čemu je doživljaj ekstremnih stresora (npr. svjedočenje nasilnom zločinu, opasnost od smrti) bio značajan prediktor za PD, dok blaži bračni i financijski stresori nisu bili značajni (Ramchandani i sur., 2009).

Kao još jedan snažan rizičan čimbenik PD-a pokazala se neplaniranost ili neželjenost trudnoće, što mnogi povezuju s povišenom razinom stresa, što posljedično može dovesti do aktivacije HPA osovine i otpuštanja glukokortikoida (Beck, 2001; Biaggi i sur., 2016; Gastaldon i sur., 2022). Pritom su neki pokazali da su prvorodilje s neplaniranom ili neželjenom trudnoćom u većem riziku od PD-a (Dadi i sur., 2020), što se dodatno može objasniti povišenim stresom radi novosti i nepredvidivosti situacije, odnosno trudnoće.

### **1.3.3. Socijalni rizični čimbenici**

Kada je riječ o društvenim čimbenicima, najnoviji pregledni radovi, od čega dva „kišobran“ pregledna rada, istaknula su prethodna ili trenutna iskustva nasilja te obiteljskog ili partnerskog nasilja kao jedan od snažnijih rizičnih čimbenika za depresivnost nakon porođaja neovisno o tome javlja li se prije ili tijekom peripartalnog razdoblja (Al-abri i sur., 2023; Gastaldon i sur., 2022; Guintivano i sur., 2018; Hutchens i Kearney, 2020; Yang i sur., 2022). Iskustvo nasilja ili zlostavljanja u kontekstu PD-a, može se objasniti povišenim traumatskim stresom i strahom kod osoba koje su doživjele nasilje, ali i socijalnom izolacijom, narušenim odnosom s partnerom ili obitelji, nedostatkom socijalne podrške ili osjećaja sigurnosti (Koirala i Chuemchit, 2020). Također, socijalna podrška i socioekonomski status (SES) smatraju se važnim čimbenicima u oblikovanju rizika za PD te će njihova uloga biti detaljnije opisana u nastavku.



### **1.3.3.1. Socijalna podrška i kvaliteta partnerske veze**

Kada je riječ o percipiranoj podršci, literatura je gotovo nedvojbeno istaknula socijalnu podršku i kvalitetnu partnersku vezu ili zadovoljstvo partnerskom vezom kao važne prediktore depresivnosti tijekom trudnoće i nakon porođaja (Alshikh Ahmad i sur., 2021; Beck, 2001; Biaggi i sur., 2016; Dadi i sur., 2020; Lancaster i sur., 2010; Yim i sur., 2015; Zhao i Zhang, 2020). Najnoviji „kišobran“ pregledni rad utvrdio je da su među glavnim korelatima PD-a bili nedostatak socijalne podrške, povijest zlostavljanja i bračni sukobi (Al-abri i sur., 2023). Novije istraživanje pokazalo je da je niska ili umjerena socijalna podrška povećavala rizik za depresivnošću nakon porođaja (Cho i sur., 2022). Zaštitna uloga kvalitetne socijalne podrške često se shvaća na način da blagotvorno djeluje na svakodnevni stres i umanjuje njegove učinke po mentalno zdravlje te spada u osobne resurse koji olakšavaju nošenje sa stresnim situacijama (Žutić, 2018). Ipak, neka istraživanja na domaćem uzorku pokazala su da je važan i izvor socijalne podrške, pri čemu je percipirana socijalna podrška od prijatelja u trudnoći i ranom puerperiju bila značajan prediktor poslijeporođajne depresije, dok se podrška od partnera i obitelji nije pokazala značajnom (Nakić Radoš i sur., 2016). Međutim, rijetka su istraživanja ispitala socijalnu podršku od više različitih izvora, a iz prethodnih istraživanja jasno je kako uloga podrške u nastanku PD-a varira ovisno o izvoru od kojih je primljena, kao i razdoblju kada je mjerena.

### **1.3.3.2. Socioekonomski status**

Socioekonomski status definiran je kao „položaj pojedinca ili skupine na socioekonomskoj ljestvici, koji je određen kombinacijom društvenih i ekonomskih čimbenika kao što su prihod, visina i vrsta obrazovanja, vrsta i prestiž zanimanja, mjesto stanovanja i—u nekim društvima ili dijelovima društva — etničko podrijetlo ili vjerska pozadina“ (APA, 2023). Kada je riječ o sociodemografskim i ekonomskim čimbenicima, rezultati nisu posve jednoznačni ili su pak proturječni, pri čemu neki ističu značajnu ulogu SES-a, dok drugi navode da je njegov utjecaj mali (Biaggi i sur., 2016; Goyal i sur., 2010). Primjerice, pokazalo se kako su žene nižeg socioekonomskog statusa u povećanom riziku za PD, pri čemu se ističu slabije imovinsko stanje i niži stupanj obrazovanja (Dadi i sur., 2020; Kim i sur., 2022; Lancaster i sur., 2010; Yang i sur., 2022). Drugo je istraživanje pokazalo da su prvorodilje s četiri indikatora niskog SES-a (niskih mjesečnih prihoda, nižeg obrazovanja, nevjenčanog bračnog statusa i nezaposlene) imale jedanaest puta veću vjerojatnost za povišenom depresivnošću tri mjeseca

nakon porođaja u odnosu na žene bez indikatora niskog SES-a, čak i nakon kontrole depresivnosti u trudnoći (Goyal i sur., 2010). Također i samački bračni status (udovištvo, rastava, separacija, samački status) (Le Strat i sur. 2011) te mlađa dob majke (Ghaedrahmati i sur., 2017) identificirani su kao rizični čimbenici, iako neka istraživanja nisu potvrdila vezu s PD-om (npr. Da Costa i sur., 2000; Žutić i sur., 2018).

Guintivano i suradnici (2018) u svome preglednom radu ističu kako povezanost majčine dobi i depresivnosti nakon porođaja vrlo vjerojatno ima krivulju U oblika, pri čemu je rizik veći do dobi od 24 godine, zatim se smanjuje između dobi od 24 i 35 godina, nakon čega se rizik ponovno povećava. Autori ističu kako se navedene dobne specifičnosti u riziku za PD moguće odražavaju razdoblja povećanog stresa i stupnja socijalne podrške koji imaju važnu ulogu za mentalno zdravlje. Pregledni rad studija iz bliskoistočnih zemalja utvrdio je da su najčešći rizični čimbenici depresivnosti nakon porođaja bili niski socioekonomski status, komplikacije u trudnoći, nisko obrazovanje, neplanirana trudnoća, status kućanice, neadekvatna socijalna podrška obitelji i hranjenje djeteta adaptiranim mlijekom (Alshikh Ahmad i sur., 2021). Osim toga, istraživanja učestalosti PD-a koja su pronašla različitu prevalenciju u razvijenim i manje razvijenim zemljama (Dadi i sur., 2020; Fish-Williamson i Hahn-Hoolbrook; Hahn-Hoolbrook i sur., 2018; Halbreich i Karkun, 2006; Liu i sur., 2022a; Wang i sur., 2021), istaknula su ulogu socioekonomskog i gospodarskog statusa, odnosno razvijenosti države. Velik varijabilitet u učestalosti PD-a između razvijenih zemalja i zemalja u razvoju objašnjen je ekonomskim razlikama među državama, stopama plodnosti, dostupnosti kvalitetne zdravstvene skrbi, nejednakostima prihoda i općenito gospodarskim razvojem (Hahn-Hoolbrook i sur., 2018; Wang i sur., 2021).

#### **1.4. Model dijateza-stres**

Nakon pregleda biološke i psihosocijalne literature, čini se da stres ima središnju ulogu u oblikovanju rizika za PD, bilo zasebno ili u kombinaciji s određenim biološkim ranjivostima, što je u skladu s modelom dijateza-stres. Model dijateza-stres jest teorijski okvir koji pretpostavlja vezu između dijateze, odnosno genetske predispozicije za razvoj problema mentalnog zdravlja i stresa (npr. stresni životni događaji, doživljaj traume ili nasilja u djetinjstvu) (Monroe i Simons, 1991).

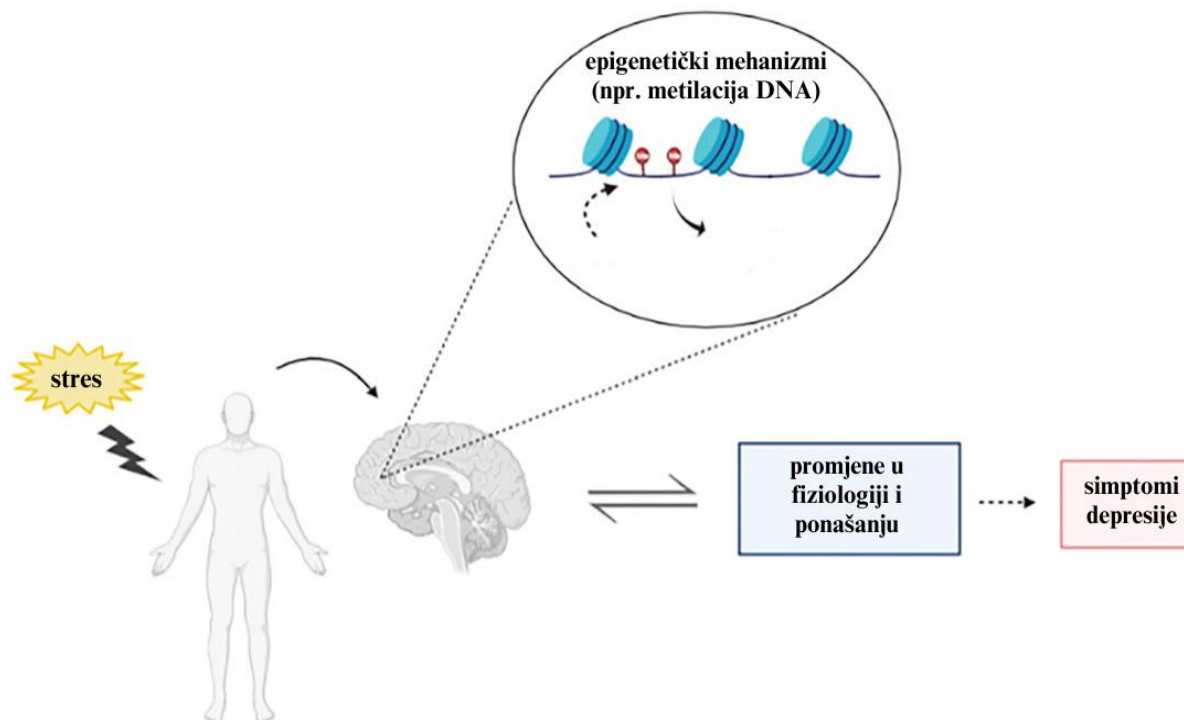
Literatura na peripartalnoj populaciji dosljedno pokazuje veliku i važnu ulogu stresa, bilo akutnog ili kroničnog, za razvoj PD-a. Zanimljivo je da su i neka biološka istraživanja utvrdila značajnu ulogu stresa u međuodnosu polimorfizma 5-HTTLPR i PD-a, iako su mehanizmi djelovanja još uvijek nepoznati. Pritom neki specifični negativni životni događaji, kao što su partnersko nasilje, povijest traumatskih iskustava, razvod, financijske teškoće, smrt voljene osobe, prirodne katastrofe i masovni sukobi dodatno povećavaju rizik za PD (Guintivano i sur., 2018). Također, pregledni rad Yima i suradnika (2015) ističe kako je u kontekstu stresa, rizik za PD posebno pojačan kada je stres uparen s drugim psihološkim, društvenim i biološkim ranjivostima. Drugi pregledni rad ističe kako upravo integrativni model interakcije gena i okoline najbolje objašnjava PD, odnosno da je uz visoku nasljednu komponentu PD-a, razina rizika dodatno pojačana raznim okolišnim rizičnim čimbenicima (npr. povijest psihijatrijskih poteškoća, niži socioekonomski status, negativni životni događaji) kojima je zajedničko da povisuju razinu stresa (Guintivano i sur., 2018). S obzirom na prethodno opisanu literaturu, čini se da je uloga stresa za PD vrlo važna te da se radi o složenom međuodnosu koji ovisi o raznim individualnim biološkim ranjivostima, a koji i dalje nije u potpunosti razjašnjen.

#### **1.4.1. Istraživanja međuodnosa genetskih čimbenika i epigenetskih modifikacija sa stresom**

Istraživanja su utvrdila važnost međuodnosa genetskih predispozicija s okolišnim čimbenicima u oblikovanju rizika za depresiju na općoj populaciji (Lopizzo i sur., 2015), a osobito je mali dio istraživanja na peripartalnoj populaciji ispitao interakcije velikih životnih događaja ili stresa s biološkim predispozicijama za testiranje hipoteze dijateza-stres (Yim i sur., 2015). Stoga će neki pretpostavljeni mehanizmi biti prikazani pregledom radova na općoj populaciji. Općenito, pokazalo se da izloženost stresu uzrokuje specifične epigenetičke modifikacije gena povezanih s neurobiologijom depresije, uključujući serotoninski prijenosnik (Ding i Dai, 2019). Osim toga, pretpostavlja se i da je povezanost stresa s depresijom moderirana genetskim čimbenicima, uključujući polimorfizam 5-HTTLPR što su pokazala razna prethodno istaknuta istraživanja (npr. Mehta i sur., 2012; Scheid i sur., 2007), a da su mogući i medijacijski odnosi preko metilacije gena za serotoninski prijenosnik (Lopizzo i sur., 2015). Pretpostavljeni međuodnos stresa, epigenetskih modifikacija i depresivnosti na općoj populaciji shematski je prikazan na Slici 4.

#### Slika 4

*Shematski prikaz odnosa stresa, epigenetskih mehanizama i depresije, preuzeto i prevedeno iz prikaza Sales i suradnika (2021), uz dopuštenje autora.*



#### 1.4.2. Istraživanja na općoj populaciji

Vrlo poznata i uvelike citirana longitudinalna studija na općoj populaciji ispitala je zašto stresna iskustva kod nekih ljudi dovode do depresije, a kod drugih ne (Caspi i sur., 2003). Utvrđeno je da je polimorfizam 5-HTTLPR u interakciji sa stresnim životnim događajima povezan s rizikom od depresije, pri čemu su osobe s jednom ili dvije kopije kratkog alela (nositelji genotipa S/S ili S/L) pokazivale više razine simptoma depresije, dijagnoze depresije i suicidalnosti u odgovoru na stresne životne događaje u odnosu na osobe homozigotne za dugi alel (L) (Caspi i sur., 2003). Drugim riječima, u situacijama stresnih iskustava, genotip s barem jednim alelom S je bio povezan s rizikom za depresivnost. Slično tome, meta-analiza na 54 studije na općoj populaciji pronašla je da polimorfizam 5-HTTLPR moderira odnos između stresa i depresije, na način da je alel S povezan s rizikom razvoja depresije kod osoba pod visokim stresom (Karg i sur., 2011). Druga je meta-analiza na općoj populaciji pokazala kako je interakcija polimorfizma 5-HTTLPR i stresa za rizik od depresije bila opažena u situacijama duljeg trajanja stresa i kada je stres doživljen unutar godine dana (Delli Colli i sur., 2022).

No, suprotno prethodnim istraživanjima, neki su radovi utvrdili da nema povezanosti genetskih i okolišnih čimbenika u oblikovanju rizika za depresijom. Meta-analiza na preko 14 tisuća sudionika na općoj populaciji nije potvrdila da je polimorfizam 5-HTTLPR bilo sam ili u interakciji sa stresnim životnim događajima, povezan s rizikom od depresije (Risch i sur., 2009). Slične neznačajne podatke dobila je i druga meta-analiza, predloživši da nema dovoljno dokaza o interakciji 5-HTTLPR i stresnih životnih događaja (Munafò i sur., 2009).

### **1.4.3. Istraživanja na peripartalnoj populaciji**

Biopsihosocijalna istraživanja PD-a vrlo su rijetka (Yim i Dunkel Schetter, 2019), no rezultati upućuju na to da se genetski učinak za rizik od PD-a često pojavi tek kada se uzmu u obzir epigenetski čimbenici ili interakcija gena s okolišnim činiteljima (Batt i sur., 2020; Elwood i sur., 2019). Također, istraživanja su otkrila brojne normativne neurokemijske i stanične promjene u serotoninском sustavu tijekom reproduktivne dobi žene, ali se gotovo ništa ne zna o tome kako one mogu biti promijenjene pod utjecajem stresa ili kako stres može stvoriti posve nove učinke na serotoninски sustav (Lonstein, 2019). No, peripartalno razdoblje je „standardizirano“ stresno razdoblje pogodno za istraživanja međudnosa gena i okoline (Doornbos i sur., 2009), te je porođaj zapravo dobro definirani okolišni čimbenik koji omogućava relativno homogeni uzorak (Costas i sur., 2010).

Premda su istraživanja međudnosa genetskih i okolišnih čimbenika PD-a proturječna, većinom pružaju dokaze modelu dijateza-stres. Istraživanja predlažu da se negativan učinak stresa za razvoj PD-a prenosi preko nekoliko različitih bioloških procesa poput neravnoteže osi HPA i interakcije s genetskim i epigenetskim mehanizmima (Elwood i sur., 2019; Lara-Cinisomo i sur., 2016; Payne i Maguire, 2019). Jedan pregledni rad ističe da je interakciju između okolišnih čimbenika i polimorfizma 5-HTTLPR za depresivnost nakon porođaja ispitalo šest studija, pri čemu su pozitivni rezultati pronađeni u četiri rada (Figueiredo i sur., 2015).

Neki su autori utvrdili povezanost kratkog alela polimorfizma 5-HTTLPR s PD kasnije nakon porođaja i to samo kod žena koje su doživjele negativne životne događaje (Mehta i sur., 2012) ili onih niskog obrazovanja (Mitchell i sur., 2011). Primjerice, na velikom američkom uzorku majki, pokazalo se da interakcija genotipa S/S i niskog obrazovanja povećava rizik za depresivnu epizodu tijekom prve godine nakon porođaja (Mitchel i sur., 2011). Točnije, sa

svakom godinom obrazovanja, nositeljice većeg broja alela S, imale su 18% manje rizika za PD. Drugo je istraživanje utvrdilo važnost specifičnih stresnih životnih događaja, tako što su pronašli podatak da su trudnice sa genotipom S/S imale veću vjerojatnost doživjeti povišenu depresivnost ako su bile izložene zlostavljanju u djetinjstvu (Scheid i sur., 2007). Osim toga, neki su poveznicu alela S pronašli s PD-om rano nakon porođaja i to samo kod trudnica s depresijom u anamnezi (Binder i sur., 2010).

Druga su istraživanja pak utvrdila povezanost alela L s rizikom od PD-a u uvjetima povišenog stresa u trudnoći. Primjerice, na brazilskom uzorku majki nakon porođaja, nositeljice alela L koje su doživjele stresne događaje tijekom trudnoće pokazivale su više simptoma depresije u odnosu na nositeljice alela S (Pinheiro i sur., 2013). Osim toga, neke studije čak izvještavaju o odsutnosti veze između polimorfizma 5-HTTLPR i PD-a (Khabour i sur., 2013). Kada je riječ o epigenetičkim istraživanjima međuodnosa odnosa stresa, epigenetskih mehanizama i depresije kojeg su prikazali Sales i suradnici (2021) (Slika 4), takva istraživanja na peripartalnom uzorku u kontekstu PD-a još uvijek ne postoje.

Iz navedenog pregleda radova, ističu se obećavajući, premda oprečni rezultati u području biopsihosocijalnih istraživanja rizika za PD. Zaključno, empirijski podaci pokazuju da je PD heterogen poremećaj, oblikovan kombinacijom višestrukih (epi)genetskih i okolišnih čimbenika te njihovim međuodnosima, radije nego jednim zasebnim genetskim ili okolišnim utjecajem (Elwood i sur., 2019; Luo i sur., 2023). Međutim i dalje ostaje nepoznato koji biološki čimbenici, pod kojim psihosocijalnim uvjetima i u kojem trenutku peripartalnog razdoblja imaju najveću ulogu u razvoju PD-a.

## **1.5. Problematika istraživanja PD-a**

Nekoliko ključnih metodoloških problema proizlazi iz istraživanja PD-a. Prvenstveno, radi se o nesrazmjeru istraživanja depresije u trudnoći i poslije porođaja. Premda je DSM-5 još 2013. godine proširio vremensku odrednicu poslijeporođajne depresije da obuhvaća cijelo peripartalno razdoblje uključujući i trudnoću, i dalje je prisutna znatna istraživačka pristranost prema depresiji nakon porođaja. Osim toga, istraživanja pružaju mnogo širu vremensku odrednicu javljanja PD-a nakon porođaja, u odnosu na onu istaknutu u DSM-5 i MKB-11. Noviji „kišobran“ pregledni rad ističe kako su mnogi čimbenici rizika ispitani samo nakon porođaja, uz nedostatne dokaze o njihovoj povezanosti s depresivnošću tijekom trudnoće, pri

čemu se predlaže razdvajanje ispitivanja rizičnih čimbenika za depresivnost u trudnoći i nakon porođaja kao važan prvi korak u razjašnjavanju etiologije PD-a (Al-abri i sur., 2023). Sličan zaključak pruža i nedavni pregledni rad koji predlaže razdvajanje vremenskog specifikatora unutar DSM-5 klasifikacije na PD s početkom u trudnoći i PD s početkom nakon porođaja, umjesto dosadašnje klasifikacije „*s peripartalnim početkom*“ (Nakić Radoš i sur., 2024a).

Osim toga, istraživanja su vrlo heterogena i obilježena metodološkim različitostima što je vrlo vjerojatno jedan od razloga nedosljednih ili čak proturječnih nalaza. Primjerice, učestalost PD-a u istraživanjima uvelike varira ovisno o vremenu mjerenja (trudnoća ili poslije porođaja), načinu mjerenja (samoprocjene ili dijagnostički intervju), karakteristikama populacije, isključnim kriterijima, kulturalnim specifičnostima i ostalim čimbenicima. Pritom, velik dio nedosljednosti proizlazi iz uporabe raznolikih mjernih instrumenata (i kritičnih rezultata), od kojih svaki ima uzima u obzir različite simptome ili u različitoj mjeri uključuje ili isključuje somatske simptome depresije. Iz meta-analiza i sustavnih preglednih radova koji radi izrazite heterogenosti istraživanja ne mogu provesti snažnije statističke postupke, naglašava se potreba za ujednačenijim pristupom istraživanju PD-a.

Nadalje, iako su abnormalnosti u biološkim sustavima potvrđene istraživanjima depresivnog poremećaja na općoj populaciji, malo je njih ispitivalo poslijeporođajnu depresiju (Newport i sur., 2004), a još manje depresiju u trudnoći. Iako su biološke odrednice PD-a unazad nekoliko godina dobile sve veću znanstvenu pozornost, empirijski podaci i dalje su nedovoljno ujednačeni kako bi se donijeli čvrsti zaključci. Kada je riječ o ulozi serotonina u podlozi PD-a, istraživanja su također bila više usmjerena na depresivnost nakon porođaja, stoga je njihov odnos tijekom cijelog peripartalnog razdoblja i dalje nepoznat. Unatoč tome što se pokazalo da PD ima snažnu genetsku komponentu, genetska istraživanja uloge gena za serotoninski prijenosnik su rijetka i često proturječna, a epigenetska istraživanja gotovo ne postoje. Dodatno, unutar genetskih studija, novije otkriveni trialelni polimorfizam 5-HTTLPR/rs25531 vrlo je rijetko korišten pa je poznavanje njegove uloge za PD ograničeno. Nadalje, iako je povezanost stresa i PD-a višestruko potvrđena, rijetko je ispitana u interakciji s genetskim, a poglavito epigenetskim čimbenicima. Osim toga, istraživanja su često ispitivala velike životne događaje, dnevne stresore, katastrofične događaje, roditeljski stres ili doživljaj stresa (Yim i sur., 2015), međutim, rijetki su koristili više mjera stresa, a čini se da pažljiva procjena kumulativnih životnih događaja daje veću snagu za procjenu rizika pojedinca za PD (Guintivano i sur., 2018). U skladu s prethodnim, pregledni rad Yima i suradnika (2015) ističe

kako je teorijska osnova bioloških čimbenika u podlozi PD-a, prilično uvjerljiva, međutim, nedostaje empirijska podrška pri čemu su rezultati u najboljem slučaju, dvosmisleni.

Osim što su istraživanja bioloških odrednica PD-a rijetka i usmjerena na vrlo različite čimbenike, biopsihosocijalna istraživanja još su oskudnija (Yim i sur., 2015; Yim i Dunkel Schetter, 2019; Žutić, 2023). Razlog tome su brojne barijere koje otežavaju provedbu visokokvalitetnih integrativnih studija jer takve studije zahtijevaju interdisciplinarnu suradnju, više financijskih, logističkih i vremenskih resursa te je teže uskladiti više disciplina unutar istog istraživačkog nacrta po pitanju optimalnog metodološkog pristupa, metoda uzorkovanja, relevantnih kovarijata, kriterija uključenja, vremena mjerenja i sl. (Žutić, 2023). U simulacijskoj studiji provjere uporabe teorijski i empirijski odabranih kovarijata, pokazalo se da bi se teorijske kovarijate trebale kontrolirati, neovisno o pronađenim empirijskim dokazima (Lee, 2014), što nije uvijek bio slučaj u istraživanjima PD-a. Primjerice, meta-analiza je sugerirala kako bi buduća istraživanja povezanosti polimorfizama gena za serotoninški prijenosnik i PD-a trebala obratiti pozornost na kontroliranje važnih kovarijata kao što su dob, pušenje, okolišni čimbenici i drugi indikatori životnog stila (Li i sur., 2020a). Primjerice, pokazalo se kako žene s GDM-om imaju promijenjen metabolizam serotonina (Leitner i sur., 2017), stoga bi i dijagnoza GDM-a trebala biti kontrolirana u istraživanjima koja uključuju varijable vezane uz serotonin, što dosad nije učinjeno u prethodnim istraživanjima.

Nadalje, problematika određivanja vremenskih točaka mjerenja unutar istraživanja koja uključuju i biološke i psihosocijalne mjere PD-a, osobito je složena, iz praktičnih, ali i teorijskih razloga:

- 1) Praktično gledajući, metoda regrutiranja u bolnicama i zdravstvenim klinikama licem-u-lice važna je radi prikupljanja bioloških mjera, no zahtjevno je prikupiti uzorak trudnica rano u trudnoći, budući da se nerijetko samo rizične trudnoće, koje su pak često isključni kriterij za biološka istraživanja, bolnički prate od samih početaka trudnoće. Stoga, istraživanja u ovom području većim su dijelom uzimala uzorke krajem trudnoće, a tada biološke mjere mogu pokazivati drugačiji učinak prvenstveno radi znatnih hormonalnih promjena koje se događaju uslijed pripreme za nadolazeći porođaj.
- 2) Teorijski gledajući, određivanje razdoblja mjerenja PD-a čini se od važnosti za biološke studije PD-a. Neki pregledni radovi ističu kako postoje razlike u utjecaju određenih genetskih čimbenika ovisno o vremenu mjerenja u peripartalnom razdoblju, naglašavajući da su kasna trudnoća i rani puerperij razdoblja veće genetske osjetljivosti za PD (Figueiredo



i sur., 2015; McEvoy i sur., 2017). S druge strane, Yim i suradnici (2015) predlažu da će se vjerojatnije otkriti povezanost bioloških mjera i PD-a ranije u trudnoći te ranije nakon porođaja.

Iz navedenog proizlazi važnost da se istraživanja usmjere na empirijski i teorijski potkrijepljenim vremenskim razdobljima povećane osjetljivosti, imajući u vidu i praktična pitanja uzorkovanja, mogućnost usporedivosti s drugim studijama, ali i specifične biopsihosocijalne mjere koje ispituju.

Iz pregleda literature čini se da je pitanje PD-a daleko složenije nego što se prethodno pretpostavljalo. Uzimajući sve navedeno u obzir, čini se da je PD ozbiljan javnozdravstveni problem s visokom (i potencijalno rastućom) učestalosti, dugoročnim i dalekosežnim posljedicama te da je riječ o heterogenom poremećaju, nejasne etiologije (Hutchens i Kearney, 2020). Unatoč tome što su se istraživanja većinski bavila neonatalnim ishodima (Braun i sur., 2019) ili pak samo depresijom poslije porođaja (npr. Guintivano i sur., 2018), proširenjem vremenske odrednice PD-a (APA, 2013) izjednačena je važnost cijelog peripartalnog razdoblja, kako za kliničku, tako i za istraživačku praksu. Također, čini se da je isključivo biološki ili psihosocijalni pristup nedostatan za potpuno i dubinsko razumijevanje ovog slojevitog poremećaja. Pritom je razumijevanje biološke osnove PD-a, a posebice uloge serotonina, i dalje nejasno. No, unatoč nejednoznačnim podacima, istraživanja upućuju na to da bi PD mogla biti povezana s jedinstvenim promjenama u serotoninskoj funkciji specifičnim za dinamično peripartalno razdoblje, radi čega je ključno proširiti saznanja o tome koliko je i na koji način serotonin uključen u etiologiju PD-a (Newport i sur., 2004; Lonstein, 2019). Bolje poznavanje etiologije ovog slojevitog poremećaja raširene pojavnosti ima važne teorijske implikacije za sveobuhvatnije razumijevanje etiologije PD-a i razvoj boljih konceptualnih modela, te kliničke implikacije za razvoj preciznijih dijagnostičkih alata i terapijskih pristupa kako bi se poboljšala prevencija, rano prepoznavanje i liječenje te umanjili osobni, obiteljski i javnozdravstveni tereti koje proizlaze iz neliječene PD.

Zaključno, radi detaljnijeg razumijevanja ovog složenog poremećaja nužan je biopsihosocijalni, odnosno interdisciplinarni istraživački pristup koji obuhvaća integraciju različitih bioloških i psihosocijalnih čimbenika, kao i ispitivanje njihovog međuođnosa unutar longitudinalnog nacrta s mjerenjima u trudnoći i nakon porođaja.

## 2. CILJ, PROBLEMI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

### CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja je ispitati biološke i psihosocijalne odrednice depresivnosti u trudnoći i nakon porođaja te utvrditi međuodnos bioloških i psihosocijalnih čimbenika za depresivnost u trudnoći i nakon porođaja.

### ISTRAŽIVAČKI PROBLEMI I HIPOTEZE

**Istraživački problem 1:** Ispitati koje su biopsihosocijalne odrednice povezane s depresivnošću u trudnoći i nakon porođaja.

**Istraživački problem 1.a:** Ispitati jesu li odabrani indikatori funkcije serotoninskog sustava (koncentracija serotonina, polimorfizam i metilacija gena za serotoninski prijenosnik) povezani s depresivnošću u trudnoći i poslije porođaja.

**Hipoteza 1.a:** Očekuje se da će niža koncentracija serotonina biti povezana s višom depresivnošću u trudnoći i poslije porođaja, dok se za polimorfizam i metilaciju gena za serotoninski prijenosnik ne može pretpostaviti smjer povezanosti s depresivnošću u trudnoći i poslije porođaja radi nedosljednih i oskudnih rezultata u literaturi.

**Istraživački problem 1.b:** Ispitati koji su psihosocijalni čimbenici (opća anksioznost, anksioznost specifična za trudnoću, stres (doživljaj stresa i veliki životni događaji), socijalna podrška obitelji, prijatelja i partnera) povezani s depresivnošću u trudnoći i poslije porođaja.

**Hipoteza 1.b:** Očekuje se da će viša anksioznost (opća anksioznost i anksioznost specifična za trudnoću), viši stres (doživljaj stresa i veliki životni događaji u trudnoći) te niža socijalna podrška (od obitelji, prijatelja i partnera) biti povezani s višom depresivnošću u trudnoći i poslije porođaja.

**Istraživački problem 1.c:** Ispitati koliko odabrani indikatori funkcije serotoninskog sustava (koncentracija serotonina, polimorfizam i metilacija gena za serotoninski prijenosnik) i psihosocijalni čimbenici (opća anksioznost, anksioznost specifična za trudnoću, doživljaj stresa, veliki životni događaji u trudnoći, socijalna podrška obitelji, prijatelja i partnera) izmjereni u trudnoći mogu predviđati depresivnost poslije porođaja.

**Hipoteza 1.c:** Očekuje se da će niža koncentracija serotonina predviđati depresivnost poslije porođaja, dok se za polimorfizam i metilaciju DNA gena za serotoninski prijenosnik ne mogu pružiti specifičnije pretpostavke radi nedosljednih i oskudnih rezultata u literaturi. Također, očekuje se da će svi psihosocijalni čimbenici (viša opća anksioznost i anksioznost specifična za trudnoću, viši doživljaj stresa, više velikih životnih događaja u trudnoći te niža socijalna podrška od obitelji, prijatelja i partnera) objasniti dodatni dio varijance depresivnosti poslije porođaja.

**Istraživački problem 2:** Ispitati međuodnos između bioloških i psihosocijalnih čimbenika za depresivnost u trudnoći i nakon porođaja.

**Istraživački problem 2.a:** Ispitati moderacijsku ulogu polimorfizma gena za serotoninski prijenosnik u odnosu između stresa (doživljaja stresa i velikih životnih događaja) i depresivnosti u trudnoći.

**Hipoteza 2a:** Očekuje se da će polimorfizam gena za serotoninski prijenosnik moderirati odnos između stresa (doživljaja stresa i velikih životnih događaja) i depresivnosti u trudnoći, no ne može se pretpostaviti jasan smjer povezanosti radi nedosljednih rezultata u literaturi.

**Istraživački problem 2.b:** Ispitati moderacijsku ulogu polimorfizma gena za serotoninski prijenosnik u odnosu između stresa (doživljaja stresa i velikih životnih događaja u trudnoći) i depresivnosti nakon porođaja.

**Hipoteza 2b:** Očekuje se da će polimorfizam gena za serotoninski prijenosnik moderirati odnos između stresa (doživljaja stresa i velikih životnih događaja u trudnoći) i depresivnosti nakon porođaja, no ne može se pretpostaviti jasan smjer povezanosti radi nedosljednih rezultata u literaturi.

**Istraživački problem 2.c:** Ispitati medijacijsku ulogu metilacije gena za serotoninski prijenosnik u odnosu između stresa u trudnoći (doživljaja stresa i velikih životnih događaja u trudnoći) i depresivnosti nakon porođaja.

**Hipoteza 2.c:** Očekuje se da će viši doživljaj stresa i veliki životni događaji u trudnoći biti izravno povezani s višom depresivnošću nakon porođaja, ali i neizravno preko metilacije gena za serotoninski prijenosnik, no ne može se pretpostaviti jasan smjer povezanosti radi oskudnih rezultata u literaturi.

### 3. METODA

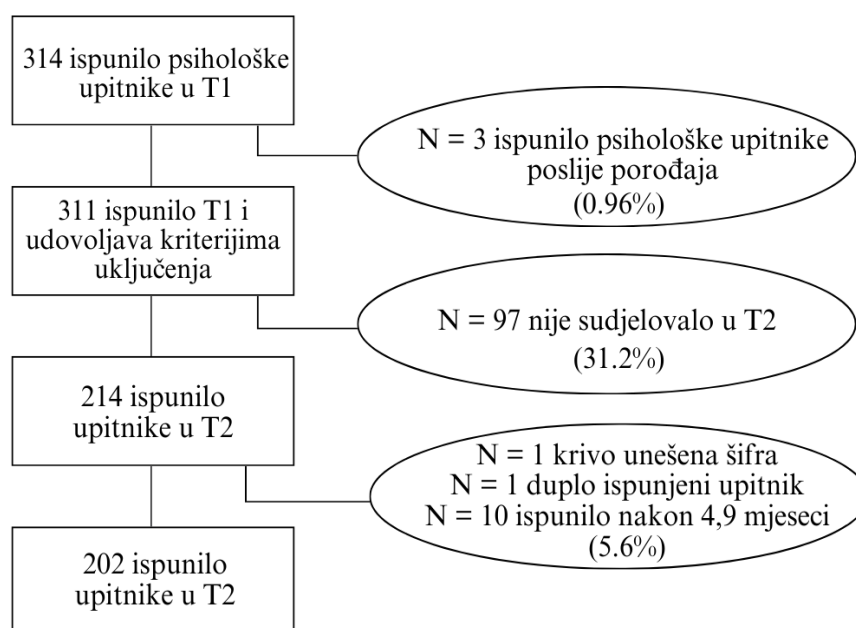
#### 3.1. Sudionice

U istraživanju su sudjelovale punoljetne trudnice u posljednjem tromjesečju trudnoće, gestacijske dobi između 37 i 42 tjedna ( $N = 202$ ) koje su pratile trudnoću na Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra (KBC) Zagreb. Budući da je istraživanje bilo dio većeg projekta u kojem su se prikupljali i uzorci posteljice i krvi pupkovine, uključene su sudionice koje su rodile planiranim carskim rezom kako bi se ujednačila procedura uzorkovanja navedenih bioloških uzoraka i isključili potencijalni učinci načina porođaja i cirkadijanih ritmova na biološka mjerenja u tim uzorcima. Isključni kriteriji unutar većeg projekta bili su višeplodna trudnoća, vaginalni porođaj ili hitni carski rez, prethodna dijagnoza dijabetesa tipa I ili II, teža patološka stanja u trudnoći osim gestacijskog dijabetesa (npr. epilepsija, intrauterini zastoj rasta fetusa (IUGR)), bilo kakve fetalne ili neonatalne anomalije i prijevremeni porođaj (gestacijska dob kraća od 37 tjedana)). Dijagnoza GDM-a utvrđena je prema kriterijima Međunarodne asocijacije studijskih grupa za istraživanje dijabetesa u trudnoći (IADPSG; Metzger i sur., 2010), primijenjenim u hrvatskom kliničkom okruženju (Lovrenčić i sur., 2013).

U istraživanju je 311 sudionica ispunilo relevantne psihološke upitnike u prvoj točki mjerenja, od kojih je 214 ispunilo upitnik drugoj točki mjerenja, nakon porođaja. Ukupno 10 trudnica sudjelovalo je u drugoj točki mjerenja pet i više mjeseci nakon porođaja, zbog čega su isključene iz daljnjih analiza, a dvije su sudionice izbačene radi nemogućnosti spajanja podataka. Konačan uzorak sastojao se od 202 trudnice, koje su u istraživanju sudjelovale u obje točke mjerenja (Slika 5).

## Slika 5

Prikaz dijagrama toka osipanja sudionica.



Sudionice su imale u prosjeku 34 godine ( $SD = 4.7$ ), većinom su bile udane ili živjele s partnerom (96.5%), visokog obrazovanja (64.2%), zaposlene na stalno ili određeno (91.6%) te su živjele u urbanom području (79.5%) (Tablica A1 u Prilogu). Većina su bile višerodilje (61.4%), a za gotovo polovicu sudionica razlog planiranog carskog reza bilo je stanje poslije prethodnog carskog reza (48.0%). Također, većina je trudnoću planirala (67.2%), zaniijela je spontano (92.6%) i u prosjeku rodila u 39.-om tjednu trudnoće ( $SD = 0.9$ ) (Tablica A2 u Prilogu). Većina nije bolovala od kroničnih bolesti (80.7%), dok je više od polovice izvijestilo o bolesti tijekom trudnoće (56.3%), najčešće gestacijskom dijabetesu (37.6%) (Tablica A3 u Prilogu). Također, veći udio sudionica u trudnoći nije pušio cigarete (69.0%) niti pio alkohol (89.7%). Nakon porođaja, manji dio sudionica izvijestio je o komplikacijama na porođaju (8.4%), a većina sudionica (70.1%) i novorođenčadi (77.7%) nisu imali nikakve zdravstvene probleme nakon porođaja (Tablica A4 u Prilogu). Tijekom pandemije koronavirusa, sve su uključene trudnice prije porođaja bile negativne na SARS-CoV-2, utvrđeno PCR testom.

### 3.1.1. Provjera pristranosti uzorka

Kako bi se ispitala pristranost uzorka, provjerilo se postoje li značajne razlike u sociodemografskim, opstetričkim, zdravstvenim, biološkim i psihosocijalnim karakteristikama između skupina trudnica koje su sudjelovale samo u prvoj i koje su sudjelovale u obje točke mjerenja.

Kada je riječ o sociodemografskim varijablama, pokazalo se da između trudnica koje su sudjelovale u prvoj i obje točke mjerenja, nema statistički značajnih razlika u bračnom statusu, obrazovanju majke i partnera, radnom statusu majke i partnera, mjestu stanovanja te dobi majke (Tablica A1 u Prilogu). Također, nisu pronađene razlike u opstetričkim obilježjima, poput pariteta, planiranosti trudnoće, načina začeća, razloga carskog reza (prethodni carski rez ili položaj na zadak), spolu novorođenčeta ni gestacijskoj dobi (Tablica A2 u Prilogu). Nadalje, dvije skupine sudionica nisu se razlikovale ni u zdravstvenim obilježjima poput kroničnih bolesti i bolesti u trudnoći, kao ni vrsti pojedine bolesti (gestacijski dijabetes, povišeni krvni tlak, problemi sa štitnjačom, debljina i migrene), postojanju bolesti prije trudnoće, korištenju lijekova tijekom trudnoće, pušenju ili uporabi alkohola u trudnoći, niti u antropometrijskim čimbenicima, odnosno indeksu tjelesne mase prije trudnoće i dobitku tjelesne mase tijekom trudnoće (Tablica A3 u Prilogu).

Kada je riječ o biološkim varijablama, sudionice se nisu razlikovale u koncentraciji serotonina u punoj krvi, srednjoj vrijednosti metilacije ni u raspodjeli genotipova polimorfizama 5-HTTLPR i 5-HTTLPR/rs25531 (Tablica A5 i Tablica A6 u Prilogu). Dvije skupine sudionica nisu se značajno razlikovale ni u većini psihosocijalnih obilježja (depresivnost, broj stresora u drugom i trećem tromjesečju, doživljaj stresa, opća anksioznost, anksioznost specifična za trudnoću, socijalna podrška od obitelji, prijatelja i partnera) (Tablica A7 u Prilogu), osim značajno višeg broja doživljenih stresora u prvom tromjesečju kod sudionica koje su sudjelovale u obje točke mjerenja ( $p = .030$ ). No, nakon Bonferroni korekcije za višestruke usporedbe, korigirana  $p$  vrijednost za jedanaest  $t$  testova iznosi  $p = .005$ , pri čemu se izgubila značajnost razlike u broju doživljenih stresora u prvome tromjesečju između dvije grupe sudionica. Kada je riječ o kriterijskoj varijabli depresivnosti, od sudionica koje su sudjelovale samo u prvoj točki mjerenja ( $N = 92$ ), njih 3 (3.3%) imalo je povišenu depresivnost s rezultatom iznad kritičnog ( $\geq 13$ ), što nije bilo značajno različito u odnosu na 18 (8.9%) sudionica koje su imale povišenu depresivnost nakon porođaja ( $p = .092$ ).

## **3.2. Mjerni instrumenti**

Od biokemijskih i molekularno-bioloških analiza odredila se koncentracija serotonina te genotipizacija polimorfizama i izolacija metilacije gena za serotoninski prijenosnik. Od upitnika koje su ispunjavale sudionice, uz upitnik općih podataka, upitnici za psihosocijalne varijable obuhvaćali su Edinburški upitnik poslijeporođajne depresivnosti (EPDS), Skalu depresivnosti, anksioznosti i stresa (DASS-21), Ljestvicu procjene socijalne prilagodbe (SRRS), Ljestvicu zabrinutosti u trudnoći (LJZT), Ljestvicu percipirane socijalne podrške (SS-A) i Ljestvicu percipirane podrške partnera (LJPPP).

### **3.2.1. Biokemijske i molekularno-biološke analize**

#### **3.2.1.1. Prikupljanje uzoraka krvi i izolacija genomske DNA**

Uzorci krvi za određivanje koncentracije serotonina i izolaciju genomske DNA prikupljeni su na Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagrebu, a uzimalo ih je obučeno medicinsko osoblje. Uzorci su uzeti natašte u jutro u prosjeku na dan porođaja, iz lijeve kubitalne vene, u epruvete s antikoagulansom EDTA (Vacurette tube 6 mL K3EDTA, Greiner Bio-One). Uzorci su dobro promiješani, alikvotirani i pohranjeni u zamrzivač pri -80 °C do daljnje obrade.

Periodički, otprilike svaka 3 mjeseca, iz prikupljenih uzoraka krvi izolirana je genomska DNA koja se koristila za određivanje polimorfizama (poglavlje 3.2.1.3.) i metilacije (poglavlje 3.2.1.4.) gena za serotoninski prijenosnik. Genomska DNA izolirana je pomoću komercijalno dostupnog kompleta (Sigma-Aldrich, Qiagen) prema protokolu proizvođača, uz dodatni korak razgradnje RNA. Koncentracija i čistoća izolirane DNA određena je spektrofotometrijski (NanoDrop, ND-1000), a integritet je procijenjen elektroforezom u gelu agaroze. Uzorci izolirane DNA pohranjeni su pri -80 °C do daljnje obrade.

#### **3.2.1.2. Određivanje koncentracije serotonina**

Razina serotonina u punoj krvi mjerila se visokoprotočnom tekućinskom kromatografijom povezanom s elektrokemijskim detektorom (HPLC-ED), korištenjem komercijalno dostupnog kompleta (ChromSystems). Slijedeći primjer drugih istraživanja koja ističu važnost varijacija u broju trombocita za koncentraciju serotonina (Epperson i sur., 2003; Schins i sur., 2004;

Wulsin i sur., 2009), te budući da je gotovo sav serotonin u krvi, odnosno više od 99% pohranjeno u trombocitima, pri čemu je samo oko 0.1% nađeno u slobodnom obliku u plazmi (Anderson i Cook, 2016), izrazili smo koncentraciju serotonina kao molarnu ( $\mu\text{mol/L}$ ) i masenu koncentraciju serotonina u punoj krvi ( $\text{ng/ml}$ ), ali i kao masu serotonina po broju trombocita ( $\text{ng}/10^9$  trombocita) te volumenu trombocita ( $\text{ng}/\mu\text{L}$ ). Drugim riječima, molarna koncentracija odnosila se na broj molekula serotonina (izražen u mikromolima) po volumenu krvi (u litrama), masena koncentracija odnosila se na masu serotonina (u ng) po volumenu krvi (u mililitrima), masa serotonina po broju trombocita odnosila se na izračun mase serotonina (u ng) u  $10^9$  trombocita, a masa serotonina po volumenu trombocita izrazila se kao masa serotonina (u ng) u volumenu od jednog  $\mu\text{L}$  trombocita.

### **3.2.1.3. Genotipizacija polimorfizama gena za serotoniniski prijenosnik**

Polimorfizam varijabilnog broja tandemskih ponavljanja (VNTR) u promotoru gena *SLC6A4* – *5-HTTLPR* – te polimorfizam pojedinačnog nukleotida (SNP) unutar slijeda duge varijante polimorfizma *5-HTTLPR* – *rs25531* – genotipizirani su prema prethodno opisanom protokolu (Blažević i sur., 2017; Hranilović i sur., 2003). Duljine odsječaka određene su elektroforezom u gelu agaroze (3%).

Genotipovi bialelnog polimorfizma *5-HTTLPR* grupirani su u genotipove povezane s nižom (genotipovi *S/S* i *S/L*) i višom (genotip *L/L*) transkripcijskom aktivnosti, na način koji je korišten u drugim istraživanjima (Binder i sur., 2010; Comasco i sur., 2011a; Comasco i sur., 2011b; Lesch i sur., 1996; Mehta i sur., 2012). Pri razmatranju trialelnog polimorfizma *5-HTTLPR/rs25531*, alel *L* dodatno je difereciran u alel *L<sub>G</sub>* (duga varijanta s gvaninom na šestom nukleotidu), koji se povezuje s nižom transkripcijskom aktivnosti (Murphy i Moya, 2011; Sheikh i sur., 2008; Zalsman i sur., 2006), i alel *L<sub>A</sub>* (duga varijanta s adeninom na šestom nukleotidu) te su genotipovi grupirani u genotipove s nižom (*L<sub>A</sub>/L<sub>G</sub>*, *L<sub>G</sub>/L<sub>G</sub>*, *S/L<sub>A</sub>*, *S/L<sub>G</sub>*, *S/S*) i višom (*L<sub>A</sub>/L<sub>A</sub>*) transkripcijskom aktivnosti, sukladno drugim istraživanjima (npr. Blažević i sur., 2017; Wankerl i sur., 2014).

### **3.2.1.4. Kvantifikacija metilacije gena za serotoniniski prijenosnik**

Razine metilacije gena *SLC6A4* kvantificirale su se metodom pirosekvenciranja DNA modificirane bisulfitom. Metilacija je analizirana na 15 CpG-mjesta u prvom intronu gena



*SLC6A4*; pozicije analiziranih CpG mjesta prema referentnom slijedu NG\_011747.2 (NCBI) navedene su u Tablici 1. Prema uputama proizvođača, 800 ng DNA izolirane iz stanica periferne krvi, kao što je opisano u poglavlju 3.2.1.1., tretirano je natrijevim bisulfitom pomoću kompleta EZ DNA Methylation-Gold Kit (Zymo Research). Tretman bisulfitom prevodi nemetilirane citozine u uracile, a metilirane citozine ostavlja nepromijenjenima, čime uvodi specifične promjene u sekvencu DNA koje ovise o metilacijskom statusu pojedinačnih citozinskih ostataka. Područja od interesa unutar bisulfitom modificirane DNA umnožila su se korištenjem kompleta PyroMark PCR (Qiagen). Sljedovi korištenih početnica dizajnirani su pomoću programa PyroMark Assay Design 2.0. Uspješnost umnažanja ciljnih odsječaka potvrdila se elektroforezom u gelu agaroze (2%). Umnoženi odsječki pirosekvencirani su na uređaju PyroMark Q24 Advanced Pyrosequencing System (Qiagen), korištenjem odgovarajućeg kompleta za pirosekvenciranje od istog proizvođača. Postotak metilacije DNA na pojedinim CpG-mjestima automatski je očitán korištenjem programa PyroMark Q24 Software.

Kako bi se istražila faktorska struktura u razinama metilacije DNA, provedena je faktorska analiza metilacije 15 analiziranih CpG mjesta. Analizom glavnih komponenti ekstrahiran je jedan glavni faktor (Tablica 1), koji objašnjava 54.98% ukupne varijance. Sve varijable imaju vrlo visoko zasićenje na jednom ekstrahiranom faktoru u rasponu .60 do .85, što pokazuje da zajedno mjere isti latentni konstrukt, čime je jednofaktorsko rješenje opravdano. Prema tome, moguće je računati prosječnu vrijednost metilacije 15 analiziranih CpG mjesta, kako su činila i druga istraživanja (npr. Wankler i sur., 2014), kao zbroj vrijednosti metilacije na svim analiziranim CpG mjestima, podijeljen s njihovim ukupnim brojem. Pouzdanost ove mjere izračunata McDonald  $\omega$  koeficijentom bila je visoka i iznosila je .92.

**Tablica 1**

*Faktorska zasićenja metilacije na 15 CpG mjesta utvrđena analizom glavnih komponenti (N = 184)*

CpG mjesto <sup>1</sup>	Faktor
5405	0.60
5410	0.74
5418	0.74
5425	0.68
5433	0.84
5447	0.80
5455	0.74
5462	0.73
5465	0.76
5480	0.85
5489	0.84
5665	0.71
5690	0.73
5734	0.67
5736	0.64
Postotak varijance	<b>54.98%</b>

*Napomena.* <sup>1</sup>Navedene su pozicije analiziranih CpG mjesta prema referentnom slijedu NG\_011747.2 (NCBI).

### 3.2.2. Psihosocijalne mjere

#### 3.2.2.1. Edinburški upitnik poslijeporođajne depresivnosti (engl. *Edinburgh Postnatal Depression Scale*, EPDS; Cox i sur., 1987)

Za ispitivanje depresivnosti korišten je EPDS upitnik samoprocjene depresivnosti, koji je preveden i validiran na hrvatskom jeziku (Nakić Radoš i sur., 2013b). EPDS je jedan od najčešće korištenih upitnika za samoprocjenu simptoma depresije kod žena nakon porođaja, ali se učestalo upotrebljava i za vrijeme trudnoće (Nakić, 2011; Žutić i sur., 2018). Upitnik se sastoji od 10 čestica na kojima se procjenjuje učestalost simptoma depresije u posljednjih tjedan dana na ljestvici od 0 do 3. Ukupan rezultat se dobije zbrajanjem odgovora na svim česticama (uz obrnuto bodovanje pripadajućih čestica), pri čemu viši rezultat označava višu razinu depresivnosti. Osim poteškoća sa spavanjem, upitnik ne ispituje fiziološke simptome povezane s depresivnosti, već je usmjerena na kognitivna i afektivna svojstva depresije (Evans i sur., 2001) te mjeri i misli o samoozljeđivanju („*Pala mi je na pamet misao da se ozlijedim*“). Primjeri ostalih čestica su: „*Osjećala sam se uplašeno ili uspaničeno bez pravog razloga*“ i „*Osjećala sam se tužno ili jadno*“. Autori Cox i sur. (1987) utvrdili su pouzdanost unutarnje konzistencije .87, dok su istraživanja na hrvatskom uzorku pokazala pouzdanost Cronbach  $\alpha$  .84 (Perinčić, 2002; prema Nakić, 2011) do .86 (Nakić Radoš i sur., 2013a). Validacijsko istraživanje autora ljestvice sugeriralo je kritični rezultat od  $\geq 13$  kao najbolju procjenu depresivnosti (Cox i sur., 1987), dok je hrvatska verzija EPDS upitnika pokazala najbolja psihometrijska svojstva pri kritičnoj vrijednosti  $\geq 9$  (Nakić Radoš i sur., 2013b). U ovom istraživanju koristila se kritična vrijednost  $\geq 13$  koja je pokazala najbolju specifičnost utvrđenoj u nedavnoj meta-analizi individualnih podataka gdje su uključeni podaci i na sudionicama iz Hrvatske (Levis i sur., 2020). U ovom istraživanju pouzdanost EPDS upitnika mjerena McDonaldovim  $\omega$  koeficijentom iznosila je .86 u trudnoći i .87 poslije porođaja.

#### 3.2.2.2. Skala depresivnosti, anksioznosti i stresa (engl. *Depression, Anxiety and Stress Scales*, DASS; Lovibond i Lovibond, 1995)

Za ispitivanje doživljaja opće anksioznosti i stresa korišten je DASS upitnik samoprocjene koji se sastoji od podljestvica Depresija, Anksioznost i Stres. Upitnik je prethodno preveden na hrvatski jezik i validiran na peripartalnoj populaciji (Reić Ercegovac i Penezić, 2012). U ovom istraživanju koristila se skraćena verzija DASS-21 koja uključuje podljestvice Anksioznost i

Stres sa 7 čestica za svaku podljestvicu. Primjer čestice za podljestvicu Anksioznost je: „Zabrinjavale su me situacije u kojima bih mogla paničariti ili se osramotiti.“, a za podljestvicu Stres: „Događalo mi se da sam bila prilično osjetljiva.“. Zadatak sudionica je označiti u kojoj mjeri su doživjele pojedino stanje u posljednjih tjedan dana na ljestvici od 0 do 3. Rezultat se formira zbrojem odgovora za svaku podljestvicu, a viši rezultat označava višu razinu simptoma. Pouzdanost unutarnje konzistencije na uzorku majki nakon porođaja bila je .77 za anksioznost i .86 za stres (Miller i sur., 2006), a na hrvatskom uzorku trudnica Cronbach  $\alpha$  iznosio je .88 i .78 za podljestvice Anksioznost i Stres (Žutić i sur., 2018). U ovom istraživanju pouzdanost podljestvice Anksioznost mjerena McDonald  $\omega$  koeficijentom iznosila je .73 u trudnoći i .83 poslije porođaja, a za podljestvicu Stres iznosila je .89 u trudnoći i .92 poslije porođaja.

### **3.2.2.3. Ljestvica procjene socijalne prilagodbe** (engl. *Social Readjustment Rating Scale*, SRRS; Holmes i Rahe, 1967)

Za ispitivanje broja stresora u trudnoći korištena je SRRS skala kao standardizirana lista stresnih događaja, prilagođena za razdoblje trudnoće (Berkowitz i Kasl, 1983). Koristila se prilagođena verzija od 27 čestica koje ispituju prisutnost određenih velikih životnih događaja, primijenjena retrospektivno da se odnosi na svako tromjesečje trudnoće. Zadatak sudionice je označiti je li u prvom, drugom i trećem tromjesečju trudnoće doživjela bilo koji od navedenih 27 životnih događaja. Ako je neki stresni događaj trajao duže, sudionice su imale uputu označiti sva tromjesečja u kojima je stresan događaj bio prisutan. U skalu su uključeni i uobičajeni i rijetki životni događaji, u rasponu od primjerice, doživljaja promjene odgovornosti na poslu do razvoda ili smrti supružnika/partnera. Primjeri čestica su: „Vaš muž/partner je prešao na novu vrstu posla“ i „Dobili ste otkaz“. Viši rezultat označava viši broj doživljenih velikih životnih događaja koji su u ovom istraživanju promatrani kao ukupan broj doživljenih stresora, odnosno broj stresora u svakom tromjesečju trudnoće.

### **3.2.2.4. Ljestvica zabrinutosti u trudnoći** (LJZT; Nakić Radoš i sur., 2015)

Za ispitivanje anksioznosti specifične za trudnoću korišten je upitnik samoprocjene koji mjeri brige i strahove specifične za razdoblje trudnoće na četiri podljestvice: Zabrinutost za zdravlje ploda, Zabrinutost za vlastito zdravlje i porođaj, Zabrinutost za financije i bliske odnose te Zabrinutost za vlastiti izgled (Nakić Radoš i sur., 2015). Ljestvica se sastoji od ukupno 16

čestica na skali od 0 – uopće me nije brinulo do 3 – izrazito me brinulo. Primjer čestice je: „*Strah od mogućih zdravstvenih komplikacija nakon porođaja.*“. Zadatak sudionice je procijeniti koliko su osobu navedeni problemi zabrinuli tijekom posljednjih mjesec dana, a rezultat se formira zbrajanjem odgovora na svakoj čestici. Mogući raspon ukupnog rezultata kreće se od 0 do 48, pri čemu viši rezultat označava višu anksioznost specifičnu za trudnoću. Validacijsko istraživanje utvrdilo je pouzdanost Cronbach  $\alpha$  cijele ljestvice .80 te .72, .66, .60 i .72 za sve četiri podljestvice (Nakić Radoš i sur., 2015). U istraživanju na uzorku hrvatskih trudnica Cronbach  $\alpha$  na cijeloj ljestvici iznosio je .85, dok je za podljestvice iznosio od .73 do .83 (Žutić i sur., 2018). U ovom istraživanju korišten je ukupan rezultat na ljestvici, a pouzdanost u trudnoći mjerena McDonald  $\omega$  koeficijentom iznosila je .84.

### **3.2.2.5. Ljestvica percipirane socijalne podrške (engl. *Social Support Appraisals Scale, SS-A*; Vaux i sur., 1986)**

Za ispitivanje doživljaja socijalne podrške korištena je adaptacija SS-A ljestvice koja je prilagođena za hrvatski jezik (Hudek-Knežević, 1994). Ljestvica se sastoji od tri podljestvice: socijalna podrška prijatelja, obitelji i suradnika na poslu kojom se mjeri procjena kvalitete primljene podrške. U ovom istraživanju koristile su se podljestvice doživljaja socijalne podrške prijatelja i obitelji (Tkalčić, 1998) od kojih svaka ima 7 čestica s odgovorima na ljestvici od 1 – uopće se ne slažem do 5 – potpuno se slažem. Rezultat se formira zbrojem odgovora na svakoj čestici uz mogući raspon od 7 do 35, pri čemu viši rezultat označava višu socijalnu podršku. Primjer čestice za podljestvicu Obitelj je: „*Moja me obitelj prihvaća sa svim mojim dobrim i lošim stranama.*“, a za podljestvicu Prijatelji: „*Moji prijatelji i ja činimo mnogo jedni drugima.*“. Pouzdanost Cronbach  $\alpha$  u jednom istraživanju iznosila je .88 i .93 (Tkalčić, 1998), a na populaciji hrvatskih roditelja .91 za podljestvicu socijalne podrške od obitelji i .88 za podljestvicu socijalne podrške prijatelja (Nakić, 2011). U ovom istraživanju pouzdanost podljestvice podrška od obitelji iznosila je .91 u trudnoći i .96 poslije porođaja, a za podljestvicu podrška od prijatelja iznosila je .95 u trudnoći i .96 poslije porođaja.

### **3.2.2.6. Ljestvica percipirane podrške partnera (LJPPP; Nakić, 2011)**

Za ispitivanje podrške od partnera korištena je ljestvica od 5 čestica koja ispituje opće zadovoljstvo odnosom s partnerom, emocionalnu podršku, povjerenje partneru, instrumentalnu podršku i pouzdanje u partnera. Primjer čestice je: „*Koliko se možete*

*pouzdati u svog partnera kad Vam je potrebna pomoć? “. Odgovori su na ljestvici od 1 – uopće ne do 5 – u potpunosti, s rasponom od 5 do 25. Rezultat se formira zbrajanjem odgovora na svakoj čestici, a viši rezultat označava višu podršku od partnera. Istraživanje na hrvatskom uzorku utvrdilo je Cronbach  $\alpha$  pouzdanost od .74 do .87 u trudnoći i poslije porođaja (Nakić, 2011). U ovom istraživanju pouzdanost mjerena McDonald  $\omega$  koeficijentom iznosila je .78 u trudnoći i .85 poslije porođaja.*

### **3.2.3. Upitnik općih podataka**

Upitnik općih podataka obuhvaćao je pitanja o dobi, stupnju obrazovanja i radnom statusu sudionice i njezinog partnera, mjestu stanovanja, bračnom statusu, osobnim antropometrijskim mjerama neposredno prije i tijekom trudnoće, pušačkom statusu i uporabi alkohola prije i tijekom trudnoće. Uporaba alkohola u trudnoći korištena je kao dihotomna varijabla, pri čemu se uporabom alkohola smatralo ako je sudionica izvijestila da obično tijekom trudnoće u prilikama popije 1 ili više alkoholnih pića.

Prikupljeni su i opstetrički podaci poput gestacijske dobi, pariteta, načina začeća, željenosti i planiranosti trudnoće, komplikacija u trudnoći. U drugoj točki mjerenja uvrštena su pitanja o komplikacijama na porođaju, zdravstvenom problemu novorođenčeta, bolestima majke nakon porođaja i načinu hranjenja dojenčeta.

### **3.2.4. Medicinska dokumentacija**

Iz medicinske dokumentacije sudionica ekstrahirani su podaci o starosnoj dobi sudionice, paritetu, dijagnozi gestacijskog dijabetesa, relevantnim anamnestičkim podacima, načinu začeća, antropometrijskim mjerama, gestacijskoj dobi pri porođaju i spolu novorođenčeta. Indeks tjelesne mase prije porođaja izračunat je prema formuli: tjelesna masa neposredno prije trudnoće (u kilogramima) podijeljena s kvadratom visine (u metrima). Dobitak tjelesne mase u trudnoći izračunat je kao razlika tjelesne mase pri porođaju i tjelesne mase neposredno prije trudnoće.

### 3.3. Postupak

Istraživanje je provedeno od ožujka 2017. do srpnja 2023. u okviru istraživačkog projekta IP-2018-01-6547, financiranog od Hrvatske zaklade za znanost, pod nazivom „*Utjecaj majčinog metaboličkog stanja na serotoninski sustav posteljice i neonatusa: od metilacije DNA do funkcije proteina*“ (PLANS). Istraživanja unutar projekta dobila su odobrenje Etičkog povjerenstva KBC-a Zagreb i Bioetičkog povjerenstva Instituta Ruđer Bošković, dok je doktorsko istraživanje dobilo i odobrenje Etičkog povjerenstva Filozofskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Svim sudionicama pristupilo se u čekaonici trudničke ambulante ili bolničkoj sobi na Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb do tri dana prije planiranog carskog reza. Svaka je sudionica upoznata s ciljem projekta i istraživanja te im je naglašeno kako je sudjelovanje dobrovoljno i da se iz istraživanja mogu povući u bilo kojem trenutku bez navođenja razloga. Prije sudjelovanja, svaka sudionica dala je informirani pristanak u dva primjerka (jedna kopija za osobnu arhivu sudionice, a druga za potrebe evidencije istraživačkog tima). Prilikom regrutacije, poštivali su se svi etički principi propisani Helsinškom deklaracijom. Na početku i kraju ispunjavanja upitnika u bolnici, istraživač je bio prisutan za otklanjanje eventualnih nejasnoća i pitanja.

U prvoj točki mjerenja, sudionice su u prosjeku ispunile upitnike dan prije planiranog carskog reza ( $M = 1.07$ ,  $SD = 0.91$ , raspon: 0 do 5 dana prije porođaja), a u drugoj točki mjerenja oko tri mjeseca poslije porođaja, odnosno u prosjeku 14 tjedana poslije porođaja ( $M = 14.42$ ,  $SD = 3.44$ , raspon: 6 do 21 tjedan). Krv je u prosjeku izvađena na dan planiranog carskog reza ( $M = 0.14$ ,  $SD = 0.54$ , raspon: 0 do 4 dana prije porođaja) (Tablica A8 u Prilogu). Za ukupno pet sudionica, odnosno 2.5% od ukupnog uzorka nije uzorkovana krv, dok je za dodatnih pet sudionica krv izvađena nakon porođaja, radi čega su njihovi biološki uzorci koncentracije serotonina i metilacije isključeni iz analiza. Time je biološki uzorak za izolaciju koncentracije serotonina i razine metilacije sačinjavao 192 uzorka, a za određivanje genotipova 197 uzoraka (vrijeme uzorkovanja krvi ne utječe na genotip).

Demografski, antropometrijski, klinički i anamnestički podaci prikupljeni su iz medicinske dokumentacije i putem upitnika koje su sudionice ispunjavale metodom papir-olovka u bolnici te oko tri mjeseca nakon porođaja kada su ponovno kontaktirane putem e-pošte i/ili SMS poruke za ispunjavanje upitnika preko online poveznice. Za sudjelovanje u istraživanju nije ponuđena nagrada niti kompenzacija bilo koje vrste.

### 3.4. Statističke analize i obrada podataka

Prije obrade rezultata, provjerila se normalnost distribucija varijabli kao preduvjet za parametrijske statističke postupke. Normalnost distribucije ispitana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom koji je pokazao da raspodjela podataka gotovo svih psihosocijalnih i nekoliko bioloških varijabli odstupa od normalne. No, statistički priručnici ističu kako je Kolmogorov-Smirnovljev test ponekad prestrog pokazatelj normalnosti distribucije jer je osjetljiv na veličinu uzorka te na većim uzorcima može biti značajan čak i kada su raspodjele neznatno različite od normalne distribucije (Field, 2009). Upravo kod većih uzoraka, poput uzorka u ovom istraživanju, Field (2009) ističe kako se testovi značajnosti asimetričnosti i spljoštenosti u takvim slučajevima ne bi trebali koristiti, već naglašava važnost razmatranja oblika distribucije i vrijednosti indeksa asimetričnosti i spljoštenosti. Stoga se provjerilo vrijednosti asimetričnosti i spljoštenosti distribucija varijabli. Prema Klineu (2011) koeficijenti asimetričnosti u rasponu  $\pm 3$  te koeficijenti spljoštenosti u rasponu  $\pm 10$  su zadovoljavajući za provedbu parametrijskih analiza. Sve korištene varijable u istraživanju, odgovarale su preduvjetima normalnosti koje je postavio Kline (2011) (Tablica A9, A10 i A11 u Prilogu), stoga su za odgovor na glavna istraživačka pitanja u nastavku korišteni parametrijski statistički postupci.

Određivanje koncentracije serotonina obavilo se u pet različitih serija (engl. *batch*). Stoga se prije provedbe daljnjih analiza, jednosmjernim analizama varijance ispitalo postoje li razlike u koncentracijama serotonina s obzirom na seriju u kojoj je uzorak obrađen, odnosno postoje li neželjene varijacije rezultata koje se mogu javiti kada se uzorci obrađuju u različitim serijama tijekom bioloških analiza. Provjerena je homogenost varijanci te budući da je Leveneov test bio značajan u modelu koji je ispitivao postoje li razlike u masenoj koncentraciji serotonina s obzirom na seriju uzorka, pretpostavka homogenosti varijanci za taj model nije bila zadovoljena. U tom je slučaju izvješten Welchov F omjer, koji se predlaže boljim od transformacije podataka kada je narušena homogenost varijanci (Field, 2009). Pokazale su se značajne razlike koncentracije serotonina s obzirom na seriju uzorka, stoga je u sve daljnje analize u kojima je korištena varijabla koncentracije serotonina uvrštena i kontrola serijskog efekta. U regresijskim analizama, za mjeru koncentracije serotonina korištena je varijabla masena koncentracija serotonina koja je u bivarijatnim analizama jedina pokazala graničnu statističku značajnost s kriterijem (prije kontrole efekta serije). Kada je riječ o polimorfizmu gena za serotoninski prijenosnik, radi bolje usporedbe s literaturom iz područja, sve analize



provedene su s bialelnim polimorfizmom 5-HTTLPR i trialelnim polimorfizmom 5-HTTLPR/rs25531 zasebno.

Provjerena je faktorska struktura vrijednosti metilacije svih 15 analiziranih CpG mjesta *analizom glavnih komponenti*, inače preferiranom metodom faktorske analize (Field, 2009). Prije faktorske analize provjeren je Kaiser-Meyer-Olkin test (vrijednost mora biti veća od 0.5) i Bartletov test sferičnosti (značajan test pokazuje da postoji značajna korelacija među varijablama) (Field, 2009), koji su pokazali da je faktorska analiza prikladna analitička metoda. Za deskriptivne analize, razina metilacije je izražena kao postotak metiliranosti 15 CpG mjesta u obliku prosječne vrijednosti svih 15 CpG mjesta, koja se potom koristila pri regresijskim i medijacijskim analizama.

Vrijednostima koje su nedostajale pristupilo se *listwise* pristupom. To je metoda za rukovanje nedostajućim vrijednostima pri čemu se isključuje sudionik iz cijele analize ako na varijabli koja se koristi u analizi nedostaje podatak, te se smatra najsigurnijim pristupom nedostajućim vrijednostima u slučaju da ne rezultira prevelikom gubitkom podataka (Field, 2009). *Listwise* pristup daleko je najčešće korišten pristup tretiranja nedostajućih podataka, izvorna je postavka većine statističkih paketa te ako se pretpostavlja da vrijednosti nedostaju potpuno nasumično, u slučajevima dovoljno velikog uzorka, daje nepristrane procjene i konzervativnije rezultate te se smatra razumnom i poželjnom strategijom tretiranja nedostajućih podataka (Kang, 2013).

Kod višestrukih testova razlika korištena je Bonferroni korekcija s prilagođenom  $p$  vrijednosti, ovisno o broju učinjenih neovisnih testova (Field, 2009). Za određivanje učestalosti depresivnosti u trudnoći i nakon porođaja, provele su se deskriptivne analize uzorka s frekvencijama sudionica koje su ostvarile rezultat iznad kritičnog na EPDS-u ( $\geq 13$ ) u trudnoći i nakon porođaja čije su se razlike provjerile McNemarovim testom koji se koristi na nominalnim podacima s ponovljenim mjerenjima (Field, 2009).

Kako bi se ispitale karakteristike uzorka, obavila se deskriptivna analiza podataka te frekvencijska raspodjela za sve varijable (sociodemografske, opstetričke, zdravstvene, biološke i psihosocijalne). Kako bi se provjerila pristranost uzorka, testovima razlika (*t-testom*, hi kvadrat testom ili Fisherovim „egzaktnim“ testom) ispitale su se razlike u sociodemografskim, opstetričkim, zdravstvenim, biološkim i psihosocijalnim varijablama kod sudionica koje su sudjelovale samo u prvoj i u obje točke mjerenja. Potom su na cijelom uzorku

provedene bivarijatne analize interkorelacija među varijablama pomoću Pearsonovih (kontinuirane varijable) i Point-biserijalnih korelacija (dihotomne varijable), ovisno o tome što je prikladno s obzirom na skalu varijable. Multikolinearnost se provjerila vodeći se kriterijem od 0.8 kao indikatorom pretjerane multikolinearnosti između prediktora (Field, 2009). U slučaju regresijske analize, provjerili su se koeficijenti inflacije varijance (*VIF*) i tolerancije (*Tolerance*) za sve varijable kako bi se zadovoljio preduvjet multikolinearnosti, pri čemu *VIF* nije bio veći od 10, a koeficijent tolerancije nije bio manji od 0.2, što upućuje na odsutstvo problema multikolinearnosti (Field, 2009). Normalnost raspodjele, homoscedasticitet i linearnost reziduala provjereni su p-p prikazima standardiziranih regresijskih reziduala (engl. *probability plot*), histogramima, dijagramima raspršenja i analizom standardiziranih reziduala, pri čemu nije bilo većih odstupanja od dijagonale ili raspršenja, stoga se pretpostavlja normalna distribucija, homoscedasticitet i linearnost reziduala (Allen i Bennett, 2008). Univarijatne, bivarijatne i multivarijatne ekstremne vrijednosti provjereni su analizom frekvencija, dijagrama raspršenja, boxplotova i histograma s rezultatima označenim zvjezdicom (\*) te pregledom vrijednosti Cookovih distanci koristeći kritičnu vrijednost 1 (Field, 2009). Ekstremne vrijednosti su isključene iz analiza.

Kako bi se odgovorio na prvi istraživački problem ispitivanja bioloških i psihosocijalnih odrednica depresivnosti u trudnoći i nakon porođaja, provele su se multiple i hijerarhijske regresijske analize (HRA) za svaku točku mjerenja i predikciju depresivnosti nakon porođaja, varijablama izmjenjenim u trudnoći. U HRA su prediktori uvršteni u koracima, odnosno blokovima koristeći metodu *Enter*, pri čemu su u prvom bloku uvrštene kontrolne varijable, a u ostalim koracima prediktori čiji nas zaseban doprinos objašnjenju varijance kriterija zanima. U HRA gdje se varijablama izmjenjenim u trudnoći predviđala depresivnost nakon porođaja, u prvom koraku regresijskih analiza uvrštene su kontrolne varijable, zatim u drugom koraku biološke varijable i u trećem, posljednjem koraku su uvrštene psihosocijalne varijable kao prediktori depresivnosti poslije porođaja. Hijerarhijskim regresijskim modelom može se jasno vidjeti zaseban doprinos pojedinog seta varijabli objašnjenju varijance kriterija te značajnost promjene u postotku objašnjene varijance nakon dodavanja novog bloka (Field, 2009), što je adekvatna analitička metoda koja pruža odgovore na istraživačka pitanja i usporedbu s prethodnim istraživanjima.

U analizama koje su uključivale biološke varijable, kontrolirale su se varijable koje su se u podacima, ali i prethodnoj literaturi istaknule kao važne kovarijate: serija u kojoj su uzorci

za izolaciju koncentracije serotonina obrađeni, majčina dob, indeks tjelesne mase prije trudnoće, dijagnoza GDM-a, pušenje u trudnoći i uporaba alkohola u trudnoći (Braun i sur., 2019). U analizama sa psihosocijalnim varijablama, kontrolirale su se varijable koje su bile značajno povezane s kriterijem na bivarijatnoj razini, a u modelu predikcije depresivnosti poslije porođaja, u prvom koraku je dodatno kontrolirana depresivnost iz prethodne točke mjerenja.

Kako bi se odgovorilo na drugi postavljeni problem ispitivanja izravnih i neizravnih učinaka pokazatelja funkcije serotoninskog sustava u odnosu između stresa i simptoma PD-a, provele su se moderacijske i medijacijske analize u PROCESS makrou za SPSS (Hayes, 2022). Prije provođenja moderacijskih analiza, kontinuirane prediktorske varijable su se centrirale radi preciznije interpretacije efekata pri čemu prosječne vrijednosti predstavljaju referentne točke (engl. *mean centering*). Dobiveni značajni rezultati moderatorskog efekta prikazani su tabelarno i grafički.

Za procjenu unutarne pouzdanosti psiholoških upitnika, koristio se McDonaldov  $\omega$  koeficijent, kao mjera unutarne pouzdanosti koja pokazuje bolja svojstva u odnosu na Cronbach  $\alpha$  (Trizano-Hermosilla i Alvarado, 2016), pomoću makro dodatka za SPSS (Hayes i Coutts, 2020). Analiza veličine uzorka putem G\*Power softvera (Faul i sur., 2007) pokazala je da pri umjerenom veličini učinka s vjerojatnošću pogreške 5% i 80% snage, s ukupno 11 prediktora i 7 kontrolnih varijabli (što je ukupan broj varijabli korišten u najvećem regresijskom modelu), minimalna veličina uzorka iznosi 123, što je premašeno veličinom uzorka ovog istraživanja. Za sve statističke analize korišten je IBM SPSS Statistic 21.0 za Windows sustav.

## 4. REZULTATI

### 4.1. Deskriptivne analize

#### 4.1.1. Deskriptivne analize bioloških varijabli

Deskriptivni podaci pokazuju kako su sudionice imale prosječnu vrijednost molarne koncentracije serotonina u punoj krvi  $M = 197.92$  ( $SD = 79.75$ ), masene koncentracije serotonina  $M = 939.78$  ( $SD = 378.48$ ), mase serotonina izražene po broju trombocita  $M = 939.78$  ( $SD = 378.48$ ) i volumenu trombocita  $M = 100.18$  ( $SD = 38.52$ ) (Tablica A5 u Prilogu). Radi značajne razlike dobivene analizom varijance u koncentraciji serotonina s obzirom na seriju u kojima su pojedini uzorci obrađeni (Tablica A12 u Prilogu), u sve daljnje analize s varijablom koncentracije serotonina uvrštena je kontrola efekta serije. Također, uz kontrolu efekta serije, nije bilo značajne razlike u koncentraciji serotonina s obzirom na polimorfizam gena za serotoninski prijenosnik (Tablica A13 u Prilogu). Distribucije genotipova polimorfizama 5-HTTLPR/rs25531 i 5-HTTLPR prikazane su u Tablici A6 u Prilogu.

Za testiranje Hardy-Weinbergove (HW) ravnoteže, temeljnog koncepta u populacijskoj genetici koji pretpostavlja slučajan odabir uzorka, izračunate su očekivane frekvencije koje su se hi kvadrat testom usporedile s opaženim frekvencijama. Pokazalo se da ni raspodjele genotipova bialelnog polimorfizma 5-HTTLPR ( $\chi^2(1) = 0.026(2)$ ,  $p = .987$ ), niti trialelnog polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531 ( $\chi^2(1) = 0.427(5)$ ,  $p = .995$ ), ne odstupaju značajno od HW ravnoteže, čime je navedena pretpostavka zadovoljena (Tablica A14 u Prilogu).

Prosječni postotak metilacije gena za serotoninski prijenosnik na 15 pojedinačnih CpG mjesta kretao se u rasponu od 6.80 ( $SD = 1.30$ ) na poziciji 5405 do 61.42 ( $SD = 6.03$ ) na poziciji 5665, dok je srednja vrijednost metiliranosti iznosila 23.65 ( $SD = 2.45$ ) (Tablica A5 u Prilogu).

#### 4.1.2. Deskriptivne analize psihosocijalnih varijabli

U Tablici 2 prikazana su deskriptivna obilježja i testovi razlika svih psihosocijalnih varijabli iz trudnoće i nakon porođaja. *T-testovi* za zavisne uzorke pokazali su da postoje statistički značajne razlike između psihosocijalnih varijabli s obzirom na vrijeme mjerenja, pri čemu su sve varijable izmjerene u trudnoći bile u prosjeku značajno više u odnosu na varijable izmjerene poslije porođaja.

Sudionice su obje točke mjerenja izvijestile o općenito nižoj razini depresivnosti, ali je depresivnost u trudnoći bila značajno viša ( $M = 5.81$ ,  $SD = 4.63$ ) u odnosu na razdoblje nakon porođaja ( $M = 4.67$ ,  $SD = 4.31$ ) ( $t(201) = 3.76$ ,  $p < .000$ ). Sudionice su također izvijestile o niskoj do umjerenoj razini doživljenog stresa u obje točke mjerenja, ali je doživljaj stresa bio značajno viši u trudnoći ( $t(198) = 3.55$ ,  $p < .000$ ). Sudionice su također izvijestile o nižoj razini opće anksioznosti u obje točke mjerenja, iako je opća anksioznost bila značajno viša u trudnoći ( $t(198) = 7.21$ ,  $p < .000$ ). U prosjeku, anksioznost specifična za trudnoću bila je visoka ( $M = 15.45$ ,  $SD = 6.80$ ). Kada je riječ o doživljaju socijalne podrške, sudionice su u trudnoći i poslije porođaja socijalnu podršku obitelji, prijatelja i partnera u prosjeku procjenjivale visokom, pri čemu je doživljaj podrške od sva tri navedena izvora bio značajno viši u trudnoći, u odnosu na razdoblje nakon porođaja.

**Tablica 2**

*Psihosocijalna obilježja sudionica i njihove razlike u trudnoći i poslije porođaja (N = 202)*

	Trudnoća		Poslije porođaja		Zavisni t test (df)	p
	N	M (SD)	N	M (SD)		
Depresivnost	202	5.81 (4.63)	202	4.67 (4.31)	3.76 (201)	<.000
Doživljaj stresa	199	4.97 (4.01)	202	3.82 (4.28)	3.55 (198)	<.000
Stresori prvo tromjesečje	202	1.03 (1.37)	-	-		
Stresori drugo tromjesečje	202	1.03 (1.36)	-	-		
Stresori treće tromjesečje	202	1.00 (1.26)	-	-		
Opća anksioznost	199	2.71 (2.86)	201	1.46 (2.46)	7.21 (198)	<.000
Anksioznost specifična za trudnoću	198	15.45 (6.80)	202	-		
Socijalna podrška obitelji	199	33.51 (2.69)	201	32.48 (3.93)	4.31 (198)	<.000
Socijalna podrška prijatelja	199	31.18 (3.89)	202	29.89 (4.98)	4.53 (198)	<.000
Socijalna podrška partnera	195	23.08 (2.04)	198	22.39 (2.78)	4.30 (194)	<.000

Kada je riječ o broju doživljenih stresora tijekom trudnoće, u sva tri tromjesečja sudionice su u prosjeku doživjele po jedan stresor, odnosno veliki životni događaj. U sva tri tromjesečja među najčešćim stresorima bili su problemi sa svekrom i svekrvom te seksualne poteškoće, dok su dodatno u prvom tromjesečju najčešći stresori bili problemi sa šefom i ozbiljne svađe s mužem/partnerom, u drugom tromjesečju ozbiljne svađe s mužem/partnerom i partnerova promjena odgovornosti na poslu, a u trećem tromjesečju financijski problemi i velika promjena u zdravlju ili ponašanju bliskog člana obitelji (Tablica A15 u Prilogu).

#### **4.2. Učestalost PD-a u trudnoći i poslije porođaja**

U Tablici 3 prikazana je kontingencijska tablica učestalosti povišene depresivnosti u trudnoći i nakon porođaja na uzorku od 202 sudionice. Učestalost povišene depresivnosti na EPDS upitniku pri kritičnom rezultatu  $\geq 13$  iznosila je 8.9% u trudnoći i 6.4% nakon porođaja. McNemarov test na zavisnim uzorcima pokazao je da se učestalost povišene depresivnosti u trudnoći i poslije porođaja nije značajno razlikovala ( $p = .302$ ).

Od ukupnog broja sudionica, 184 žene (91.1%) nisu imale povišenu depresivnost tijekom trudnoće, a većina njih nije bila depresivna ni poslije porođaja (88.6%). Međutim, 5 sudionica (2.5% od ukupnog uzorka) koje nisu bile depresivne tijekom trudnoće, imale su povišenu depresivnost poslije porođaja. S druge strane, od 18 (8.9%) sudionica koje su imale povišenu depresivnost tijekom trudnoće, njih 10 (5.0%) bilo je depresivno samo u trudnoći, dok je 8 žena (4.0% od ukupnog uzorka) imalo povišenu depresivnost i nakon porođaja. Rezultati pokazuju da je od sudionica s povišenom depresivnošću u trudnoći, njih 44.4% (8/18) imalo povišenu depresivnost i nakon porođaja, a od svih sudionica depresivnih poslije porođaja, njih 61.5% (8/13) imalo je povišenu depresivnost još u trudnoći.

**Tablica 3**

*Kontingencijska tablica učestalosti depresivnosti u trudnoći i nakon porođaja (N = 202)*

Trudnoća	Poslije porođaja		Ukupno
	Bez povišene depresivnosti N (%)	Povišena depresivnost N (%)	
Bez povišene depresivnosti	179 (88.6%)	5 (2.5%)	184 (91.1%)
Povišena depresivnost	10 (5.0%)	<b>8 (4.0%)</b>	18 (8.9%)
Ukupno	189 (93.6%)	13 (6.4%)	202 (100%)

*Napomena.* Sudionice koje su u obje točke mjerenja imale povišenu depresivnost označene su podebljano.

#### **4.3. Razlike bioloških varijabli s obzirom na povišenu depresivnost**

Rezultati jednosmjernih analiza kovarijance za koncentraciju serotonina u odnosu na povišenu depresivnost u trudnoći i nakon porođaja, uz kontrolu efekta serije, pokazali su da nema značajnih razlika u mjerama koncentracije serotonina (masena koncentracija, masa po broju trombocita, masa po volumenu trombocita) između sudionica s obzirom na depresivnost u trudnoći i nakon porođaja (Tablica A16 u Prilogu).

Testovi razlika pokazali su da nije bilo razlika između genotipova trialelnog polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531 s obzirom na učestalost depresivnosti u trudnoći ( $p = .784$ ) ni nakon porođaja ( $p = .741$ ). Također, nije bilo značajne razlike s obzirom na genotip 5-HTTLPR u učestalosti depresivnosti u trudnoći ( $\chi^2(1) = 0.025, p = .875$ ) ni nakon porođaja ( $p = 1.000$ ). Potpuni prikaz nalazi se u Tablici A17 i Tablici A18 u Prilogu. Rezultati *t-testova* pokazali su da nije bilo značajnih razlika u prosječnim rezultatima depresivnosti u trudnoći s obzirom na trialelni 5-HTTLPR/rs25531 ( $t(195) = 0.130, p = 0.896$ ) i bialelni polimorfizam 5-HTTLPR ( $t(193) = 0.921, p = 0.358$ ). Nakon porođaja, također nije bilo značajnih razlika u depresivnosti s obzirom na trialelni 5-HTTLPR/rs25531 ( $t(195) = -0.601, p = 0.548$ ) i bialelni polimorfizam 5-HTTLPR ( $t(195) = 0.566, p = 0.572$ ).

Nije bilo značajnih razlika ni u razini metilacije na 15 različitih mjesta niti u srednjoj vrijednosti, s obzirom na povišenu depresivnost u trudnoći ili nakon porođaja (Tablice A19 i A20 u Prilogu).

#### **4.4. Korelacijske analize**

##### **4.4.1. Korelacije sociodemografskih, opstetričkih i zdravstvenih varijabli s depresivnošću u trudnoći i nakon porođaja**

Kada je riječ o korelacijskim analizama (Tablica 4), gotovo nijedna sociodemografska, opstetrička ni zdravstvena varijabla nije bila značajno povezana s depresivnošću u trudnoći ili nakon porođaja. Uporaba alkohola u trudnoći bila je nisko pozitivno povezana s depresivnošću poslije porođaja.



**Tablica 4**

*Korelacije sociodemografskih, opstetričkih i zdravstvenih varijabli s depresivnošću u trudnoći i nakon porođaja*

	Depresivnost u trudnoći	Depresivnost poslije porođaja
<i>Sociodemografske varijable</i>		
Dob (godine)	-.01	.00
Bračni status <sup>1</sup>	.01	.01
Obrazovanje žene <sup>2</sup>	.11	.03
Obrazovanje partnera <sup>2</sup>	-.04	-.08
Radni status žene <sup>3</sup>	.10	.04
Radni status partnera <sup>3</sup>	.01	.05
Mjesto stanovanja <sup>4</sup>	-.13	-.01
<i>Opstetričke varijable</i>		
Paritet <sup>5</sup>	.02	-.01
Planiranost trudnoće <sup>6</sup>	.02	.05
Način začeća <sup>7</sup>	.01	.04
Spol novorođenčeta <sup>8</sup>	-.02	-.01
Gestacijska dob	-.07	-.03
Komplikacije na porođaju <sup>6</sup>	.05	-.02
Zdravstveni problemi bebe nakon porođaja <sup>6</sup>	.04	.03
Način hranjenja bebe <sup>9</sup>	-.01	.10
<i>Zdravstvene varijable</i>		
Kronične bolesti <sup>6</sup>	.12	.04
Bolesti tijekom trudnoće <sup>6</sup>	.01	.01
Gestacijski dijabetes u trudnoći (GDM) <sup>6</sup>	-.12	-.02
Povišeni krvni tlak (PKT) <sup>6</sup>	.01	-.09
Štitnjača (ŠT) <sup>6</sup>	-.03	-.01
Debljina (DEB) <sup>6</sup>	-.03	-.06
Migrena (MIG) <sup>6</sup>	-.01	.00
Bolesti prije trudnoće <sup>6</sup>	.00	-.06
Lijekovi i vitamini prije trudnoće <sup>6</sup>	.10	-.03
Pušenje u trudnoći <sup>10</sup>	.02	.02
Uporaba alkohola u trudnoći <sup>6</sup>	.12	<b>.20**</b>
Indeks tjelesne mase prije trudnoće	.05	-.04
Dobitak tjelesne mase u trudnoći	-.09	-.05

---

*Napomena.*  $**p < .01$ ; <sup>1</sup>Bračni status: 0 = udana ili u izvanbračnoj zajednici, 1 = razvedena, udovica, neudana ili ostalo; <sup>2</sup>Obrazovanje žene/partnera: 0 = osnovna ili srednja škola, 1 = viša škola, fakultet ili više; <sup>3</sup>Radni status: 0 = zaposlen(a) za stalno ili na određeno, 1 = nezaposlen(a), student(ica), ostalo; <sup>4</sup>Mjesto stanovanja: 0 = selo, 1 = grad; <sup>5</sup>Paritet: 0 = prvorodilja, 1 = višerodilja; <sup>6</sup>Planiranost trudnoće/Komplikacije na porođaju/Zdravstveni problemi bebe/Kronične bolesti/Bolesti tijekom trudnoće/GDM/PKT/ŠT/DEB/MIG/Bolesti prije trudnoće/Lijekovi i vitamini/Uporaba alkohola u trudnoći: 0 = ne, 1 = da; <sup>7</sup>Način začeca: 0 = spontano, 1 = potpomognuto; <sup>8</sup>Spol novorođenčeta: 0 = djevojčica, 1 = dječak; <sup>9</sup>Način hranjenja bebe: 0 = isključivo dojenje, 1 = pretežno dojenje, dojenje s dohranom ili hranjenje u potpunosti mliječnom formulom; <sup>10</sup>Pušenje u trudnoći: 0 = ne, 1 = da ili prestala tijekom trudnoće.

#### **4.4.2. Korelacije bioloških varijabli s depresivnošću u trudnoći i nakon porođaja**

Kada je riječ o povezanosti bioloških varijabli s depresivnošću u trudnoći i nakon porođaja, pokazalo se kako nijedna varijabla nije bila značajno povezana s depresivnošću u trudnoći ni nakon porođaja, osim koncentracije serotonina u punoj krvi (izražene kao  $\mu\text{M}$  i  $\text{ng/mL}$ ) koje su bile značajno pozitivno povezane s depresivnošću u trudnoći (Tablica 5). No, kada je parcijalnom korelacijom kontroliran efekt serije, povezanost više nije bila značajna ( $r = .14$ ,  $p = .056$ ).

**Tablica 5***Korelacije bioloških varijabli s depresivnošću u trudnoći i nakon porođaja*

	Depresivnost u trudnoći	Depresivnost poslije porođaja
<i>Koncentracija serotonina</i>		
5HT_ng/mL <sup>1</sup>	<b>.17*</b>	.12
5HT_ng/PC <sup>2</sup>	.08	.05
5HT_ng/PV <sup>3</sup>	.09	.07
<i>Polimorfizmi</i>		
Bialelni 5-HTTLPR (dihotomno)	-.07	-.04
Trialelni 5-HTTLPR/rs25531 (dihotomno)	-.01	.04
<i>Metilacija<sup>4</sup></i>		
5405	.10	.09
5410	.04	.04
5418	.05	.10
5425	.03	.11
5433	.03	.13
5447	.03	.03
5455	-.06	-.02
5462	-.10	.08
5465	.01	.06
5480	.00	.09
5489	-.01	.04
5665	.03	.07
5690	.03	.07
5734	.00	.01
5736	.03	.03
Srednja vrijednost metilacije	.03	.09

*Napomena.* \* $p < .05$ ; <sup>1</sup>5HT\_ng/mL = masena koncentracija serotonina u punoj krvi; <sup>2</sup>5HT\_ng/PC = masa serotonina po broju trombocita; <sup>3</sup>5HT\_ng/PV = masa serotonina po volumenu trombocita; <sup>4</sup>Metilacija gena za serotoninski prijenosnik na navedenim pozicijama prema referentnom slijedu NG\_011747.2 (NCBI).

#### **4.4.3. Korelacije psihosocijalnih varijabli s depresivnošću u trudnoći i nakon porođaja**

Rezultati korelacijskih analiza pokazuju kako su svi psihosocijalni čimbenici izmjereni u trudnoći bili značajno povezani s depresivnošću u trudnoći i nakon porođaja, uz iznimku broja stresora u prvom tromjesečju koji nije bio značajno povezan s depresivnošću poslije porođaja (Tablica 6).

Kada je riječ o varijablama izmjerenim u trudnoći, viši broj stresora u sva tri tromjesečja, viši doživljaj stresa, viša razina anksioznosti (opće i specifične za trudnoću) te niža socijalna podrška (od obitelji, prijatelja i partnera) bile su značajno povezane s višom depresivnošću u trudnoći. Više doživljenih stresora u drugom i trećem tromjesečju trudnoće, viši doživljaj stresa, viša razina anksioznosti (opće i specifične za trudnoću) te niža socijalna podrška (od partnera, obitelji, i prijatelja) bile su značajno povezane s višom depresivnošću poslije porođaja.

Kada je riječ o varijablama izmjerenim nakon porođaja, viši doživljaj stresa, viša razina opće anksioznosti te niža socijalna podrška (od obitelji, prijatelja i partnera) bili su značajno povezani s višom depresivnošću poslije porođaja. Također, povezanost depresivnosti u trudnoći i nakon porođaja bila je visoka i statistički značajna ( $r = .53, p < .000$ ).

**Tablica 6***Korelacije psihosocijalnih varijabli s depresivnošću u trudnoći i nakon porođaja*

	Depresivnost u trudnoći	Depresivnost poslije porođaja
<i>Varijable u trudnoći</i>		
Opća anksioznost	<b>.63**</b>	<b>.39**</b>
Anksioznost specifična za trudnoću	<b>.58**</b>	<b>.37**</b>
Doživljaj stresa	<b>.75**</b>	<b>.43**</b>
Stresori prvo tromjesečje	<b>.27**</b>	.13
Stresori drugo tromjesečje	<b>.31**</b>	<b>.17*</b>
Stresori treće tromjesečje	<b>.30**</b>	<b>.16*</b>
Socijalna podrška partnera	<b>-.30**</b>	<b>-.23**</b>
Socijalna podrška obitelji	<b>-.18**</b>	<b>-.19**</b>
Socijalna podrška prijatelja	<b>-.16*</b>	<b>-.26**</b>
<i>Varijable poslije porođaja</i>		
Opća anksioznost	-	<b>.49**</b>
Doživljaj stresa	-	<b>.59**</b>
Socijalna podrška obitelji	-	<b>-.18**</b>
Socijalna podrška prijatelja	-	<b>-.31**</b>
Socijalna podrška partnera	-	<b>-.32**</b>

*Napomena. \*p < .05, \*\*p < .01.*

#### 4.5. Regresijske analize

##### 4.5.1. Regresijska analiza uloge parametara serotoninskog sustava u objašnjavanju depresivnosti u trudnoći

Kako bi se odgovorilo na problem 1.a, istraživanja uloge parametara serotoninskog sustava (koncentracija serotonina, polimorfizam 5-HTTLPR/rs25531 i metilacija gena za serotoninski prijenosnik) u objašnjavanju depresivnosti u trudnoći, provedena je hijerarhijska regresijska analiza s *depresivnošću u trudnoći* kao kriterijem (Tablica 7).

U prvom bloku uvrštene su kontrolne varijable: efekt serije, majčina dob, indeks tjelesne mase prije porođaja, gestacijski dijabetes, pušenje i uporaba alkohola u trudnoći, a u drugom bloku biološke varijable od interesa: koncentracija serotonina izražena kao masena

koncentracija serotonina u punoj krvi (ng/mL), genotip polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531 (genotip  $L_A/L_A$  nasuprot ostalih genotipova) i srednja vrijednost metilacije gena za serotoninski prijenosnik.

Rezultati su pokazali da su kontrolne varijable u prvom bloku objasnile ukupno 5.9% varijance kriterija, dok su biološke varijable iz drugog bloka objasnile dodatnih 3.2%, što nije bilo statistički značajno povećanje objašnjene varijance kriterija. Iako je varijabla uporaba alkohola u trudnoći bila značajan prediktor više depresivnosti u trudnoći, ni prvi blok ( $F(6, 147) = 1.53, p = .173$ ) niti drugi blok prediktora ( $F(9, 144) = 1.60, p = .122$ ) nisu bili statistički značajni u objašnjavanju depresivnosti u trudnoći, stoga se rezultati neće interpretirati.

### Tablica 7

*Rezultati hijerarhijske regresijske analize s biološkim varijablama (koncentracija serotonina, trialelni polimorfizam 5-HTTLPR/rs25531 i metilacija gena za serotoninski prijenosnik) kao prediktorima depresivnosti u trudnoći (N = 154)*

Prediktor	1. korak			2. korak		
	$\beta$	B	SE(B)	$\beta$	B	SE(B)
Konstanta		1.02	3.32		-5.11	5.06
Efekt serije	0.13	1.18	0.77	0.10	0.94	0.84
Majčina dob	0.05	0.05	0.08	0.04	0.04	0.09
ITM prije trudnoće	0.14	0.11	0.06	0.18	0.14	0.07
Gestacijski dijabetes	-0.10	-0.99	0.85	-0.13	-1.24	0.85
Pušenje u trudnoći	-0.06	-0.62	0.80	-0.09	-0.87	0.81
Alkohol u trudnoći	<b>0.16*</b>	2.31	1.16	<b>0.17*</b>	2.49	1.17
Koncentracija serotonina 5HT_ng/mL				0.16	0.01	0.01
Trialelni 5-HTTLPR/rs25531				0.08	0.86	0.87
Srednja vrijednost metilacije				0.09	0.17	0.17
$R^2 = 0.059$			$\Delta R^2 = 0.032$			
$F(6, 147) = 1.53$			$R^2 = 0.091$			
			$F(9, 144) = 1.60$			

*Napomena.* \* $p < .05$ ; ITM – indeks tjelesne mase; 5HT\_ng/mL – masena koncentracija serotonina u punoj krvi.

Kada se u ponovljeni model umjesto trialelnog polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531 genotipa uvrstio bialelni 5-HTTLPR, rezultati su ostali jednaki prethodnom modelu, odnosno bez statističke značajnosti (Tablica A21 u Prilogu).

#### **4.5.2. Regresijska analiza uloge parametara serotoninskog sustava u objašnjavanju depresivnosti poslije porođaja**

Kako bi se odgovorilo na problem 1.a, istraživanja uloge parametara serotoninskog sustava (koncentracija serotonina, polimorfizam 5-HTTLPR i metilacija gena za serotoninski prijenosnik) u objašnjavanju depresivnosti nakon porođaja, provedena je hijerarhijska regresijska analiza s *depresivnošću poslije porođaja* kao kriterijem (Tablica 8).

U prvom bloku uvrštene su kontrolne varijable: efekt serije, majčina dob, indeks tjelesne mase prije porođaja, gestacijski dijabetes, pušenje i alkohol u trudnoći, a u drugom bloku biološke varijable od interesa: koncentracija serotonina izražena kao masena koncentracija serotonina u punoj krvi (ng/mL), genotip polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531 (genotip  $L_A/L_A$  nasuprot ostalih genotipova) i srednja vrijednost metilacije gena za serotoninski prijenosnik.

Rezultati su pokazali da su kontrolne varijable u prvom bloku objasnile ukupno 6.5% varijance kriterija, dok su biološke varijable iz drugog bloka objasnile dodatnih 3.2%, što nije bilo statistički značajno povećanje objašnjene varijance kriterija. Uporaba alkohola u trudnoći bila je jedini značajan prediktor više depresivnosti poslije porođaja, no ni prvi blok ( $F(6, 147) = 1.70, p = .125$ ) niti drugi blok prediktora ( $F(9, 144) = 1.72, p = .089$ ) nisu bili statistički značajni.

**Tablica 8**

Rezultati hijerarhijske regresijske analize s biološkim varijablama (koncentracija serotonina, trialelni 5-HTTLPR/rs25531 i metilacija gena za serotoninski prijenosnik) kao prediktorima depresivnosti poslije porođaja ( $N = 154$ )

Prediktor	1. korak			2. korak		
	$\beta$	<i>B</i>	<i>SE(B)</i>	$\beta$	<i>B</i>	<i>SE(B)</i>
Konstanta		2.06	3.04		-4.55	4.63
Efekt serije	0.13	1.11	0.70	0.13	1.14	0.77
Majčina dob	0.05	0.05	0.08	0.02	0.02	0.08
ITM prije trudnoće	-0.01	-0.01	0.06	0.04	0.03	0.06
Gestacijski dijabetes	0.03	0.24	0.78	0.00	0.02	0.78
Pušenje u trudnoći	0.07	0.59	0.73	0.04	0.32	0.74
Alkohol u trudnoći	<b>0.22**</b>	2.84	1.07	<b>0.22**</b>	2.91	1.07
Koncentracija serotonina 5HT_ng/mL				0.10	0.01	0.00
Trialelni 5-HTTLPR/rs25531				0.11	1.08	0.79
Srednja vrijednost metilacije				0.12	0.22	0.15
$R^2 = 0.065$			$\Delta R^2 = 0.032$			
$F(6, 147) = 1.70$			$R^2 = 0.097$			
			$F(9, 144) = 1.72$			

Napomena. \*\* $p < .01$ ; ITM – indeks tjelesne mase; 5HT\_ng/mL – masena koncentracija serotonina u punoj krvi.

Kada se u ponovljeni model umjesto trialelnog polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531 genotipa uvrstio bialelni polimorfizam 5-HTTLPR, rezultati su ostali jednaki prethodnom modelu, odnosno bez statističke značajnosti (Tablica A22 u Prilogu).

#### 4.5.3. Regresijska analiza uloge psihosocijalnih varijabli iz trudnoće u objašnjavanju depresivnosti u trudnoći

Kako bi se odgovorilo na problem 1.b, istraživanja uloge psihosocijalnih varijabli (stres – doživljaj stresa i broj stresora, anksioznost – opća i specifična za trudnoću te socijalna podrška – obitelji, prijatelja i partnera) u objašnjavanju depresivnosti u trudnoći, provedena je multipla



regresijska analiza s *depresivnošću u trudnoći* kao kriterijem (Tablica 9). Iako se u bivarijatnim analizama doživljaj stresa u trudnoći pokazao visoko povezanim s depresivnošću ( $r = .75, p < .000$ ) i općom anksioznošću ( $r = .73, p < .000$ ) u trudnoći, ni stres ni anksioznost nisu izbačene iz analiza budući da je prema Fieldu (2009), granica koja ukazuje na previsoku multikolinearnost 0.8. Također, VIF i Tolerance pokazatelji kolinearnosti bili su unutar preporučenih granica, a osim toga, konstrukti stresa i anksioznosti teorijski su vrlo važni u kontekstu PD-a.

Testirani model pokazao se statistički značajnim ( $F(9, 181) = 33.77, p < .000$ ), a rezultati regresijske analize pokazali su da je prediktorskim varijablama objašnjeno ukupno 62.7% varijance kriterija. Značajni prediktori u predviđanju depresivnosti u trudnoći bili su viši doživljaj stresa i anksioznost specifična za trudnoću.

## Tablica 9

*Rezultati multiple regresijske analize s psihosocijalnim varijablama kao prediktorima depresivnosti u trudnoći (N = 191)*

<i>Prediktor</i>	$\beta$	<i>B</i>	<i>SE (B)</i>
Konstanta		-2.02	3.73
Opća anksioznost	0.13	0.10	0.06
Anksioznost specifična za trudnoću	<b>0.25**</b>	0.17	0.04
Doživljaj stresa	<b>0.53**</b>	0.31	0.04
Stresori prvo tromjesečje	-0.06	-0.19	0.19
Stresori drugo tromjesečje	0.06	0.21	0.20
Stresori treće tromjesečje	0.02	0.06	0.20
Socijalna podrška obitelji	-0.02	-0.03	0.09
Socijalna podrška prijatelja	0.03	0.03	0.06
Socijalna podrška partnera	0.03	0.06	0.12
$R^2 = 0.627$			
$F(9, 181) = 33.77**$			

*Napomena.* \*\* $p < .01$ .

#### 4.5.4. Regresijska analiza uloge psihosocijalnih varijabli poslije porođaja u objašnjavanju depresivnosti poslije porođaja

Kako bi se odgovorilo na problem 1.b, istraživanja uloge psihosocijalnih varijabli (doživljaj stresa, opća anksioznost i socijalna podrška obitelji, prijatelja i partnera) u objašnjavanju depresivnosti poslije porođaja, provedena je hijerarhijska regresijska analiza s *depresivnošću poslije porođaja* kao kriterijem (Tablica 10). Pritom su u prvom koraku uvrštene kontrolne varijable depresivnost u trudnoći i uporaba alkohola u trudnoći koji su prethodno bili bivarijatno povezani s kriterijem, a u drugom koraku uvrštene su psihosocijalne varijable od interesa.

Testirani model pokazao se statistički značajnim u oba bloka  $F(2, 177) = 39.01, p < .000$  i  $F(7, 172) = 26.87 p < .000$ ). Kontrolne varijable u prvom bloku objasnile su ukupno 30.6% varijance kriterija, dok su psihosocijalne varijable iz drugog bloka objasnile dodatnih 21.6%, što je bilo statistički značajno povećanje objašnjene varijance kriterija. U posljednjem bloku uz značajnu kontrolnu varijablu depresivnost u trudnoći, značajni prediktori u predviđanju depresivnosti poslije porođaja bili su viši doživljaj stresa te niža socijalna podrška od prijatelja i partnera poslije porođaja koji su ukupno objasnili 52.2% varijance kriterija.

**Tablica 10**

*Rezultati hijerarhijske regresijske analize s psihosocijalnim varijablama kao prediktorima depresivnosti poslije porođaja (N = 191)*

<i>Prediktor</i>	<i>1. korak</i>			<i>2. korak</i>		
	$\beta$	<i>B</i>	<i>SE(B)</i>	$\beta$	<i>B</i>	<i>SE(B)</i>
Konstanta		1.63	0.41		8.09	2.57
Alkohol u trudnoći	<b>0.14*</b>	1.83	0.84	0.09	1.21	0.72
Depresivnost u trudnoći	<b>0.52**</b>	0.46	0.06	<b>0.19**</b>	0.17	0.06
Opća anksioznost				0.12	0.20	0.12
Doživljaj stresa				<b>0.40**</b>	0.40	0.08
Socijalna podrška obitelji				0.07	0.09	0.07
Socijalna podrška prijatelja				<b>-0.20**</b>	-0.17	0.05
Socijalna podrška partnera				<b>-0.12*</b>	-0.18	0.09
		$R^2 = 0.306$		$\Delta R^2 = \mathbf{0.216**}$		
		$F(2, 177) = \mathbf{39.01**}$		$R^2 = 0.522$		
				$F(7, 172) = \mathbf{26.87**}$		

*Napomena.* \* $p < .05$ ; \*\* $p < .01$ .

#### 4.5.5. Regresijska analiza bioloških i psihosocijalnih varijabli iz trudnoće u predviđanju depresivnosti poslije porođaja

Kako bi se odgovorilo na problem 1.c, ispitivanja uloge bioloških čimbenika (masena koncentracija serotonina, trialelni polimorfizam 5-HTTLPR/rs35531 i metilacija gena za serotoninski prijenosnik) te psihosocijalnih varijabli iz trudnoće (stres – doživljaj stresa i broj stresora u drugom i trećem tromjesečju, anksioznost – opća i specifična za trudnoću te socijalna podrška – obitelji, prijatelja i partnera) u predviđanju depresivnosti poslije porođaja, provedena je hijerarhijska regresijska analiza s *depresivnošću poslije porođaja* kao kriterijem (Tablica 11).

U prvom bloku, uvrštene su kontrolne varijable: efekt serije, majčina dob, indeks tjelesne mase prije porođaja, gestacijski dijabetes, pušenje i uporaba alkohola u trudnoći te depresivnost u trudnoći koji su zajedno objasnili 33.2% varijance kriterija ( $F(7, 136) = 9.65, p < .000$ ). U drugom bloku uvrštene su biološke varijable od interesa: masena koncentracija serotonina u punoj krvi, genotip 5-HTTLPR/rs25531 (genotip  $L_A/L_A$  nasuprot ostalih genotipova) i metilacija gena za serotoninski prijenosnik, koje su objasnile dodatnih 0.9%, što nije bilo statistički značajno povećanje objašnjene varijance kriterija. U trećem bloku uvrštene su psihosocijalne varijable od interesa: stres (doživljaj stresa i stresori u drugom i trećem tromjesečju), anksioznost (opća i specifična za trudnoću) te socijalna podrška (obitelji, prijatelja i partnera) koje su objasnile dodatnih 4.8% varijance depresivnosti nakon porođaja, što također nije bilo statistički značajno povećanje objašnjene varijance kriterija. Sva tri modela bila su statistički značajna i u posljednjem bloku objasnila 38.9% varijance kriterija, a jedini značajan prediktor bila je kontrolna varijabla viša depresivnost u trudnoći.

Kada se u ponovljeni hijerarhijski model umjesto genotipa polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531 uvrstio bialelni polimorfizam 5-HTTLPR, rezultati su ostali jednaki, odnosno svi su modeli bili statistički značajni, a depresivnost u trudnoći bila je jedini značajan prediktor depresivnosti poslije porođaja (Tablica A23 u Prilogu).

**Tablica 11**

*Rezultati hijerarhijske regresijske analize s biološkim i psihosocijalnim varijablama iz trudnoće kao prediktorima depresivnosti poslije porođaja (N = 144)*

<i>Prediktor</i>	<i>1. korak</i>			<i>2. korak</i>			<i>3. korak</i>			
	$\beta$	<i>B</i>	<i>SE(B)</i>	$\beta$	<i>B</i>	<i>SE(B)</i>	$\beta$	<i>B</i>	<i>SE(B)</i>	
Konstanta		1.99	2.69		-1.54	4.22		4.72	8.14	
Efekt serije	0.06	0.48	0.63	0.05	0.44	0.70	0.06	0.49	0.70	
Majčina dob	0.01	0.01	0.07	0.00	0.00	0.07	-0.02	-0.02	0.07	
ITM prije trudnoće	-0.09	-0.07	0.05	-0.06	-0.04	0.06	-0.09	-0.06	0.06	
Gestacijski dijabetes	0.07	0.60	0.69	0.05	0.45	0.71	0.02	0.16	0.73	
Pušenje u trudnoći	0.08	0.72	0.65	0.06	0.53	0.68	0.05	0.47	0.70	
Alkohol u trudnoći	0.13	1.70	0.93	0.14	1.80	0.95	0.14	1.82	0.97	
Depresivnost u trudnoći	<b>0.53**</b>	0.49	0.07	<b>0.52**</b>	0.48	0.07	<b>0.34**</b>	0.32	0.11	
Koncentracija serotonina 5HT_ng/mL				0.07	0.00	0.00	0.09	0.01	0.00	
Trialelni 5-HTTLPR/rs25531				0.05	0.44	0.72	0.04	0.37	0.73	
Srednja vrijednost metilacije				0.06	0.11	0.14	0.05	0.10	0.14	
Opća anksioznost u trudnoći							0.18	0.26	0.17	
Anksioznost specifična za trudnoću							0.07	0.04	0.06	
Doživljaj stresa u trudnoći							0.03	0.03	0.15	
Stresori drugo tromjesečje							-0.16	-0.49	0.29	
Stresori treće tromjesečje							0.08	0.28	0.29	
Socijalna podrška obitelji u trudnoći							-0.02	-0.03	0.13	
Socijalna podrška prijatelja u trudnoći							-0.09	-0.10	0.09	
Socijalna podrška partnera u trudnoći							-0.02	-0.05	0.18	
		$R^2 = 0.332$			$\Delta R^2 = 0.009$			$\Delta R^2 = 0.048$		
		$F(7, 136) = \mathbf{9.65^{**}}$			$R^2 = 0.341$			$R^2 = 0.389$		
				$F(10, 133) = \mathbf{6.88^{**}}$			$F(18, 125) = \mathbf{4.42^{**}}$			

*Napomena.* \* $p < .05$ ; \*\* $p < .01$ ; ITM – indeks tjelesne mase; 5HT\_ng/mL – masena koncentracija serotonina u punoj krvi.

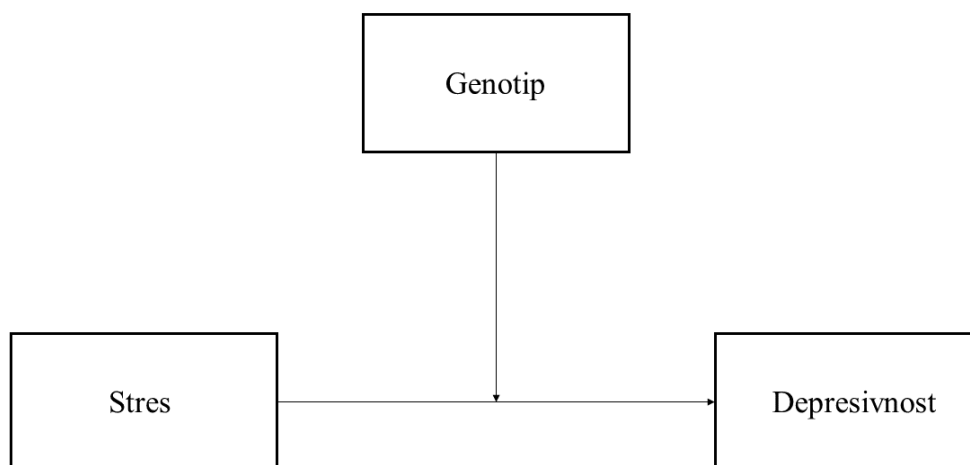
## 4.6. Moderacijske analize

### 4.6.1. Analiza moderacijske uloge polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531 u odnosu između stresa i depresivnosti u trudnoći

Kako bi se odgovorilo na problem 2.a, koji se odnosi na ispitivanje uloge polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531 kao moderatora povezanosti između stresa (doživljaja stresa i broja stresora po tromjesečjima) i *depresivnosti u trudnoći*, provedene su moderacijske analize (Slika 6).

#### Slika 6

*Shematski prikaz moderatorske uloge polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531 u odnosu između stresa (doživljaj stresa i broj stresora po tromjesečjima) i depresivnosti, prema Modelu 1 (Hayes, 2013).*



U moderacijskim analizama kao moderator je uvršten trialelni polimorfizam 5-HTTLPR/rs25531, a kao prediktori doživljaj stresa i broj stresora po tromjesečjima. Rezultati su pokazali da su svi modeli bili statistički značajni u objašnjavanju varijance depresivnosti u trudnoći ( $p < .000$ ) (Tablica 12). Prediktori viši doživljaj stresa krajem trudnoće te veći broj stresora u prvom, drugom i trećem tromjesečju trudnoće bili su značajno povezani s povišenom depresivnošću u trudnoći. Genotip polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531 nije bio značajan izravan prediktor depresivnosti ni u jednom modelu ( $p > .05$ ). Značajni interakcijski efekti genotipa i stresa pronađeni su u modelima s doživljajem stresa krajem trudnoće i brojem stresora u drugom tromjesečju kao prediktorima.

Rezultati su pokazali značajnu interakciju između polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531 i doživljaja stresa krajem trudnoće ( $B = -.27, p = .016$ ), pri čemu model objašnjava 57.6% varijance depresivnosti u trudnoći ( $F(3, 190) = 86.08, p < .000$ ). Tablica 13 prikazuje kako se efekt višeg doživljaja stresa za višu depresivnost mijenja ovisno o vrijednosti moderatora, pri čemu je viši doživljaj stresa značajno povezan s višom depresivnošću, i kod nositeljica alela S i  $L_G$  te nositeljica genotipa  $L_A/L_A$ , ali je efekt bio veći u nositeljica alela S i  $L_G$ . Točnije, za nositeljice alela S i  $L_G$ , svaka dodatna jedinica doživljenog stresa bila je povezana s povećanjem depresivnosti za 0.96 jedinica ( $p < .000$ ), dok je za nositeljice genotipa  $L_A/L_A$ , svaka dodatna jedinica doživljenog stresa bila povezana s povećanjem depresivnosti za 0.67 jedinica ( $p < .000$ ). Grafički prikaz interakcije prikazuje izraženiju depresivnost u uvjetima višeg doživljaja stresa kod nositeljica alela S i  $L_G$ , u odnosu na nositeljice genotipa  $L_A/L_A$  (Slika 7).

Također, značajna interakcija pronađena je između genotipa 5-HTTLPR/rs25531 i broja doživljenih stresora u drugom tromjesečju ( $B = 1.23, p = .015$ ), pri čemu model objašnjava 12.4% varijance depresivnosti u trudnoći ( $F(3, 193) = 9.14, p < .000$ ). Tablica 14 prikazuje kako se efekt većeg broja stresora u drugom tromjesečju za višu depresivnost mijenja ovisno o vrijednosti moderatora, pri čemu je viši broj stresora u drugom tromjesečju značajno povezan s višom depresivnošću, i kod nositeljica alela S i  $L_G$  te kod nositeljica genotipa  $L_A/L_A$ , ali je efekt veći u nositeljica genotipa  $L_A/L_A$ . Za nositeljice alela S i  $L_G$ , svaka dodatna jedinica stresa u drugom tromjesečju bila je povezana s povećanjem depresivnosti za 0.69 jedinica ( $p = .011$ ), dok je za nositeljice genotipa  $L_A/L_A$ , svaka dodatna jedinica stresora bila povezana s povećanjem depresivnosti za 1.92 jedinica ( $p < .000$ ). Grafički prikaz interakcije prikazuje izraženiju depresivnost u uvjetima većeg broja doživljenih stresora u drugom tromjesečju kod nositeljica genotipa  $L_A/L_A$  u odnosu na nositeljice alela S i  $L_G$  (Slika 8).

Sukladni rezultati interakcijskih značajnosti pronađeni su kada je umjesto moderatora trialelnog polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531 uvršten bialelni polimorfizam 5-HTTLPR (Tablica A24, A25, A26, Slika A1, A2 u Prilogu). U modelu s doživljajem stresa kao prediktorom, za nositeljice alela S i L, svaka dodatna jedinica doživljenog stresa bila je povezana s povećanjem depresivnosti za 0.98 jedinica ( $p < .000$ ), dok je za nositeljice genotipa L/L, svaka dodatna jedinica stresa bila povezana s povećanjem depresivnosti za 0.73 jedinice ( $p < .000$ ). U modelu s brojem stresora u drugom tromjesečju, svaka dodatna jedinica stresora bila je povezana s povećanjem depresivnosti za 0.61 jedinicu ( $p = .011$ ) u nositeljica alela S i

L, dok je za nositeljice genotipa L/L, svaka dodatna jedinica stresa bila povezana s povećanjem depresivnosti za 1.61 jedinicu ( $p < .000$ ).

**Tablica 12**

*Rezultati regresijskih analiza pri provjeri moderacijske uloge trialelnog polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531 između varijabli doživljaj stresa u trudnoći te stresori u 1., 2. i 3. tromjesečju i depresivnost u trudnoći*

	<i>B</i>	<i>SE (B)</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>IP donji</i>	<i>IP gornji</i>
(Konstanta) <sup>1</sup>	5.94	0.26	23.22	.000	5.43	6.44
Doživljaj stresa	0.96	0.07	14.13	<b>.000**</b>	0.83	1.10
Genotip 5-HTTLPR/rs25531	-0.15	0.49	-0.30	.761	-1.10	0.81
Interakcija doživljaja stresa i genotipa 5-HTTLPR/rs25531	-0.27	0.11	-2.43	<b>.016*</b>	-0.50	-0.05
$R^2 = 0.576$						
$F(3, 190) = \mathbf{86.08**}$						
(Konstanta) <sup>2</sup>	5.83	0.37	15.62	.000	5.10	6.57
Stresori 1. tromjesečje	0.77	0.25	3.05	<b>.003**</b>	0.27	1.27
Genotip 5-HTTLPR/rs25531	0.07	0.71	0.09	.927	-1.33	1.46
Interakcija stresora u 1. tromjesečju i genotipa 5-HTTLPR/rs25531	0.82	0.63	1.29	.198	-0.43	2.06
$R^2 = 0.283$						
$F(3, 193) = \mathbf{5.61**}$						
(Konstanta) <sup>2</sup>	5.87	0.36	16.10	.000	5.15	6.59
Stresori 2. tromjesečje	0.69	0.27	2.57	<b>.011*</b>	0.16	1.22
Genotip 5-HTTLPR/rs25531	-0.16	0.69	-0.23	.818	-1.52	1.20
Interakcija stresora u 2. tromjesečju i genotipa 5-HTTLPR/rs25531	1.23	0.50	2.46	<b>.015*</b>	0.25	2.21
$R^2 = 0.124$						
$F(3, 193) = \mathbf{9.14**}$						
(Konstanta) <sup>2</sup>	5.92	0.38	15.81	.000	5.18	6.66
Stresori 3. tromjesečje	1.03	0.32	3.25	<b>.001**</b>	0.40	1.65
Genotip 5-HTTLPR/rs25531	-0.32	0.71	-0.45	.657	-1.72	1.09
Interakcija stresora u 3. tromjesečju i genotipa 5-HTTLPR/rs25531	-.03	0.53	-0.06	.954	-1.07	1.01
$R^2 = 0.077$						
$F(3, 193) = \mathbf{5.39**}$						

*Napomena.* <sup>1</sup> $N = 194$ ; <sup>2</sup> $N = 197$ ; \* $p < .05$ ; \*\* $p < .01$ .

**Tablica 13**

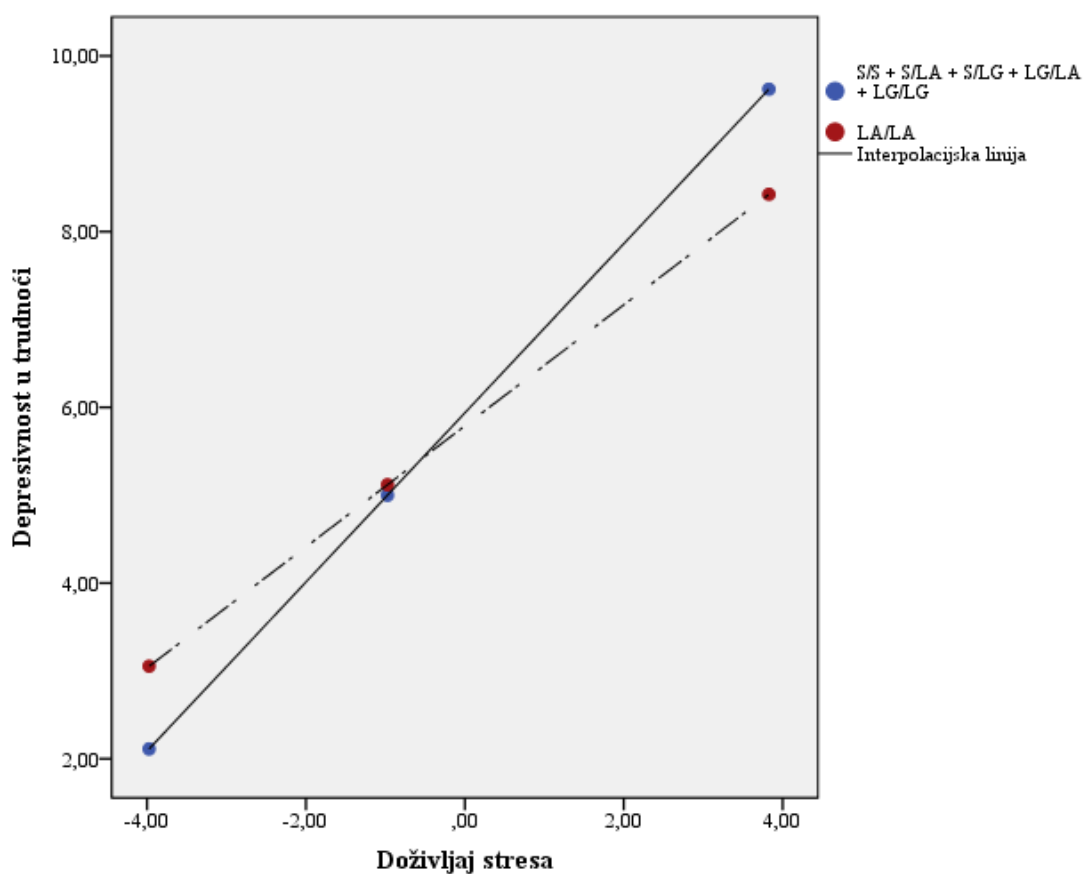
*Uvjetni efekti prediktora doživljaja stresa na različitim vrijednostima moderatora trialelnog polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531 za depresivnost u trudnoći*

Vrijednost moderatora 5-HTTLPR/rs25531	Efekt	Standardna pogreška	<i>t</i>	<i>p</i>	IP donji	IP gornji
0 (S/S + S/L <sub>A</sub> + S/L <sub>G</sub> + L <sub>G</sub> /L <sub>A</sub> + L <sub>G</sub> /L <sub>G</sub> )	0.96	0.07	14.13	<b>.000**</b>	0.83	1.10
1 (L <sub>A</sub> /L <sub>A</sub> )	0.67	0.09	7.66	<b>.000**</b>	0.51	0.87

*Napomena.* \**p* < .05; \*\**p* < .01.

**Slika 7**

*Grafički prikaz interakcije trialelnog polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531 i doživljaja stresa za depresivnost u trudnoći.*





**Tablica 14**

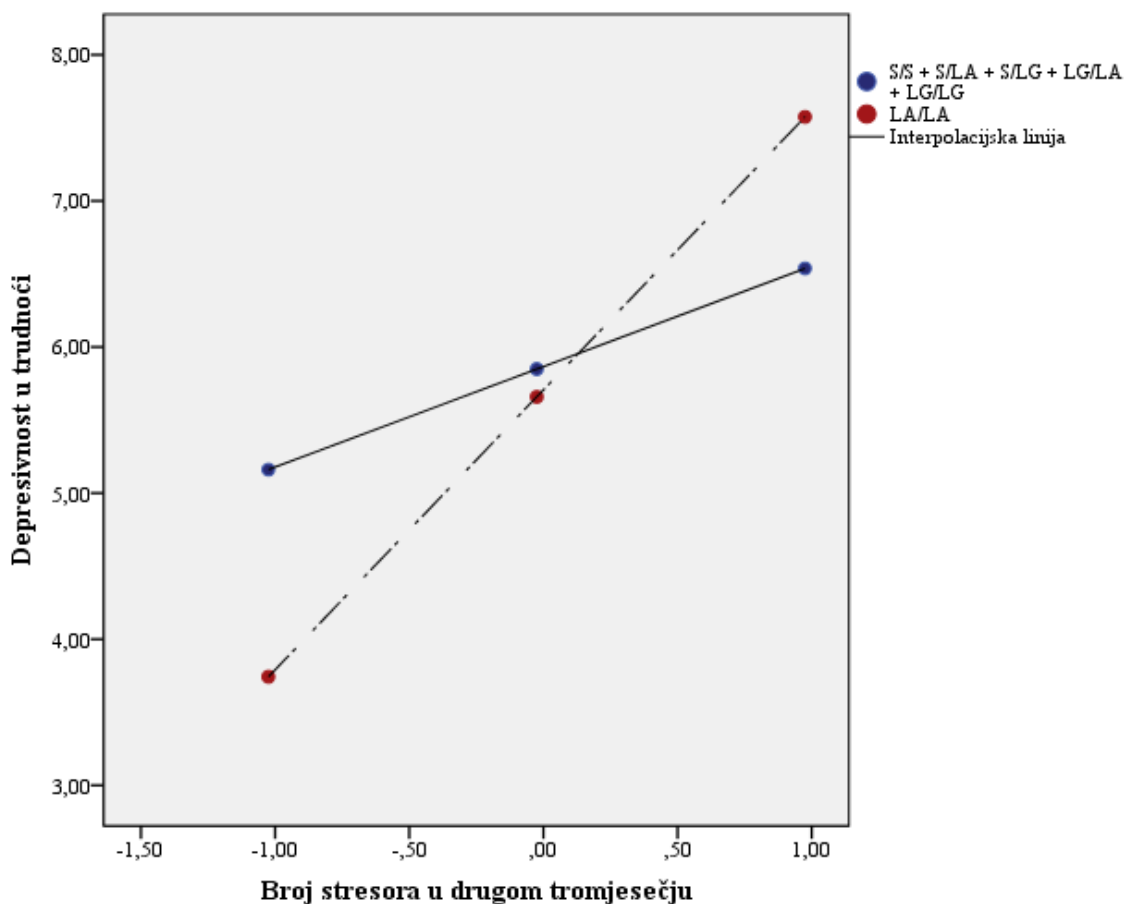
*Uvjetni efekti prediktora broja stresora u drugom tromjesečju na različitim vrijednostima moderatora trialelnog polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531 za depresivnost u trudnoći*

Vrijednost moderatora 5-HTTLPR/rs25531	Efekt	Standardna pogreška	<i>t</i>	<i>p</i>	IP donji	IP gornji
0 (S/S + S/L <sub>A</sub> + S/L <sub>G</sub> + L <sub>G</sub> /L <sub>A</sub> + L <sub>G</sub> /L <sub>G</sub> )	0.69	0.27	2.57	<b>.011*</b>	0.16	1.22
1 (L <sub>A</sub> /L <sub>A</sub> )	1.92	0.42	4.56	<b>.000**</b>	1.09	2.75

*Napomena.* \**p* < .05; \*\**p* < .01.

**Slika 8**

*Grafički prikaz interakcije trialelnog polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531 i broja stresora u drugom tromjesečju za depresivnost u trudnoći.*



#### 4.6.2. Analiza moderacijske uloge polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531 u odnosu između stresa i depresivnosti poslije porođaja

Kako bi se odgovorilo na problem 2.a, koji se odnosi na ispitivanje uloge polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531 u moderaciji odnosa između stresa (doživljaja stresa i broja stresora po tromjesečjima) i *depresivnosti poslije porođaja*, provedene su moderacijske analize (Slika 6).

U modelu s brojem stresora u drugom tromjesečju kao prediktorom, dobiveni su neznačajni efekti prediktora i moderatora zasebno, ali je značajna njihova interakcija ( $B = .66$ ,  $p = .042$ ) u predviđanju depresivnosti poslije porođaja (Tablica 15). Model je statistički značajan i objašnjava 5% varijance depresivnosti poslije porođaja ( $F(3, 193) = 3.39$ ,  $p = .019$ ). Tablica 16 prikazuje kako se efekt većeg broja stresora u drugom tromjesečju za višu depresivnost mijenja ovisno o vrijednosti moderatora. Kod nositeljica alela S i L<sub>G</sub>, efekt broja stresora u drugom tromjesečju na depresivnost poslije porođaja nije bio statistički značajan ( $p = .375$ ), dok je kod nositeljica genotipa L<sub>A</sub>/L<sub>A</sub> svaka dodatna jedinica stresora u drugom tromjesečju bila značajno povezana s povećanjem depresivnosti za 1.21 jedinicu ( $p = .003$ ). Grafički prikaz interakcije pokazuje izraženiju depresivnost kod nositeljica genotipa L<sub>A</sub>/L<sub>A</sub> u uvjetima većeg broja stresora u drugom tromjesečju (Slika 9). Modeli s prediktorom broj stresora u prvom i trećem tromjesečju trudnoće nisu bili statistički značajni, dok je u modelu s doživljajem stresa, viši stres bio jedini značajan prediktor više depresivnosti. Genotip polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531 nije bio značajan izravan prediktor depresivnosti ni u jednom modelu ( $p > .05$ ).

Kada je umjesto moderatora trialelnog polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531 uvršten bialelni polimorfizam 5-HTTLPR, rezultati su pokazali kako nijedan model nije imao značajne efekte interakcije polimorfizma 5-HTTLPR i stresa u predviđanju PD-a. Jedini statistički značajan model bio je onaj s prediktorom doživljaj stresa u trudnoći koji je objasnio 19.9% varijance kriterija ( $F(3,190) = 15.77$ ,  $p < .000$ ) (Tablica A27).

**Tablica 15**

Rezultati regresijskih analiza pri provjeri moderacijske uloge trialelnog polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531 u odnosu između varijabli doživljaj stresa u trudnoći te stresori u 1., 2. i 3. tromjesečju i depresivnost poslije porođaja

	<i>B</i>	<i>SE (B)</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>IP donji</i>	<i>IP gornji</i>
(Konstanta) <sup>1</sup>	4.58	0.32	14.20	.000	3.94	5.22
Doživljaj stresa	0.41	0.09	4.74	<b>.000**</b>	0.24	0.58
Genotip 5-HTTLPR/rs25531	0.38	0.61	0.62	.533	-0.82	1.59
Interakcija doživljaja stresa i genotipa 5-HTTLPR/rs25531	0.18	0.14	1.23	.220	-0.11	0.46
<i>R</i> <sup>2</sup> = 0.199 <i>F</i> (3, 190) = <b>16.47**</b>						
(Konstanta) <sup>2</sup>	4.51	0.35	12.76	.000	3.81	5.21
Stresori 1. tromjesečje	0.33	0.24	1.37	.171	-0.14	0.80
Genotip 5-HTTLPR/rs25531	0.51	0.67	0.76	.447	-0.81	1.83
Interakcija stresora u 1. tromjesečju i genotipa 5-HTTLPR/rs25531	0.77	0.60	1.29	.198	-0.41	1.95
<i>R</i> <sup>2</sup> = 0.032 <i>F</i> (3, 193) = 2.10						
(Konstanta) <sup>2</sup>	4.77	0.38	12.68	.000	3.84	5.21
Stresori 2. tromjesečje	0.23	0.29	0.78	.375	-0.28	0.74
Genotip 5-HTTLPR/rs25531	-0.39	0.62	-0.62	.579	-0.94	1.68
Interakcija stresora u 2. tromjesečju i genotipa 5-HTTLPR/rs25531	0.66	0.44	1.50	<b>.042*</b>	0.04	1.93
<i>R</i> <sup>2</sup> = 0.050 <i>F</i> (3, 193) = <b>3.39*</b>						
(Konstanta) <sup>2</sup>	4.54	0.36	12.79	.000	3.84	5.24
Stresori 3. tromjesečje	0.37	0.30	1.24	.216	-0.22	0.96
Genotip 5-HTTLPR/rs25531	0.28	0.67	0.42	.679	-1.05	1.61
Interakcija stresora u 3. tromjesečju i genotipa 5-HTTLPR/rs25531	0.28	0.50	0.56	.576	-0.71	1.27
<i>R</i> <sup>2</sup> = 0.023 <i>F</i> (3, 193) = 1.52						

Napomena. <sup>1</sup>N = 194; <sup>2</sup>N = 197, \**p* < .05; \*\**p* < .01.

**Tablica 16**

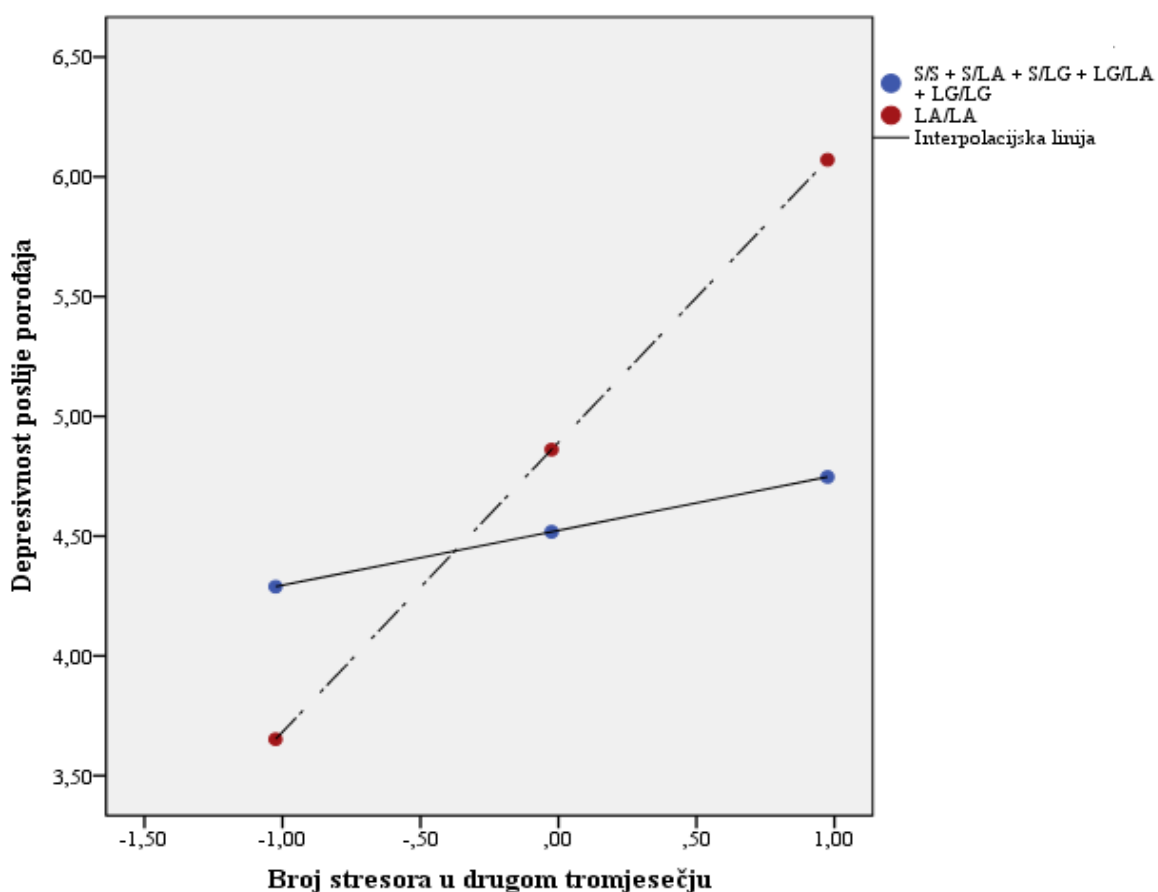
*Uvjetni efekti prediktora broja stresora u drugom tromjesečju na različitim vrijednostima moderatora trialelnog polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531 za depresivnost poslije porođaja*

Vrijednost moderatora 5-HTTLPR/rs25531	Efekt	Standardna pogreška	<i>t</i>	<i>p</i>	IP donji	IP gornji
0 (S/S + S/LA + S/LG + LG/LA + LG/LG)	0.23	0.26	0.89	.375	-0.28	0.74
1 (LA/LA)	1.21	0.40	3.00	<b>.003**</b>	0.41	2.01

*Napomena.* \**p* < .05; \*\**p* < .01.

**Slika 9**

*Grafički prikaz interakcije trialelnog polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531 i broja stresora u drugom tromjesečju za depresivnost poslije porođaja.*



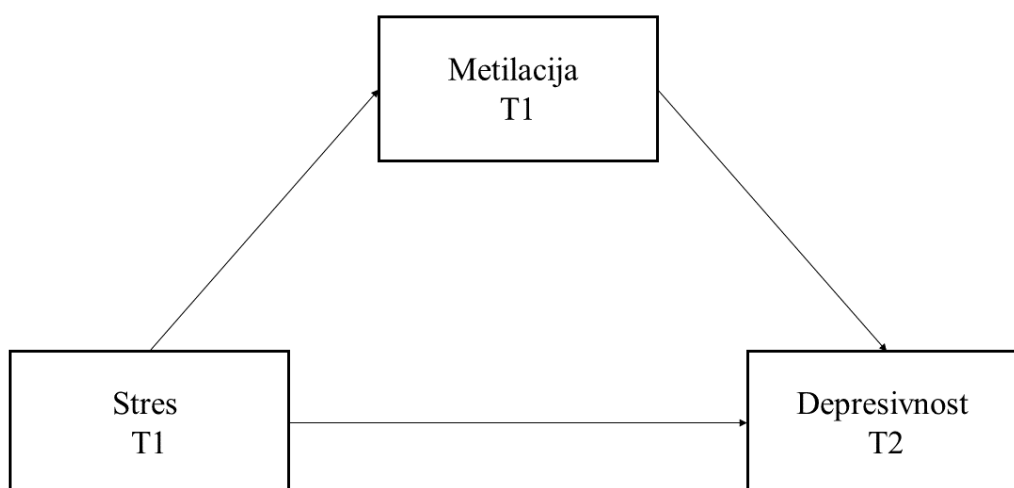
## 4.7. Medijacijske analize

### 4.7.1. Analiza medijatorske uloge metilacije gena za serotoninski prijenosnik u odnosu između stresa u trudnoći i depresivnosti nakon porođaja

Kako bi se odgovorilo na problem 2.c, koji se odnosi na ispitivanje medijatorske uloge metilacije gena za serotoninski prijenosnik u odnosu između stresa u trudnoći (doživljaja stresa i broja stresora po tromjesečjima) i *depresivnosti nakon porođaja*, provedene su medijacijske analize. Model je grafički prikazan na Slici 10.

#### Slika 10

*Shematski prikaz medijatorske uloge metilacije gena za serotoninski prijenosnik u odnosu između stresa u trudnoći (doživljaj stresa i broj stresora po tromjesečjima) i depresivnosti nakon porođaja, prema Modelu 4 (Hayes, 2013).*



Rezultati su pokazali da nema statistički značajnog medijatorskog učinka metilacije gena za serotoninski prijenosnik u odnosu između broja stresora u prvom, drugom i trećem tromjesečju te doživljaja stresa krajem trudnoće s depresivnošću nakon porođaja (Tablica 17). Doživljaj stresa i broj stresora u prvom i drugom tromjesečju imali su statistički značajan i pozitivan izravan učinak na depresivnost nakon porođaja.

**Tablica 17**

*Rezultati regresijskih analiza pri provjeri medijatorske uloge metilacije gena za serotoninški prijenosnik za odnos između doživljaja stresa u trudnoći i stresora u 1., 2. i 3. tromjesečju s depresivnošću poslije porođaja (N = 184)*

	<i>B</i>	<i>SE(B)</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>IP donji</i>	<i>IP gornji</i>
<b>Doživljaj stresa kao prediktor</b>						
a: Doživljaj stresa → metilacija	-0.02	0.05	-0.38	0.71	-0.11	0.07
b: Metilacija → EPDS T2	0.18	0.12	1.51	0.13	-0.05	0.41
c (ukupan): Doživljaj stresa → EPDS T2	0.50	0.07	6.90	<b>0.00**</b>	0.35	0.64
c' (izravan): Doživljaj stresa → EPDS T2	0.50	0.07	6.96	<b>0.00**</b>	0.36	0.64
ab (neizravan): Doživljaj stresa → metilacija → EPDS T2	-0.00	0.01	-	-	-0.03	0.01
<b>Stresori u 1. tromjesečju kao prediktor</b>						
a: Stresori 1. tromjesečje → metilacija	-0.24	0.13	-1.90	.06	-0.49	0.01
b: Metilacija → EPDS T2	0.20	0.13	1.50	0.13	-0.06	0.46
c (ukupan): Stresori 1. tromjesečje → EPDS T2	0.43	0.23	1.92	0.06	-0.01	0.88
c (izravan): Stresori 1. tromjesečje → EPDS T2	0.48	0.23	2.12	<b>0.04*</b>	0.03	0.93
ab (neizravan): Stresori 1. tromjesečje → metilacija → EPDS T2	-0.05	0.05	-	-	-0.17	0.01
<b>Stresori u 2. tromjesečju kao prediktor</b>						
a: Stresori 2. tromjesečje → metilacija	-0.11	0.13	-0.88	0.38	-0.37	0.14
b: Metilacija → EPDS T2	0.18	0.13	1.36	0.18	-0.08	0.43
c (ukupan): Stresori 2. tromjesečje → EPDS T2	0.47	0.23	2.08	<b>0.04*</b>	0.02	0.92
c' (izravan): Stresori 2. tromjesečje → EPDS T2	0.49	0.23	2.17	<b>0.03*</b>	0.04	0.94
ab (neizravan): Stresori 2. tromjesečje → metilacija → EPDS T2	-0.02	0.03	-	-	-0.10	0.02
<b>Stresori u 3. tromjesečju kao prediktor</b>						
a: Stresori 3. tromjesečje → metilacija	-0.17	0.14	-1.22	0.23	-0.45	0.11
b: Metilacija → EPDS T2	0.18	0.13	1.39	0.17	-0.08	0.44
c (ukupan): Stresori 3. tromjesečje → EPDS T2	0.45	0.25	1.82	0.07	-0.04	0.94
c' (izravan): Stresori 3. tromjesečje → EPDS T2	0.48	0.25	1.94	0.05	-0.01	0.97
ab (neizravan): Stresori 3. tromjesečje → metilacija → EPDS T2	-0.03	0.04	-	-	-0.15	0.02

*Napomena.* \* $p < .05$ ; \*\* $p < .01$ ; EPDS – Edinburški upitnik poslijeporođajne depresivnosti.

## 5. RASPRAVA

Literatura o odrednicama PD-a podijeljena je na biološke i psihosocijalne linije istraživanja koje su se dugi niz godina razvijale zasebno i neovisno jedna od druge. Usprkos tome što istraživanja pružaju dokaze da je PD oblikovana biološkim i psihosocijalnim čimbenicima rizika, kao i njihovim složenim međudnosima, biopsihosocijalni modeli PD-a uvelike su nerazvijeni i nedovoljno empirijski utvrđeni. Pritom je uloga serotonina, poznatog regulatora brojnih životnih funkcija i raspoloženja, osobito neistražena, a proturječna i oskudna literatura otežava donošenje zaključaka. Novija istraživanja otkrila su ulogu epigenetičkih modifikacija, posebice metilacije DNA u patofiziologiji velikog depresivnog poremećaja. Međutim, istraživanja epigenetske osnovice PD-a još su u začecima. Stoga je ovo istraživanje postavilo dva glavna istraživačka problema: (1) ispitati odabrane biološke i psihosocijalne odrednice depresivnosti u trudnoći i nakon porođaja te (2) ispitati međudnos bioloških čimbenika i stresa u predviđanju depresivnost u trudnoći i nakon porođaja.

Rezultati su pokazali da biološke varijable, odnosno odabrani pokazatelji funkcioniranja serotoninskog sustava, uključujući koncentraciju serotonina u punoj krvi te polimorfizam i metilaciju gena za serotoninski prijenosnik, nisu značajno predviđali depresivnost u trudnoći ni nakon porođaja. Od psihosocijalnih varijabli izmjerenih u trudnoći, viši doživljaj stresa i anksioznost specifična za trudnoću značajno su predviđali depresivnost u trudnoći, a depresivnost u trudnoći te viši doživljaj stresa i niža podrška prijatelja i partnera izmjereni poslije porođaja, predviđali su depresivnost nakon porođaja. Kada je riječ o predikciji depresivnosti nakon porođaja, nijedna biološka ni psihosocijalna varijabla iz trudnoće nije bila značajan prediktor, osim prethodne depresivnosti u trudnoći.

Rezultati o moderacijskoj ulozi polimorfizma gena za serotoninski prijenosnik u odnosu između stresa i PD-a pokazali su da je polimorfizam 5-HTTLPR/rs25531 promotorske regije gena za serotoninski prijenosnik u značajnoj interakciji s brojem stresora u drugom tromjesečju za razinu *depresivnosti krajem trudnoće* i *depresivnost poslije porođaja*, te u značajnoj interakciji s doživljajem stresa krajem trudnoće za *depresivnost u trudnoći*. Točnije, nositeljice genotipa  $L_A/L_A$  koji se povezuje s višom transkripcijskom aktivnošću gena *SLC6A4*, imale su veću osjetljivost na učinke kvantitete stresora u drugom tromjesečju za višu depresivnost u trudnoći i nakon porođaja. S druge strane, nositeljice alela S i  $L_G$  koji se povezuju s nižom transkripcijskom aktivnošću gena *SLC6A4*, pokazivale su veću osjetljivost na učinke većeg doživljaja stresa krajem trudnoće za višu depresivnost u trudnoći. Također,

metilacija gena za serotoninski prijenosnik nije bila značajan medijator odnosa stresa (doživljaja stresa u trudnoći ni broja stresora u sva tri tromjesečja trudnoće) i depresivnosti poslije porođaja. Dobiveni rezultati u nastavku će se detaljnije sagledati u kontekstu postojeće literature iz područja.

### 5.1. Učestalost PD-a

U ovom istraživanju učestalost depresivnosti mjerena EPDS-om ( $\geq 13$ ) iznosila je 8.9% krajem trudnoće i 6.4% oko tri mjeseca poslije porođaja. Ovi podaci idu u prilog istraživanjima koja su pronašla višu učestalost PD-a u trudnoći u odnosu na depresivnost nakon porođaja (npr. Al-abri i sur., 2023; Wilcox i sur., 2021). Neka čak istraživanja pokazuju kako je najviša učestalost PD-a tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (Evans i sur., 2001; Wilcox i sur., 2021). Primjerice, u novijem radu koje je pratilo trudnice od početka trudnoće, učestalost povišene depresivnosti kretala se oko 13% početkom trudnoće, 16% krajem trudnoće te oko 10% tri mjeseca poslije porođaja (Wilcox i sur., 2021). Naši su podaci u skladu s prethodnom literaturom, iako je učestalost nešto niža od 16-19% istaknutih sustavnim i „kišobran“ preglednim radovima (Fish-Williamson i Hahn-Hoolbrook, 2023; Hahn-Hoolbrook i sur., 2018; Okagbue i sur., 2019; Shorey i sur., 2018; Wang i sur., 2021). Također, učestalost utvrđena našim istraživanjem znatno je niža od novijeg preglednog rada koji je istaknuo učestalost od 28.5% u trudnoći i 27.6% nakon porođaja (Al-abri i sur., 2023).

Slično našim rezultatima, jedno je domaće istraživanje na trudnicama u trećem tromjesečju trudnoće pronašlo da učestalost depresivnosti pri istom kritičnom rezultatu na EPDS-u iznosi 10.6% (Žutić i sur., 2018), dok je drugo domaće istraživanje istaknulo 13% depresivnosti u trećem tromjesečju (Mikšić i sur., 2018). Na uzorku roditelja bez prethodne povijesti psihijatrijskih poremećaja, depresija poslije porođaja bila je dijagnosticirana kod 8% majki (Nakić Radoš i sur., 2013a).

Osim toga, kako je prethodno istaknuto, u literaturi iz peripartalne psihijatrije mnogo je polemika i nedosljednosti poput one vezane uz vremensku odrednicu javljanja PD-a pri čemu klinički priručnici ističu da se PD može javiti do otprilike mjesec i pol dana nakon porođaja (APA, 2013; SZO, 2019). Budući da smo na našem uzorku pronašli nezanemariv udio žena s povišenom depresivnošću tri mjeseca nakon porođaja, ovi rezultati pridonijeli su dosadašnjoj



literaturi koja ide u prilog proširenju vremenske odrednice PD-a da obuhvaća i šire poslijeporođajno razdoblje (Nakić Radoš i sur., 2024a).

Ipak, nekoliko je mogućih objašnjenja niže depresivnosti u trudnoći i poslije porođaja utvrđene našim istraživanjem. Ponajprije, naše je istraživanje specifično utoliko što je imalo vrlo uzak raspon sudjelovanja u prvoj točki mjerenja (0 do 5 dana prije porođaja) koje je ujedno bilo na samom kraju trudnoće (gestacijska dob u rasponu od 37. do 42. tjedna trudnoće) te što su u uzorku uključene relativno zdrave sudionice bez težih zdravstvenih stanja i koje su rodile planiranim carskim rezom. Također, istraživanja pokazuju velike nacionalne varijacije (Fekadu Dadi i sur., 2020, Liu i sur., 2022a) koje se objašnjavaju znatnim socioekonomskim razlikama među državama, neujednačenim pristupom kvalitetnoj zdravstvenoj skrbi i različitim stopama zaposlenosti žena (Hahn-Hoolbrok i sur., 2018). Osim toga, dio varijabiliteta proizlazi i iz metodoloških različitosti među istraživanjima, koje se prvenstveno odnose na različito vrijeme mjerenja, različite kritične rezultate, isključne kriterije i ostalo (Al-abri i sur., 2023).

Nadalje, rezultati ovog istraživanja pokazuju da žene koje su bile depresivne tijekom trudnoće imaju veći rizik depresije nakon porođaja budući da je kod gotovo polovice trudnica s povišenom depresivnošću (44%), depresivnost bila prisutna i na mjerenju tri mjeseca poslije porođaja. Podaci su slični brojnim istraživanjima koja potvrđuju da je depresivnost u trudnoći visoko povezana s depresivnošću poslije porođaja (Gastaldon i sur., 2022; Hutchens i Kearney, 2020). Primjerice, jedno je istraživanje pokazalo da je 80% slučajeva incidencije (novih slučajeva) PD-a, započelo još u trudnoći (Wilcox i sur., 2021). Osim toga, s obzirom na to da su neke sudionice razvile povišenu depresivnost nakon porođaja bez prethodne depresivnosti tijekom trudnoće, probir za depresiju trebao bi obuhvaćati šire razdoblje trudnoće i poslije porođaja. Ovi podaci naglašavaju potrebu poticanja rutinskog probira, kontinuiranog praćenja i stručne podrške ženama tijekom cijelog peripartalnog razdoblja, što je ključno za smanjenje visokih opaženih stopa PD-a.

## **5.2. Biopsihosocijalne odrednice peripartalne depresivnosti**

### **5.2.1. Indikatori funkcije serotoninskog sustava povezani s depresivnošću u trudnoći i poslije porođaja**

Rezultati pokazuju kako koncentracija serotonina, polimorfizam gena za serotoninski prijenosnik ni metilacija gena za serotoninski prijenosnik nisu ni na korelacijskoj razini, ni u regresijskoj jednadžbi povezani s depresivnošću u trudnoći ni nakon porođaja. S druge strane, pronađena je pozitivna poveznica kontrolne varijable uporabe alkohola u trudnoći i depresivnosti u obje točke mjerenja, što je dijelom u skladu s prethodnim istraživanjima. Jedna je meta-analiza kohortnih studija pokazala kako su trudnice koje su pile alkohol u trudnoći bile u značajno većem riziku za PD (Qiu i sur., 2023). Suprotno tome, drugi sustavni pregledni rad i meta-analiza pokazala je kako je uporaba alkohola u trudnoći pokazivala trend rizika za PD, no nije dostigla statističku značajnost (Pacho i sur., 2023). No, moguće objašnjenje za potonje suprotstavljene nalaze jest u tome što raznolike države uključene u meta-analize imaju različite politike po pitanju promocije zdravog životnog stila, edukacije trudničke populacije o štetnosti uporabe supstanci u trudnoći i općenito, različitu kvalitetu peripartalne skrbi. Naši rezultati potencijalno upućuju na moguć dvosmjernan odnos uporabe alkohola i depresivnosti, pri čemu je moguće da neke trudnice konzumiraju alkohol kao vid samo-medikacije za probleme mentalnog zdravlja poput depresivnosti, što je pronađeno na općoj populaciji (McHugh i McBride, 2020; Turner i sur., 2018). Primjerice, istraživanje na preko tri milijuna sudionica pokazalo je kako su žene s PD-om koja je bila otporna na liječenje imale veću stopu poremećaja uporabe supstanci, nesanice i bolnih stanja (Cepeda i sur., 2019). S druge strane, konzumacija alkohola povezana je s raznim rizicima po lošije zdravstveno ponašanje, nepovoljnije opstetričke ishode te narušeno zdravlje majke i novorođenčeta (Dejong i sur., 2019), što potencijalno može pridonijeti komplikacijama i stresorima koji se mogu očitovati i nakon porođaja, time nepovoljno djelujući na mentalno zdravlje. Osim toga, uporaba alkohola može biti odraz i povišenog stresa ili nepovoljnih životnih okolnosti koji se također povezuju s PD-om. Buduća bi istraživanja trebala detaljnije razmotriti čimbenike poput učestalosti i kvantitete uporabe alkohola, kao i kontekst pijenja, što nije bilo obuhvaćeno ovim istraživanjem.

Kada je riječ o odsutnosti veze bioloških čimbenika i PD-a, navedeni nalazi upućuju na nekoliko mogućih interpretacija koje imaju teorijske implikacije za obuhvatnije razumijevanje uloge serotonina za PD. S obzirom na to da je uloga serotonina za PD u literaturi uvelike nerazjašnjena, u nastavku teksta podrobnije će se raspraviti općenito o njegovoj ulozi za PD te

moćim objašnjenjima dobivenih rezultata u kontekstu dosadašnjih oskudnih istraživanja na peripartalnoj, ali i općoj populaciji.

### **5.2.1.1. Uloga serotoninskog sustava u PD**

Iako je serotoninska teorija široko prihvaćena još od 60.-tih godina prošlog stoljeća, činjenica je da postoje konflikti rezultati kada je riječ o povezanosti serotonina i depresije. Navedeno je istaknuo „kišobran“ pregledni rad i meta-analiza Moncrief i suradnika (2023) na radovima iz opće populacije koji je opovrgnuo važnost te teorije uslijed nedostatnih dokaza u korist uloge serotonina u patofiziologiji depresije. Autori su istaknuli kako je serotoninska hipoteza depresije svojevremeno bila brzo i lako prihvaćena, bez dostatne empirijske provjere i podrške. Unatoč tome što je navedeni rad nedavno objavljen, mišljenja znanstvenika su podijeljena, čemu svjedoče brojne kritike i brzi odgovori na spomenutu meta-analizu (Bartova i sur., 2023; Bremshey i sur., 2024; Jacobsen, 2023; Jauhar i sur., 2023; Möller i Falkai, 2023). Potonji su radovi istaknuli određena metodološka ograničenja, pristranost prilikom uključivanja različitih vrsta istraživanja, isključivanje istraživanja na životinjskim modelima, manje jasan dijagram tijeka koji slabo opisuje razloge isključivanja pojedinih istraživanja, a kritizirana je i interpretacija autora te pretjerano pojednostavljena tumačenja analiziranih radova.

Jedni autori u svome narativnom preglednom radu (Bremshey i sur., 2024) navode kako se dijelom slažu sa zaključcima iznesenim u radu Moncrief i suradnika (2023) u tome da je serotoninska teorija depresije odavno prestala biti glavna teorija depresije što podupire velik broj sukobljenih dokaza serotonina i depresije. S druge strane, autori Bremshey i suradnici (2024) navode kako je serotoninska hipoteza zaslužna za davanje potpuno novog smjera istraživanja uloge serotoninskog sustava u patofiziologiji depresije te razvoja brojnih specifičnih hipoteza o ulozi pojedinih komponenti serotoninskog sustava. Također, zaključuju kako je serotonin ipak jedan od ključnih čimbenika u patofiziologiji depresije, ali i da depresija ne bi trebala biti promatrana isključivo kao bolest povezana s neravnotežom serotonina, već kao heterogen i izuzetno složen poremećaj koji uključuje različite biokemijske sustave (Bremshey i sur., 2024).

S obzirom na to da se u podlozi PD-a vjerojatno radi o složenim odnosima više različitih sustava, čini se važnim proširiti fokus istraživanja te ispitivati ne samo poveznicu serotonina i depresije, već i uzroke promijenjenog serotoninskog sustava. Postoji mogućnost da

promijenjeni serotoninski sustav, ovisno o uzroku tog disbalansa, može ispoljavati različite efekte na mentalno zdravlje. Ipak, usprkos tome što je serotoninska teorija postavljena prije više od 60 godina, uloga koncentracije serotonina te genetskih, a osobito epigenetskih serotoninskih čimbenika i dalje je slabo razjašnjena, osobito u kontekstu PD-a.

#### **5.2.1.1.1. Koncentracija serotonina u krvi i PD**

Suprotno očekivanom, rezultati ovog istraživanja pokazuju kako koncentracija serotonina nije povezana s depresivnosti u trudnoći ni nakon porođaja, što sugerira da se na našem uzorku ne može koristiti kao izravan krvni pokazatelj povišene depresivnosti bilo u trudnoći ili nakon porođaja. Takvi nalazi sugeriraju da je PD očigledno složeniji dijagnostički entitet koji ne može biti objašnjen isključivo manjkom serotonina u krvi.

Slično našim rezultatima, drugo istraživanje na 40 trudnica praćenih u 30. i 37. tjednu trudnoće te 1 i 8 tjedana nakon porođaja nije pronašlo značajnu povezanost razine serotonina u serumu i depresivnosti u trudnoći ni nakon porođaja, ali su pronašli značajno više razine kortizola kod sudionica koje su imale povišenu depresivnost (Lommatzsch i sur., 2006). Također, istraživanje na općoj populaciji pronašlo je neznačajnu korelaciju između razine serotonina u serumu i razine depresivnosti (Saldanha i sur., 2009). Iako je liječenje SSRI lijekovima značajno smanjilo razinu depresivnosti i suicidalnosti, takve promjene u raspoloženju nisu bile povezane s promjenama u razini serotonina te autori zaključuju kako nema izravne poveznice serotonina i depresije, a učinkovitost SSRI lijekova u smanjenju simptoma ne može biti glavni dokaz da je serotoninska disfunkcija u pozadini depresije (Saldanha i sur., 2009). Osim toga, čak 20% slučajeva imalo je višu razinu serotonina prije liječenja SSRI lijekovima negoli nakon liječenja, čime autori Saldanha i suradnici (2009) pretpostavljaju da bi neki drugi neurotransmiteri osim serotonina mogli biti odgovorni za simptome depresije. U istraživanju trombocitnog serotonina na populaciji hrvatskih ratnih veterana s posttraumatskim stresnim poremećajem (PTSP), veterana bez PTSP-a i zdravih muškaraca, pokazalo se da nema razlike u koncentraciji trombocitnog serotonina između skupina te da prisutnost komorbidnih poremećaja, kao što su depresija i anksiozno-depresivni poremećaj, nije bila povezana s razinom serotonina (Kovačić, 2020).

Ipak, sustavni pregledni rad i meta-analiza pet istraživanja (Liu i sur., 2022b) pokazala je da su niske razine ukupnog triptofana, esencijalne aminokiseline koja je prekursor

serotonina, u ranom poslijeporođajnom razdoblju povezane s PD (jedan do pet dana nakon porođaja), dok razine slobodnog triptofana nisu bile povezane s PD-om kasnije nakon porođaja. No, važno je istaknuti kako su autori vjerojatno uvelike zahvatili poslijeporođajnu tugu jer su istraživanja koja su uključili mjerenja PD vrlo rano nakon porođaja. Iako su PD i poslijeporođajna tuga povezani konstrukti, oni nisu identični, a istraživanja pokazuju da su drugačiji po učestalosti, ozbiljnosti, posljedicama, ali i mehanizmima nastanka (Chechko i sur., 2023; Tosto i sur., 2023). Ipak, rezultati autora upućuju na to da bi razina triptofana rano nakon porođaja mogla biti važna biološka odrednica poslijeporođajnih promjena raspoloženja (Liu i sur., 2022b). Neka su pak istraživanja pronašla suprotnu povezanost. Primjerice, na općem uzorku pacijenata sa stabilnom koronarnom bolešću srca, oni s velikom depresivnom epizodom utvrđenom dijagnostičkim intervjuom, imali su značajno više prosječne vrijednosti serotonina u punoj krvi (Wulsin i sur., 2009).

Kada razmatramo naše rezultate, treba uzeti u obzir vrijeme mjerenja, odnosno da se sudionicama krv vadila u prosjeku na dan porođaja carskim rezom, a poznato je kako se primicanjem kraja trudnoće tijelo priprema za nadolazeći porođaj pri čemu se mijenja i hormonalni status žene, koji može biti dinamičan i različit od pojedinca do pojedinca, što se možda odražava i na serotoninski sustav te pridonosi neujednačenim ili neznačajnim rezultatima, poput naših. Osim toga, neka istraživanja koja su pronašla značajnu negativnu korelaciju serotonina i PD-a, imala su mjerenja ranije nakon porođaja, do desetak dana nakon porođaja (Aishwarya i sur., 2013; Yildiz i sur., 2017), što ističemo kao važnu metodološku različitost. Naime, kako je i prethodno istaknuto, kod mjerenja depresivnosti ranije nakon porođaja postoji vjerojatnost da rezultat na EPDS ljestvici odražava simptome poslijeporođajne tuge, a ne nužno i PD. Poznato je kako je poslijeporođajna tuga po simptomima slična PD-u te da je to prolazno stanje koje se javlja vrlo rano nakon porođaja, do dva tjedna, s vrhuncem otprilike četiri do šest dana poslije porođaja i koje je potaknuto iznimnim hormonalnim promjenama uslijed porođaja (Tosto i sur., 2023). Osim toga, istraživanja pokazuju kako tuga pogađa većinu roditelja, s rasponom učestalosti između 14% sve do 76% (Rezaie-Keikhaie i sur., 2020), stoga je potreban oprez prilikom zaključivanja o PD-u temeljem bioloških varijabli izmjerenih vrlo rano poslije porođaja. U skladu s time, Nakamura i suradnici (2019) napominju kako razdoblje neposredno nakon porođaja, kada mnoge žene doživljavaju poslijeporođajnu tugu, nije pogodno vrijeme za istraživanje biomarkera PD-a.

Drugo istraživanje s kasnijim uzorkovanjem bioloških mjera, šest do dvanaest tjedana poslije porođaja, na 60 zdravih i 87 žena s dijagnozom PD-a pokazalo je da je niža

koncentracija serotonina u krvnoj plazmi bila značajan prediktor više depresivnosti, suicidalnosti, povijesti suicidalnog ponašanja te pokušaja izvršenja suicida tijekom trudnoće (Achtyes i sur., 2020). Autori su osim toga, pronašli i značajno povišene upalne markere povezane s višom depresivnošću te zaključili kako su upalni i serotoninški mehanizmi važni za PD, dok je serotonin u plazmi važan indikator za teže slučajeve PD-a, poput onih sa suicidalnošću (Achtyes i sur., 2020).

Nadalje, kada je riječ o kliničkoj slici PD-a, neka su istraživanja pronašla da se klinička slika PD-a zapravo povezuje s više izraženim simptomima anksioznosti, krivnje, agresivnih opsesivnih misli o nanošenju štete djetetu, psihomotornih simptoma, teškoća koncentracije, umora i nedostatka energije, a manje sa simptomima depresivnog raspoloženja (Beck i Indman, 2005; Hendrick i sur., 2000; Wisner i sur., 1999; Nakić Radoš i sur., 2024a). U našem istraživanju PD je u obje točke mjerenja bila visoko i značajno povezana s anksioznošću (općom i specifičnom za trudnoću). Prema tome, moguće je zaključiti kako su anksiozne karakteristike izražene u kliničkoj slici PD-a ili da se radi o komorbiditetu. Stoga, moguće objašnjenje odsutnosti povezanosti koncentracije serotonina i simptoma PD jest da neravnoteža drugih neurotransmitera i hormona potencijalno povezanih s anksioznošću (npr. dopamin, noradrenalin, glutamat, gama-aminomaslačna kiselina (GABA)), možda ima važniju ulogu od samog serotonina zasebno, što bi buduća istraživanja trebala ispitati.

Osim toga, prethodno spomenuta istraživanja koristila su različite krvne mjere u odnosu na naše istraživanje, mjereći serotonin u plazmi ili serumu (npr. Cao i Wei, 2020) i to većinom nakon porođaja, dok je naše istraživanje mjerilo serotonin u punoj krvi (koji se sastoji od 99.9% trombocitnog i 0.1% plazmatskog serotonina) krajem trudnoće. Drugo je istraživanje trombocitnog serotonina pronašlo da su razine serotonina kod žena s dijagnozom depresije nakon porođaja bile niže u usporedbi s kontrolnom skupinom, a žene koje nisu primale lijekove ili su bile neresponzivne na lijekove, imale su značajno više razine serotonina u odnosu na žene koje su reagirale na lijekove. No, istraživanje je imalo samo 11 sudionica u skupini s PD-om i 10 u kontrolnoj skupini, od čega je više od polovice sudionica s povišenom depresivnošću bilo prethodno neresponzivno na lijekove (Maurer-Spurej i sur., 2007). Prema tome, moguće je da je PD koja je neresponzivna na inicijalno farmakološko liječenje, etiološki drugačija u odnosu na responzivne slučajeve. Osim toga, sudionice su bile etnički raznovrsne (npr. bjelkinje, azijske, latinoamerikanka i sl.) s prosječnim trajanjem depresivne epizode dva mjeseca prije uključivanja u istraživanje, a prvi puta su donirale krv za istraživanje unutar šest mjeseci nakon

porođaja, što je vrlo dug vremenski raspon mjerenja i dovodi u pitanje istraživačku metodologiju.

Prvo istraživanje koncentracije serotonina iz trombocita na trudnicama iz Hrvatske, uspoređivalo je koncentracije serotonina između 82 trudnice prvorođilje u terminu i do dva dana nakon porođaja te 55 žena reproduktivne dobi koje nisu bile trudne (Gall i sur., 2011). Trudnice su u prosjeku imale 1.21 ( $SD = 0.46$ ) nmol serotonina po mg trombocitnog proteina, što je bilo značajno više nego što su imale nakon porođaja ( $M = 1.05$ ,  $SD = 0.40$ ) i značajno više u usporedbi sa skupinom žena koje nisu bile trudne ( $M = 1.09$ ,  $SD = 0.28$ ). Osim toga, pokazalo se da su trudnice mlađe od 28 godina imale značajno veću varijabilnost koncentracije serotonina između dva mjerenja, u odnosu na starije trudnice, što pokazuje osjetljivost serotoninskog sustava na različite čimbenike. Autori također ističu veliku potrebu određivanja referentnog raspona koncentracije serotonina u zdravih trudnica i pozivaju na razvoj budućih istraživanja serotonina na peripartalnoj populaciji (Gall i sur., 2011). Ipak, istraživanja u Hrvatskoj nisu detaljnije uspoređivala koncentraciju serotonina s depresivnošću tijekom i nakon trudnoće, stoga su podrobnije usporedbe otežane.

Nadalje, poznato je da serotoninska hipoteza depresije pruža pretpostavku da je smanjena aktivnost centralnog ili središnjeg serotonina važna za nastanak depresije (Maes i Meltzer, 1995), no kako je mjerenje serotonina u mozgu zahtjevno, istraživanja su se okrenula otkrivanju perifernih mjera funkcije serotonina, poput krvi (Cleare, 1997; Mann i sur., 1992; Wulsin i sur., 2009). Osim toga, preko 90% serotonina nalazi se u gastrointestinalnom traktu, a ne u mozgu, te istraživanja na ljudima još uvijek nemaju jasnu sliku toga koliko su zapravo mjere perifernog i središnjeg serotonina jednake. Ipak, pretpostavlja se da serotonin ne prelazi krvno-moždanu barijeru te da su središnja i periferna koncentracija serotonina uvelike neovisne (Yabut i sur., 2019). Stoga, naša periferna mjera serotonina u punoj krvi možda ne odražava razinu serotonina u mozgu koja bi zapravo mogla biti važnija za učinak serotonina na raspoloženje.

Važnost serotonina u depresivnom poremećaju i dalje se propitkuje te istražuje jer iako SSRI djeluju primarno na serotoninski sustav, i dalje nije poznato na koje još neurotransmitterske sustave djeluju, koji možda također imaju važnu ulogu u regulaciji raspoloženja. Primjerice, istraživanja i pregledni radovi na peripartalnoj populaciji pokazuju kako neke žene koje se liječe zbog poslijeporođajne depresije trenutno dostupnim terapijama, kao što su lijekovi iz skupine SSRI, ne postižu adekvatan odgovor na terapiju ili potpunu

remisiju simptoma (Cox i sur., 2016; Meltzer-Brody i sur., 2018; Molyneaux i sur., 2014; Molyneaux i sur., 2018). Studija na uzorku od preko tri milijuna sudionica, otkrila je da je 5% žena s PD-om bilo otporno na farmakoterapiju, definirano strožim kriterijima na način da nisu imale pozitivan terapijski odgovor na najmanje tri različita tretmana antidepresivima ili jedan antidepresiv i jedan antipsihotik unutar jedne godine (Cepeda i sur., 2019), pri čemu su najčešći korišteni antidepresivi bili upravo SSRI lijekovi. Iako prethodna istraživanja s jedne strane potvrđuju učinkovitost SSRI lijekova za liječenje PD-a (Hantsoo i sur., 2014; Molyneaux i sur., 2014), s druge strane, ne pokazuju sve žene pozitivan odgovor na SSRI liječenje u odnosu na placebo (55% smanjenja simptoma kod SSRI nasuprot 43% kod placeba) (Brown i sur., 2021), što upućuje na to da su možda još neki biološki putevi važni za liječenje PD-a. Neka istraživanja PD-a ističu važnu ulogu oksitocina, poznatog kao hormona povezivanja i ljubavi koji smanjuje upalu i aktivnost HPA osovine, pri čemu se naglašava da bi individualne razlike u ekspresiji oksitocina i ponašanjima povezanim s lučenjem oksitocina (npr. dojenje, kontakt koža-na-kožu) mogle objasniti dodatan dio nerazjašnjene varijance PD-a (Levin i Ein-Dor, 2023). Također, inovativne rezultate u liječenju PD-a pružili su Meltzer-Brody i suradnici (2018) koji su u randomiziranom kontroliranom istraživanju (RCT) pružili dokaze o učinkovitosti i sigurnosti injekcije breksanolona koji cilja receptore za neurotransmiter GABA u liječenju umjerene do teške depresije poslije porođaja.

Istraživanje Xie i suradnika (2018) zaključilo je da postoje promjene u razinama raznih neurotransmitera u plazmi kod žena s PD-om, ali pretpostavljaju da postoje i potencijalne interakcije između njih. Dodatno, čini se da interakcija gena koji reguliraju monoaminske neurotransmitere i okolišnih stresora povećava rizik za PD, no samo kod žena s prethodnom psihijatrijskom poviješću (Comasco i sur., 2011b). Također, istraživanje Cao i Wei (2020), pokazalo je kako je omjer kortikotropin-oslobađajućeg hormona (CRH) i serotonina u 20. tjednu trudnoće bolji u predikciji depresivnosti nakon porođaja, s višom vrijednosti površine ispod krivulje, specifičnosti i osjetljivosti, u odnosu na CRH i serotonin zasebno. Također, većina istraživanja je poveznicu pronašla kada je PD mjerena ranije nakon porođaja, najčešće oko 2 tjedna poslije porođaja (Aishwarya i sur., 2013; Cao i Wei, 2020; Huang i sur., 2022; Yildiz i sur., 2017; Xie i sur., 2018), što neki smatraju preranim razdobljem za biološka istraživanja PD-a (Nakamura i sur., 2019).

Unazad nekoliko desetljeća, sve više istraživača ističe kako jednostavne biokemijske teorije koje povezuju niske razine serotonina s depresivnim raspoloženjem više nisu održive niti su jasno potkrijepljene empirijskim dokazima (Cowen i Browning, 2015; Moncrieff i sur.,



2022). Iz svega prethodnog, objašnjenje za naš neznačajan nalaz potencijalno počiva u znatnoj složenosti serotoninskog sustava. Naime, serotonin je neurotransmiter uključen u brojne moždane funkcije, no njegova uloga u mentalnom zdravlju i dalje nije u potpunosti jasna, a poglavito u razvoju PD-a. Osim toga, sve više istraživanja pokazuje kako se PD ne poklapa u potpunosti s velikom depresivnom epizodom koja se javlja izvan peripartalnog razdoblja, već da ima svoje specifičnosti. Primjerice, istraživanja su pronašla razlike u simptomima, rizičnim čimbenicima i mehanizmima PD-a u odnosu na veliku depresivnu epizodu (Nakić Radoš i sur., 2024a). Stoga, neurobiološki mehanizmi u podlozi depresivne epizode izvan peripartalnog razdoblja i PD-a mogu biti različiti pa tako i serotonin možda ima drugačiju ulogu u nastanku depresije tijekom i izvan peripartalnog razdoblja.

Dodatno, neke od nedosljednosti glede uloge promijenjenih razina triptofana, metaboličkog prekursora serotonina ili različitih triptofanskih metabolita mogu proizlaziti iz različitih konceptualizacija same depresije (Duan i sur., 2018). Primjerice, jedno je istraživanje pronašlo da su različiti simptomi depresije, poput somatizacije, umora i kognitivnih teškoća, povezani s različitim razinama metabolita triptofana (Anderson i sur., 2014). Takvi podaci sugeriraju da različite dimenzije depresije mogu imati različite veze s metabolizmom triptofana (Duan i sur., 2018). U našem istraživanju, serotonin nije bio istražen u kontekstu pojedinih simptoma PD-a, već u vezi s ukupnim rezultatom na ljestvici depresivnosti. Prema tome, moguće je da su različiti simptomi ili podtipovi PD-a drugačije povezani sa serotoninom ili da bi poveznica serotonina i PD-a mogla biti istaknuta samo u težim slučajevima PD-a.

Nadalje, istraživanja povezanosti crijevne mikrobiote i mozga (engl. *the gut-brain axis*), upućuju da bi istraživačka pažnja trebala biti stavljena na metabolizam triptofana budući da crijevna mikrobiota utječe na balans između sinteze serotonina i alternativnog puta razgradnje triptofana, koji mogu biti različito promijenjeni ovisno o tipu bolesti, kao što je depresija (Agus i sur., 2018; Gao i sur., 2020). Slijedeći navedeni pregled vrlo raznovrsne literature, čini se da uloga serotonina i dalje ostaje velikim dijelom nerazjašnjena, te bi valjalo razmotriti i testirati složenije hipoteze i modele. Primjerice, ispitivanje metabolizma triptofana u crijevima ili interakcije više monoaminskih neurotransmitera s okolišnim čimbenicima za predviđanje više različitih dimenzija depresivnosti, moglo bi pomoći u razjašnjavanju složene neurobiologije peripartalnog depresivnog poremećaja.

### 5.2.1.1.2. Polimorfizam gena za serotonininski prijenosnik i PD

Rezultati ovog istraživanja nisu potvrdili izravnu povezanost polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531, kao ni samo 5-HTTLPR s PD bilo u trudnoći ili nakon porođaja, što nije bilo u skladu s očekivanjima. S druge strane, podaci pokazuju da je distribucija učestalosti genotipova polimorfizama 5-HTTLPR/rs25531 i 5-HTTLPR bila ujednačena s drugim istraživanjima. Točnije, 60.7% bilo je nositeljica alela L, a 39.3% nositeljica alela S, što je u skladu s rezultatima drugih istraživanja u Hrvatskoj koja su istaknula učestalost alela L u rasponu 58–65% i alela S u rasponu 35–42% (Culej i sur., 2020; Kocijan Lovko, 2015). Također, rezultati su pokazali da je od ukupnog broja nositeljica alela L, njih čak 18% bilo nositeljicom varijante  $L_G$ , koja se povezuje s nižom ekspresijskom aktivnošću gena za serotonininski prijenosnik, baš kao i alel S (Sheikh i sur., 2008; Zalsman i sur., 2006). Ti su podaci slični drugim istraživanjima na sudionicima europskog porijekla koja su pronašla učestalost alela  $L_G$  kod 21% nositeljica alela L (Odgerel i sur., 2013). Navedeno sugerira da značajan postotak sudionica s alelom L ima varijantu  $L_G$  koja je po funkcionalnosti sličnija alelu S, a koje bi inače ostale neprepoznate da se genotipizirao samo bialelni polimorfizam 5-HTTLPR (s alelima S i L), koji je ujedno najčešće korišten u istraživanjima PD-a.

Jedno od rijetkih domaćih istraživanja na populaciji roditelja također nije pronašlo značajnu ulogu polimorfizma 5-HTTLPR, no u kontekstu anksioznosti i porođajne boli (Fumić Dunkić, 2019). Naime, istraživanje je pronašlo kako nema značajne razlike s obzirom na procjenu porođajne boli između skupina s različitim genotipom polimorfizma 5-HTTLPR, ni u kategorijama senzorne i afektivne komponente porođajne boli, niti u razini anksioznosti (Fumić Dunkić, 2019). Osim toga, dio istraživanja povezanosti polimorfizma 5-HTTLPR i PD-a pokazuje značajne rezultate samo kada je PD mjerena rano nakon porođaja (do 8 tjedana), a neznajne kada je mjerena kasnije nakon porođaja (Payne, 2019), što dijelom podupiru i naši rezultati budući da je drugo mjerenje bilo u prosjeku 14 tjedana nakon porođaja. Sukladno prethodnom, Payne i Maguire (2019) u svom pregledu biomarkera PD-a, ističu kako je većina istraživanja naglasila ulogu okoline, osobito stresa i nepovoljnih životnih događaja, no i da je u takvim istraživanjima vrijeme mjerenja vrlo važno. Batt i suradnici (2020) dotiču se istog pitanja te pružaju zanimljivu pretpostavku da su depresivne epizode koje počinju rano nakon porođaja više pod utjecajem bioloških rizičnih čimbenika (potaknuti naglim hormonalnim promjenama), dok psihosocijalni stresori mogu biti relevantniji okidači za depresivne epizode koje počinju kasnije nakon porođaja. Naši rezultati donekle su u skladu s potonjim objašnjenjem, budući da biološke varijable izmjerene krajem trudnoće nisu pokazivale

značajnu povezanost s PD-om u obje točke mjerenja, dok su psihosocijalne mjere, poglavito stres, imale snažnu povezanost s PD-om oko tri mjeseca nakon porođaja.

Općenito, istraživanja na peripartalnoj populaciji vrlo su nedosljedna po pitanju uloge alela S i L polimorfizma 5-HTTLPR u riziku za PD. Primjerice, meta-analiza je pronašla kako su L/S i L/L 5-HTTLPR zaštitni, odnosno povezani s nižim rizikom za depresivnost poslije porođaja, no samo kod azijske populacije (Li i sur., 2020a). No, u njihovoj je meta-analizi bila uključena svega jedna studija provedena na populaciji bijele rase koja ima drugačiju genotipsku raspodjelu od Azijata. Osim toga, uključena istraživanja imala su različite kriterije za klasifikaciju depresivnih i ne-depresivnih skupina (EPDS uz kritični rezultat 11, 13 ili 15 te Beckov inventar depresije (BDI) uz kritični rezultat 18) te su u različitoj mjeri kontrolirane bitne kovarijate poput dobi, pušenja i okolišnih čimbenika, što autori Li i suradnici (2020a) navode kao važna ograničenja.

Opaženi rezultati u skladu su s rezultatima istraživanja koja također nisu pronašla značajan izravan doprinos polimorfizma gena za serotoninški prijenosnik u oblikovanju rizika za PD (Comasco i sur., 2011a; Comasco i sur., 2011b; Hu i sur., 2019; Khabour i sur., 2013; Mehta i sur., 2012; Scheid i sur., 2007). Primjerice, jedno je istraživanje pronašlo značajnu povezanost polimorfizma gena za katehol-O-metiltransferazu, enzim uključen u razgradnju kateholaminskih neurotransmitera (dopamina, epinefrina, norepinefrina) i polimorfizma 5-HTTLPR s PD-om, no samo u žena s prethodnom psihijatrijskom poviješću (Comasco i sur., 2011b). Prema tome, moguće je da su žene s pozitivnom psihijatrijskom anamnezom genetski ranjivije na depresivne epizode u peripartalnom razdoblju, što nije ispitano u našem istraživanju. Drugo istraživanje na 437 sudionica iz Kine, također nije potvrdilo izravan doprinos polimorfizma 5-HTTLPR u predviđanju depresivnosti rano (sedam dana) niti kasno (šest tjedana) nakon porođaja, a pronađena je značajna interakcija genotipa i promjene u razinama estradiola za rizik od PD (Hu i sur., 2019), što pruža dokaze o složenosti genetske pozadine PD-a.

Nadalje, i na općoj populaciji postoje istraživanja koja nisu pronašla povezanost između polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531 i velike depresivne epizode ili bilo kojeg anksioznog poremećaja ni kod sudionika europskog niti afričkog porijekla (Odgerel i sur., 2013). Autori Odgerel i suradnici (2013) pružaju objašnjenje da polimorfizam gena za serotoninški prijenosnik moguće povećava rizik za depresiju samo u interakciji s drugim relevantnim čimbenicima, poput životnog stresa, što je pronađeno u istraživanjima na općoj (npr. Caspi i

sur., 2003) i peripartalnoj populaciji (npr. Pihneiro i sur., 2013). Drugim riječima, nedovoljno je da samo prisutnost rizičnog alela ispolji učinak na raspoloženje ili uzrokuje depresivnu kliničku sliku (Odgerel i sur., 2013). Osim toga, proturječni rezultati u literaturi mogli bi se pripisati genetskim i etničkim razlikama ciljnih populacija. Kako je prethodno spomenuto, postoji značajna razlika u učestalosti alela polimorfizma 5-HTTLPR među rasama (Karlović i Serretti, 2013). U skladu s prethodnim istraživanjima, sustavni pregledni rad ističe da su okolišni stresori važne varijable koje utječu na vezu između genetskih čimbenika i peripartalnih depresivnih stanja (Figueiredo i sur., 2015), stoga je složeniji međuodnos gena i okoline potencijalno važniji za PD, što se i potvrdilo u drugom dijelu ovog istraživanja.

### **5.2.1.1.3. Metilacija gena za serotoniniski prijenosnik i PD**

Rezultati pokazuju kako ni srednja vrijednost metilacije 15 CpG mjesta na genu za serotoniniski prijenosnik niti metilacija pojedinačnih mjesta nisu bili značajno bivarijatno povezani s depresivnošću u trudnoći ni nakon porođaja. Također, ni srednja vrijednost metilacije nije bila značajan prediktor PD-a u regresijskim analizama.

Naši rezultati dijelom su slični rezultatima istraživanja u Japanu koje nije pronašlo značajne razlike u globalnoj metilaciji na razini cijelog genoma između skupine 18 majki s povišenom depresivnošću mjesec dana nakon porođaja (EPDS rezultat  $\geq 9$ ) u odnosu na 18 usporednih majki bez povišene depresivnosti (Nakamura i sur., 2019). Ipak, usporedbe s ovim istraživanjem također su otežane radi etničkih razlika između hrvatskog i japanskog uzorka, našeg metodološkog pristupa koji je bio usmjeren na gen kandidat, ali i zbog različitog vremena uzorkovanja krvi, pri čemu su Nakamura i suradnici (2019) uzimali uzorke poslije porođaja. Osim toga, u svome su uzorku u obje skupine autori isključili sudionice koje su prije 25.-og tjedna i oko 36.-og tjedna trudnoće imale rezultat na EPDS-u iznad kritičnog, što je znatna metodološka razlika u odnosu na naše istraživanje koje nije imalo isključni kriterij prisutnosti depresivnosti u trudnoći.

S druge strane, pionirsko istraživanje u području PD-a i metilacije gena za serotoniniski prijenosnik otkrilo je negativnu povezanost majčine depresivnosti u drugom tromjesečju i metilacije promotora gena za serotoniniski prijenosnik u trećem tromjesečju (Devlin i sur., 2010). Budući da metilacija djeluje na ekspresiju gena (obično utišavanjem gena), zanimljivo je da su iste obrasce pronašli kod majki, ali i njihovih novorođenčadi, što bi kako autori ističu,

mogao biti prvi korak prema boljem razumijevanju kako rano iskustvo i epigenetski procesi pridonose razvoju, potencijalno s dugoročnim posljedicama (Devlin i sur., 2010). Međutim, autori su navedenu poveznicu metilacije i depresivnosti pronašli samo kada je depresivnost mjerena u drugom, ali ne i trećem tromjesečju, što je slično našim rezultatima budući da su u našem istraživanju neznačajni rezultati dobiveni mjerivši depresivnost u trećem tromjesečju i tri mjeseca poslije porođaja. Prema tome, naši podaci pokazuju da kraj trudnoće i tri mjeseca nakon porođaja nisu osjetljiva razdoblja za povezanost depresivnosti i prosječne metilacije *SLC6A4* na 15 CpG mjesta, dok bi prema Devlin i suradnicima (2010), depresivnost u drugom tromjesečju mogla biti povezana s povećanom osjetljivošću na kasnije epigenetske promjene u trudnoći. No, vrlo oskudan broj istraživanja metilacije *SLC6A4* i PD-a onemogućuju detaljnije usporedbe i jasnije zaključke.

Novija meta-analiza 31 istraživanja na općoj populaciji pronašla je da je hipermetilacija gena *BDNF* povezana sa simptomima depresije samo na azijskoj populaciji, a statistička značajnost pronađena je samo u skupini s povišenom depresivnošću, ali ne i dijagnozom depresije (Zhu i sur., 2023). Ovakav je nalaz relevantna osnova za istraživanja metilacije gena za serotoninski prijenosnik, budući da i *BDNF* i serotonin imaju važne uloge u poremećajima raspoloženja i anksioznosti te su povezani i međusobno se reguliraju (Martinowich i Lu, 2008; Mattson i sur., 2004). Primjerice, *BDNF* promovira rast, preživljenje i diferencijaciju serotoninskih neurona te je važan za razvoj i funkciju serotoninskog neurotransmiterskog sustava, dok s druge strane, uporaba lijekova iz skupine SSRI potiče ekspresiju *BDNF*-a (Martinowich i Lu, 2008; Mattson i sur., 2004). Istraživanje na peripartalnoj populaciji također je utvrdilo povezanost *BDNF*-a i serotonina u serumu u četiri točke mjerenja, od 30. tjedna trudnoće sve do 8 tjedana nakon porođaja (Lommatzsch i sur., 2006).

Najnovija biološka teorija PD-a tzv. *Ujedinjena biološka teorija PD-a* pretpostavlja da većoj vjerojatnosti razvoja simptoma, ranog početka i ozbiljnosti simptoma pridonose kronična upala, stalni ili višestruki stresori, prekomjerni estrogen, otpornost na djelovanje progesterona i ponašanja povezana s manjim lučenjem oksitocina kao što su izbjegavanje dojenja, kontakta koža-na-kožu i socijalne bliskosti (Levin i Ein-Dor, 2023). Nadalje, isti autori ističu kako se podtipovi PD-a potencijalno sastoje od različitih kombinacija i stupnja izraženosti ovih prethodno istaknutih rizičnih čimbenika, koji imaju jedan središnji zajednički čimbenik – neuravnoteženost serotoninskog i kinureninskog puta (omjera kinurenina i serotonina). Stoga, neznačajne rezultate bioloških varijabli pronađene u našem istraživanju moguće je dijelom objasniti postavkama iz *Ujedinjene biološke teorije PD-a*, Levina i Ein Dora (2023), budući da

nije uključena interakcija više istaknutih bioloških čimbenika rizika ili razlikovanje PD-a s obzirom na podtip (npr. kliničku sliku i početak simptoma).

Zaključno, naši rezultati pokazuju da nema poveznice metilacije *SLC6A4* krajem trudnoće s depresivnošću bilo u kasnoj trudnoći ili nakon porođaja. Iako su istraživanja epigenetskih modifikacija i PD-a vrlo oskudna, metilacija DNA ima potencijal otvoriti prostor za nove kliničke alate za procjenu rizika i prevenciju, ali je pritom vrlo važno uzeti u obzir velike varijacije u obrascima metilacije s obzirom na rasu i etnicitet (Kader i Ghai, 2017), ali i razdoblje mjerenja (Devlin i sur., 2010), te ostale parametre. Osim toga, domaća istraživanja metilacije gena serotoninskog sustava postoje samo na neonatalnim uzorcima i bez istraživačkog fokusa na peripartalno mentalno zdravlje (Bečeheli i sur., 2024; Horvatiček i sur., 2022), dok je stranih istraživanja svega nekolicina (Nemoda i Szyf, 2017). Osim nedovoljne istraživačke pozornosti epigenetskim promjenama u podlozi PD-a, nedostatak sličnih istraživanja moguć je i radi pristranosti objavljivanja isključivo značajnih nalaza, pri čemu se neznčajni rezultati često ne objavljuju (Song i sur., 2009), što je poglavito čest slučaj u biomedicinskim istraživanjima (Boulesteix i sur., 2015). Buduća istraživanja trebala bi ispitati hipotezu o vremenski osjetljivoj povezanosti peripartalne depresivnosti i metilacije *SLC6A4*. Također, kako postoje velike rasne i etničke razlike u metilacijskim obrascima, istraživanja etničkih skupina na različitim geografskim lokacijama mogla bi pružiti važne spoznaje o specifičnim metilacijskim profilima unutar raznovrsnih populacija (Kader i Ghai, 2017).

### **5.2.2. Psihosocijalni čimbenici povezani s depresivnošću u trudnoći i poslije porođaja**

Od psihosocijalnih varijabli izmjerenih u trudnoći, viši doživljaj stresa i anksioznost specifična za trudnoću bili su značajno povezani s depresivnošću u trudnoći, a regresijski model objasnio je visokih 62.7% varijance depresivnosti. Nakon porođaja, viša depresivnost u trudnoći, viši doživljaj stresa te niža podrška prijatelja i partnera izmjereni poslije porođaja bili su značajno povezani s depresivnošću nakon porođaja, a regresijski model objasnio je 50.6% varijance depresivnosti nakon porođaja. Navedeni rezultati dijelom potvrđuju postavljene hipoteze.

U literaturi je među najzastupljenijim čimbenicima rizika za peripartalne mentalne poteškoće visok doživljaj stresa te brojna istraživanja i „kišobran“ pregledni radovi opetovano potvrđuju njegovu značajnu ulogu za PD (Beck, 2001; Da Costa i sur., 2000; Hutchens i Kearney, 2020, Kim i sur., 2022; Lancaster i sur., 2010; Nakić, 2011; Žutić i sur., 2018). Stoga,

u skladu s očekivanim, doživljaj stresa pokazao se glavnim i jedinim dosljednim značajnim prediktorom depresivnosti u trudnoći i nakon porođaja, što je u skladu s dosadašnjim istraživanjima. Primjerice, u longitudinalnom istraživanju koje je procjenjivalo doživljenu socijalnu podršku, razinu stresa i simptome depresije u 1., 6., 12., 18. i 24. mjesecu nakon porođaja, autori su pronašli kako je doživljaj stresa bio prediktor depresivnosti u svim točkama mjerenja (Leonard i sur., 2020). Budući da stres i depresivnost dijele brojne biološke, psihološke i socijalne čimbenike, njihova je povezanost dosljedno utvrđena u brojnim istraživanjima pa tako i u ovome. Naime, smatra se da stres i depresija dijele zajedničku biološku osnovu u vidu povišenih razina kortizola, aktivacije HPA osovine i upalnih markera pronađenih u oba stanja (Gastaldon i sur., 2022; Glynn i sur., 2013; Yim i sur., 2015). Primjerice, važnu ulogu stresa potvrđuju biološka istraživanja koja su pronašla višu razinu kortizola, poznatog hormona stresa, šest tjedana nakon porođaja kod žena s visokom depresivnošću, u odnosu na kontrolnu skupinu zdravih sudionica, čak i nakon kontrole važnih kovarijata (Iliadis i sur., 2015). Nadalje, psihosocijalna istraživanja pronašla su određene dispozicijske sličnosti kod osoba pod stresom i onih koji su depresivni u vidu više pesimističnosti, neuroticizma i emotivnog suočavanja sa stresom (Pelekanakis i sur., 2022; Safford i sur., 2007; Uliaszek i sur., 2010). Prema tome, moguće je da osobe koje su podložne doživljaju stresa, u stresnim ili manje predvidivim situacijama također reagiraju depresivno, i obratno.

S druge strane, veći broj životnih događaja, odnosno kvantiteta stresa tijekom trudnoće nije se pokazala značajnim prediktorom depresivnosti u trudnoći ni nakon porođaja. Ipak, neka su istraživanja istaknula i ulogu broja stresora za PD. Primjerice, jedno švedsko istraživanje kao rizičan čimbenik depresije tijekom trudnoće pronašla je doživljavanje više od dva stresna životna događaja u godini prije trudnoće (Rubertsson i sur., 2003). Drugi pak ističu da je za stres često važniji subjektivan doživljaj situacije, odnosno vlastita percepcija stresa, u odnosu na objektivnu situaciju u kojoj se osoba nalazi (Aronson i sur., 2007). Autori Shields i sur. (2023) procjenjivali su objektivni i subjektivni doživljaj stresa te su pronašli kako je subjektivna težina stresa bila bolji prediktor lošijeg zdravlja od same izloženosti stresoru ili ponderirane težine stresa. Autori su zaključili kako je subjektivna procjena važnija za zdravlje nego sama izloženost stresoru i da očigledno postoji nešto jedinstveno u subjektivnom doživljaju intenziteta stresa (Shields i sur., 2023).

Zanimljiv je podatak da je anksioznost specifična za trudnoću, a ne i opća anksioznost bila značajan prediktor PD-a u trudnoći. Općenito, brojna domaća i strana istraživanja pokazuju

visok komorbiditet depresije i anksioznosti. Primjerice, na hrvatskom uzorku roditelja pokazalo se kako je komorbiditet anksioznosti i depresivnosti nakon porođaja iznosio visokih 75% (Nakić Radoš i sur., 2018). Drugo je istraživanje pronašlo da je gotovo svaka druga žena doživljavala izraženu anksioznost, poglavito krajem trudnoće i nakon porođaja (Cheng i sur., 2021). Na stranom uzorku 10 000 žena, gotovo dvije trećine žena s depresivnošću imalo je komorbidne anksiozne poremećaje, od čega je najčešći bio generalizirani anksiozni poremećaj (Wisner i sur., 2013). Osim toga, komorbiditet anksiozno-depresivnih smetnji može se pratiti još od dječje dobi, pri čemu je povezanost anksioznosti i depresivnosti koji predstavljaju „*negativni afektivitet*“, pronađena i na hrvatskom uzorku osnovnoškolske djece (Vulić-Prtorić i Macuka, 2004).

S obzirom na to da je porođaj jedan od najznačajnijih događaja u životu žene, ne iznenađuje rezultat da je neposredno prije porođaja upravo anksioznost specifična za trudnoću, koju karakteriziraju brige za vlastito zdravlje i zdravlje ploda te zabrinutost oko porođaja, financija, bliskih odnosa i vlastitog izgleda, imala značajnu poveznicu s depresivnošću. Slično tome, jedno je domaće istraživanje na uzorku trudnica prosječno u trećem tromjesečju trudnoće pronašlo da je jedna podljestvica anksioznosti specifične za trudnoću, točnije zabrinutost za vlastito zdravlje i porođaj bila značajan prediktor povišene depresivnosti (Žutić, 2018). Pojam anksioznosti specifične za trudnoću općenito je istraživački prilično zanemaren konstrukt (Chandra i Nanjundaswamy, 2020) u odnosu na primjerice, opću anksioznost. No, Dunkel Schetter i Tanner (2012) ističu da je važnost anksioznosti specifične za trudnoću u tome što ljestvice koje ju mjere uključuju i dispozicijske karakteristike kao i stanja koja su pod utjecajem okolišnih čimbenika. Neka su strana istraživanja također potvrdila vezu specifične anksioznosti i depresivnosti u trudnoći (Tarafa i sur., 2022), pronađene u našem istraživanju.

Sociodemografske, zdravstvene i opstetričke varijable nisu se pokazale povezanima s depresivnošću u trudnoći ni poslije porođaja, slično kao i u drugom istraživanju na domaćem uzorku (Žutić, 2018) i primjerice istraživanju u Japanu gdje nisu postojale razlike između skupine s depresivnošću i kontrolne skupine majki s obzirom na dob i paritet (Nakamura i sur., 2019). Ipak, psihosocijalni prediktori daleko su konzistentnije utvrđeni u literaturi nego bilo koja druga kategorija rizičnih čimbenika, poput sociodemografskih ili opstetričkih (Biaggi i sur., 2016).

Značajnost stresa i anksioznosti specifične za trudnoću za depresivnost u trudnoći može se objasniti time što su sudionice u trenutku sudjelovanja u istraživanju bile suočene s



neposrednom perspektivom porođaja, radi čega su strah i anksioznost specifična za trudnoću moguće bili izraženiji, kao odraz usredotočenosti na porođaj i brige oko vlastitog zdravlja i zdravlja novorođenčeta, ishoda porođaja i sl. Osim toga, sudionice su prilikom prvog mjerenja bile hospitalizirane radi zakazanog carskog reza pa su stres i strepnja mogli biti pojačani nadolazećim operacijskim zahvatom, bolničkim okruženjem, ali i socijalnom izolacijom budući da su ujedno bile i više izolirane od svoje svakodnevne društvene mreže, što je posljedično u trenutku mjerenja moglo smanjiti njezin zaštitan utjecaj na mentalno zdravlje. Ovakve nalaze moguće je objasniti i poznatom Transakcijskom teorijom stresa Lazarusa i Folkmanove (1984) koja ističe da se stres pojavi ako osoba procijeni neki događaj kao prijetnju ili ugrozu za vlastitu dobrobit i blagostanje te ako smatra da nema resursa da ga umani. Također, obilježja stresora, kao što su njegova jedinstvenost i veća blizina mogu pridonijeti procjeni veće ozbiljnosti opasnosti (Lazarus i Folkman, 1984). U skladu s time, istraživanja su pronašla kako je anksioznost specifična za trudnoću najviša u trećem tromjesečju trudnoće, u odnosu na prvo i drugo tromjesečje (Khalesi i Bokaie, 2018; Madhavanprabhakaran i sur., 2015) te da znatan dio trudnica doživljava pogoršanje razine stresa prema kraju trudnoće (Gao i sur., 2023; Marr i sur., 2023). Također, i u našem se istraživanju pokazalo kako su depresivnost, anksioznost i stres, te socijalna podrška od obitelji, prijatelja i partnera bili značajno viši u trudnoći u odnosu na razdoblje nakon porođaja. Osim toga, istraživanja su istaknula kako su tijekom peripartalnog razdoblja stres, anksioznost i depresivnost dinamični, međusobno povezani i vrlo visoki, pogotovo u kasnoj trudnoći (Cheng i sur., 2021) te da se često združeno nazivaju „*psihološkom uznemirenošću*“ (engl. *psychological distress*) (DiPietro i sur., 2008). Prema tome, čini se da bi krajem trudnoće, porođaj, a osobito onaj koji uključuje operativni zahvat, mogao biti jedinstveni stresni događaj u neposrednoj blizini koji služi kao pokretač negativnih procjena i posljedično osnažuje negativnu trijadu između stresa, anksioznosti specifične za trudnoću i depresivnosti.

Kada je riječ o predikciji PD-a nakon porođaja, osim stresa, važnom se istaknula socijalna podrška od prijatelja i partnera. No, zanimljivo je da se podrška od obitelji nije pokazala značajnim prediktorom, što je slično drugim podacima na hrvatskoj peripartalnoj populaciji (Nakić, 2011; Žutić, 2018). Moguće je da je odgovor na takav nalaz dijelom metodološke prirode. Naime, sudionice su procjenjivale podršku od obitelji poprilično visokom, tako da je raspon skale imao suženi varijabilitet. Moguće je da bi uključivanje drugog mjernog instrumenta polučio veći varijabilitet u odgovorima. Također, sudionice su bile sociodemografski prilično ujednačene, odnosno višeg obrazovanja, udane, većinom

višerodilje, kojima možda obiteljska podrška nije toliko relevantna za mentalno zdravlje nakon porođaja, koliko im je bitna podrška prijatelja i partnera. Osim toga, na našem uzorku pokazalo se da su sudionice su u prosjeku izvještavale o značajno nižoj socijalnoj podršci od svih izvora (obitelji, prijatelja i partnera) nakon porođaja, u odnosu na razdoblje trudnoće.

Općenito, socijalna podrška smatra se glavnom snagom koja može kompenzirati neželjene učinke stresa na roditeljstvo (Belsky, 1984). Pritom je partner osoba koja je najbliža majci u ranim mjesecima majčinstva, a prijatelji su pak odabrani ljudi u životu pojedinca s kojima se često dijeli emocionalan teret, dok obiteljski odnosi mogu biti obilježeni s više konflikata i nesuglasica. U skladu s time, meta-analiza ističe kako se socijalna podrška, a posebice podrška od partnera, pokazala među jačim prediktorima depresivnosti poslije porođaja (Beck, 2001). Također, jedno je istraživanje pokazalo kako je niska socijalna podrška povezana s depresivnošću poslije porođaja, a taj je trend bio snažniji kod višerodilja i majki višeg obrazovanja (Cho i sur., 2022), kakve su u prosjeku bile karakteristike uzorka i u našem istraživanju. Ovi nalazi slični su istraživanju u Hrvatskoj na uzorku majki do godine dana gdje se kvaliteta bračnog odnosa pokazala značajnim prediktorom PD-a (Premar, 2022). Naime, žene koje su imale lošiji odnos s partnerom otkako su dobili dijete, niži doživljaj partnera kao podrške te slabiju financijsku mogućnost bile su sklonije depresivnosti nakon porođaja. Nadalje, nalaz je sličan drugom istraživanju na domaćem uzorku gdje je u skupini majki osam do deset mjeseci nakon porođaja, niže zadovoljstvo brakom bio značajan prediktor više depresivnosti, anksioznosti, stresa te nižeg zadovoljstva životom, dok je socijalna podrška od bliskih osoba bila neznačajan prediktor (Reić Ercegovac i Penezić, 2011). Osim toga, slično našim podacima, novija domaća istraživanja pokazala su kako su osim povijesti psihičkih poremećaja, nezadovoljstvo emocionalnom podrškom partnera (Sovulj i sur., 2024) i slabija podrška prijatelja (Zrinski Petrović, 2023) bili značajni čimbenici depresivnosti kod majki do šest mjeseci nakon porođaja.

Kada je riječ o razdoblju trudnoće, socijalna podrška obitelji, prijatelja i partnera nije bila značajan prediktor depresivnosti u trudnoći, što je moguće objasniti prethodno opisanim okolišnim i situacijskim čimbenicima povezanim sa vremenom mjerenja na kraju trudnoće. Slično tome, istraživanje na domaćem uzorku trudnica većinski u trećem tromjesečju trudnoće također nije pronašlo značajnu poveznicu socijalne podrške prijatelja, obitelji ni partnera s depresivnosti u trudnoći (Žutić i sur., 2018). Istraživanje na trudnicama u Španjolskoj također nije potvrdilo značajan učinak socijalne podrške na depresivnost, ali su pokazali da je bračno nezadovoljstvo imalo značajnu povezanost (Escribè-Agüir i sur., 2008). S obzirom na to da su

prvi mjeseci majčinstva izazovni i obilježeni vrlo specifičnim stresorima koji zahtijevaju znatan kapacitet za prilagodbom, moguće je da ženama nakon porođaja socijalna podrška postaje važnija budući da im je tada potencijalno više nego u trudnoći, potrebna emocionalna i instrumentalna pomoć (prijatelja i partnera) kako bi se nosile s izazovima roditeljstva. Također, žene neposredno prije porođaja možda doživljavaju manje kontrole oko stresora kao što je planirani carski rez i ishod porođaja, stoga je i podrška bližnjih manje važna za mentalno zdravlje, dok su nakon porođaja stresori potencijalno više kontrolabilni i svakodnevni (npr. nedostatak sna, briga o novorođenčetu) pa je i uloga podrške ili pomoći iz okoline time važnija.

Zaključno, povišeni stres izmjeren u istoj točki mjerenja kao i depresivnost pokazao se kao jedini čimbenik dosljedno povezan s depresivnošću u trudnoći i poslije porođaja, što ima transdijagnostičku kliničku važnost. Prema tome, doživljaj stresa čini se ključnim čimbenikom za depresivnost tijekom peripartalnog razdoblja što ističe nužnost preventivnog djelovanja usmjerenog na smanjenje stresa i učenje adaptivnih strategija suočavanja. S obzirom na središnju ulogu doživljaja stresa za PD, rezultati naglašavaju važnost daljnjeg proučavanja ovog odnosa kako bi se razjasnili specifični mehanizmi koji održavaju tu poveznicu.

Kada je riječ o socijalnoj podršci, pokazalo se da se njezina važnost za PD mijenja tijekom peripartalnog razdoblja, pri čemu značajnu ulogu ima samo u poslijeporođajnom razdoblju. Čini se da je uslijed tranzicije i prilagodbe na majčinstvo, podrška partnera i prijatelja posebno važna za mentalno zdravlje, u odnosu na razdoblje neposredno prije porođaja kada su istaknutiji stres i anksioznost, po mogućnosti radi veće neizvjesnosti uslijed nadolazećeg porođaja. Primjerice, na uzorku hrvatskih trudnica u prosjeku u trećem tromjesečju trudnoće, pokazalo se da znatan udio sudionica u rasponu od 7% do 15%, ima klinički značajan strah od porođaja (Kuljanac i sur., 2023). Budući da su različiti rizični čimbenici utvrđeni za povišenu depresivnost u trudnoći i nakon porođaja, pružila se dodatna podrška pretpostavci o postojanju važnih razlika između PD-a u trudnoći i nakon porođaja te liniji istraživanja koja su naglasila važnost odvojenog istraživačkog i kliničkog pristupa PD-u u trudnoći i nakon porođaja (Nakić Radoš i sur., 2024a).

### **5.2.3. Biopsihosocijalni čimbenici iz trudnoće kao prediktori depresivnosti poslije porođaja**

Kada je riječ o predikciji depresivnosti nakon porođaja biopsihosocijalnim varijablama izmjerenim u trudnoći, rezultati su pokazali kako nijedna biološka ni psihosocijalna varijabla (osim depresivnosti) iz trudnoće nije predviđala depresivnost nakon porođaja. Ovi rezultati u suprotnosti su s očekivanjima te s istraživanjem na hrvatskom uzorku koje je pokazalo da su varijable izmjerene u trećem tromjesečju trudnoće te neposredno nakon porođaja (do tri dana) imale gotovo jednaku prediktivnu vrijednost za dijagnozu novih slučajeva PD-a šest tjedana poslije porođaja (Nakić Radoš i sur., 2016).

Međutim, nije iznenadio podatak da je depresivnost izmjerena krajem trudnoće bila značajan pozitivan prediktor depresivnosti nakon porođaja. Štoviše, to je bila jedina varijabla izmjerena u trudnoći koja je značajno predviđala depresivnost poslije porođaja. Navedeno je u skladu s dosadašnjom literaturom budući da su razna istraživanja te sustavni i „kišobran“ pregledni radovi opetovano istaknuli takvu poveznicu (Beck, 2001; Da Costa i sur., 2000; Hutchens i Kearney, 2022; Robertson i sur., 2004; Žutić i sur., 2018). Primjerice, prediktori povišene depresivnosti 6-12 tjedana nakon porođaja bili su izraženi simptomi depresije tijekom trudnoće i povijest emocionalnih problema (Nakić Radoš i sur., 2016; Verreault i sur., 2014). Jedno je novije istraživanje primjenom modela strojnog učenja pronašao da su depresija i anksioznost u trudnoći bili najviše prediktivni za depresivnost poslije porođaja, dok su druge varijable poput otpornosti ili osobina ličnosti imale manju prediktivnu snagu (Andersson i sur., 2021). Razlog našem dobivenom rezultatu može možda počivati na tome što se u većem broju depresivnih majki često radi o nastavku depresivne epizode koja je započela još tijekom trudnoće. Primjerice, u našem istraživanju preko 60% sudionica koje su bile depresivne poslije porođaja, bile su depresivne još u trudnoći. Slično tome, drugo je istraživanje pokazalo da čak 80% slučajeva incidencije PD-a, započne još u trudnoći (Wilcox i sur., 2021).

Visoku povezanost depresivnosti u trudnoći i nakon porođaja moguće je objasniti i istaknutom ulogom stresa u razvoju depresivnog raspoloženja koji je u ovom istraživanju, bio dosljedan prediktor PD-a u obje točke mjerenja. Stoga, moguće je da osobe s određenim biopsihosocijalnim ranjivostima na afektivne poremećaje, u zahtjevnim i stresnim situacijama poput kraja trudnoće ili ranog majčinstva, reagiraju „depresivno“. Tako je središnja perspektiva mnogih teorija stresa i depresije, da stres izaziva promijenjene kognitivne (npr. pesimističan stav, ruminacija), čak i biološke procese (npr. povišenu upalu, reaktivnu HPA) koji mogu

izazvati depresivnu reakciju (LeMoult, 2020). Prema poznatoj Beckovoj kognitivnoj teoriji depresije, stresori mogu potaknuti disfunkcionalne sheme, negativne automatske misli i pristranosti u razmišljanju, koji su povezani s depresivnim raspoloženjem (Beck, 1976), što potencijalno može održavati depresivne simptome tijekom peripartalnog razdoblja. Smatra se da kognitivna i biološka reaktivnost na stres recipročno djeluju jedna na drugu te na taj način povisuju rizik za depresiju (LeMoult, 2020). Osim toga, Charney i Manji (2004) ističu kako se stresni životni događaji ne doživljavaju nasumično, već neki pojedinci imaju tendenciju da se stavljaju u situacije koje imaju visoku vjerojatnost za provociranjem stresnog događaja. Budući da je u našem istraživanju visoki percipirani stres bio dosljedan prediktor, moguće je da je stres (zasebno i u interakciji s genetskom ranjivošću i drugim čimbenicima) važan aktivator različitih pozadinskih biopsihosocijalnih procesa koji se kod ranjivih žena u trudnoći i nakon porođaja povezuju s depresivnim raspoloženjem.

Kada je riječ o neznčajnim efektima ostalih psihosocijalnih varijabli, razlog može počivati na specifičnom vremenu mjerenja, neposredno prije porođaja. Postoji mogućnost da psihosocijalne varijable izmjerene kasno u trudnoći odražavaju kratkoročno emocionalno i mentalno stanje uzrokovano nadolazećim porođajem, koje se u narednim mjesecima nakon porođaja može znatno izmijeniti uslijed prilagodbe na majčinstvo i brojnih drugih čimbenika. Prema tome, čini se da bi neke stabilnije varijable kao što su osobine ličnosti, anksiozna osjetljivost, netolerancija neizvjesnosti ili strategije suočavanja sa stresom izmjerene neposredno prije porođaja mogle imati veću važnost za mentalno zdravlje poslije porođaja. Osim toga, i druga su istraživanja pokazala da psihosocijalne varijable povezane s mentalnim ili emocionalnim stanjem, poput opće anksioznosti ili stresa, izmjerene krajem trudnoće nisu dosljedno predviđale poslijeporođajno depresivno raspoloženje (Cheng i sur., 2021). U skladu s našim rezultatima, testiranje jednog od novije predloženih biopsihosocijalnih modela PD-a English i suradnika (2018) demonstriralo je fluktuaciju važnosti različitih rizičnih čimbenika tijekom peripartalnog razdoblja, pri čemu, kao i u našem istraživanju, ni anksioznost, stres niti socijalna podrška iz trudnoće nisu bili značajni prediktori depresivnosti poslije porođaja. Također, prediktivna snaga sociodemografskih čimbenika (niže obrazovanje) i nezdravog životnog stila za PD se smanjivala, a važnost osobne ili obiteljske povijesti depresivnosti ili PD-a se povećala od trudnoće do razdoblja nakon porođaja (English i sur., 2018), što je u skladu i s našim rezultatima koji su istaknuli značajnu ulogu jedino depresivnosti u trudnoći za depresivnost poslije porođaja.

Kad je riječ o socijalnoj podršci iz trudnoće i kasnije depresivnosti, suprotno našim rezultatima o neznčajnoj vezi, neka su istraživanja pronašla da viša socijalna podrška i zadovoljstvo podrškom u trudnoći štite od razvoja depresivnosti nakon porođaja, dok doživljaj potrebe za podrškom i traženje podrške nisu bili prediktivni (Žyrek i sur., 2024). No, navedeno je istraživanje imalo mnogo širi raspon prikupljanja sudionica u prvoj točki mjerenja (drugo i treće tromjesečje), dok su ranije nakon porođaja, oko mjesec dana poslije, mjerili depresivnost. Još i važnije, autori Žyrek i suradnici (2024) konstrukt socijalne podrške mjerili su percipiranom dostupnošću i zadovoljstvom dobivene podrške iz tri različite dimenzije (emocionalna, instrumentalna, informacijska), a kriterij je bio dihotomna varijabla depresivnosti, dok smo u našem istraživanju mjerili kvalitetu dobivene podrške od tri različita izvora podrške (obitelji, prijatelja i partnera) te koristili kontinuiranu varijablu depresivnosti. I sami autori (Žyrek i sur., 2024), ali i drugi znanstvenici, ističu važnost istraživanja socijalne podrške iz različitih izvora za PD (Cho i sur., 2022; Myers i Emmott, 2021).

Jedno je istraživanje pokazalo kako je viši broj podržavajućih osoba rano u trudnoći predviđao depresivnost mjesec dana nakon porođaja, dok zadovoljstvo kvalitetom podrške u trudnoći nije bio značajan prediktor (Morikawa i sur., 2015). Slično tome, socijalna podrška ni od obitelji, prijatelja niti značajnih drugih osoba iz trudnoće nije bila značajan prediktor depresivnosti u trudnoći ili nakon porođaja (Husain i sur., 2012). Nadalje, u skladu s našim rezultatima, drugo istraživanje također nije potvrdilo poveznicu između socijalne podrške iz trudnoće i dijagnoze poslijeporođajne depresije utvrđene dijagnostičkim intervjuom (Liabsuetrakul i sur., 2007). Iz navedenog, čini se da je uloga socijalne podrške za PD složenija nego se pretpostavljalo te da ovisi o brojnim čimbenicima poput vremena mjerenja, načina mjerenja i definiranja socijalne podrške, kao i kriterijske varijable.

Zaključno, naši rezultati pokazuju kako varijable izmjerene krajem trudnoće nemaju značajnu prediktivnu važnost za depresivnost poslije porođaja, osim prethodne depresivnosti krajem trudnoće. Klinički relevantno, čini se da provjera majčinog mentalnog stanja u trudnoći, može biti vrijedan prediktivan pokazatelj njezine psihološke dobrobiti poslije porođaja, što pruža poticaj za rani probir i preventivno djelovanje. Osim toga, korisno bi bilo dodatno empirijski provjeriti ovakve nalaze, ali ispitati i postoji li određeno vremensko razdoblje povećane osjetljivosti kada varijable izmjerene u trudnoći značajno predviđaju rizik za depresivnost poslije porođaja.

### **5.3. Međuodnos bioloških i psihosocijalnih čimbenika za peripartalnu depresivnost**

Mnogi znanstvenici istaknuli su ulogu stresa kao središnju u razvoju brojnih psihičkih oboljenja koji se također smatra i velikim disruptorom biološke i hormonalne ravnoteže (Levin i Ein-Dor, 2023). Smatra se da osobito kronični ili dugotrajni stres djeluje na biološke sustave u organizmu i može objasniti kako izloženost stresu oblikuje razne neželjene zdravstvene ishode (Li i sur., 2020b). Točnije, kako bi se organizam uspješno prilagodio na kratkotrajne stresore, aktiviraju se različiti biološki stresni odgovori, no ako se radi o dugotrajnoj aktivaciji takvog stresnog odgovora, mogu se javiti poremećaji brojnih sustava – neuroendokrinih, kardiovaskularnih, imunoloških, metaboličkih i mentalnih (Li i sur., 2020b).

Prema tome, veliki životni događaji mogu pridonijeti značajnom akutnom i kroničnom stresu (Levin i Ein-Dor, 2023) koji se potom mogu očitovati u lošijem mentalnom zdravlju putem osobnih bioloških osjetljivosti, što je glavni postulat modela dijateza-stres. Upravo radi velike i važne uloge stresa za biološku i psihosocijalnu homeostazu, ispitali smo međuodnos između broja doživljenih stresora tijekom trudnoće i doživljaja stresa krajem trudnoće s biološkim serotoninским indikatorima (polimorfizam i metilacija gena za serotoninški prijenosnik) u predviđanju PD-a.

#### **5.3.1. Moderacijska uloga polimorfizma gena za serotoninški prijenosnik u odnosu između stresa i depresivnosti u trudnoći i poslije porođaja**

Kako bismo testirali hipotezu dijateza-stres koju je na općoj populaciji potvrdilo poznato istraživanje Caspi i suradnika (2003), iznijevši nalaze značajne interakcije bialelnog polimorfizma 5-HTTLPR i stresa za rizik od depresije. Njihovi su rezultati pokazali kako su odrasli ljudi koji su doživjeli stresne događaje imali veću vjerojatnost razvoja depresije ako su bili nositelji genotipa S/S ili S/L u odnosu na nositelje genotipa L/L. Navedeno je istraživanje pokrenulo brojne rasprave i istraživanja koja su rezultirala suprotstavljenim nalazima, stoga smo tu pretpostavku ispitali na peripartalnom uzorku. Osim toga, istraživanja na peripartalnoj populaciji nisu razjasnila ulogu trialelnog polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531 za PD (Landoni i sur., 2022), radi čega smo obuhvatili i bialelni 5-HTTLPR i trialelni polimorfizam 5-HTTLPR/rs25531.

Dijelom u skladu s očekivanjem, rezultati su pokazali značajan interakcijski efekt trialelnog polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531 i bialelnog polimorfizma 5-HTTLPR sa stresom,

kada su stres i PD mjereni u trudnoći. Međutim, nakon porođaja, pronađen je značajan interakcijski efekt samo u modelu s trialelnim polimorfizmom 5-HTTLPR/rs25531 i brojem stresora u drugom tromjesečju trudnoće.

Na našem uzorku, veći broj stresora u drugom tromjesečju bio je značajno povezan s višom depresivnošću u trudnoći i nakon porođaja, a taj je efekt bio više izražen kod nositeljica genotipa  $L_A/L_A$  polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531 koji se povezuje s višom transkripcijskom aktivnošću gena *SLC6A4*, u usporedbi s nositeljicama alela S i  $L_G$ . Odnosno, nositeljice homozigotnog genotipa  $L_A/L_A$ , u obje su točke mjerenja imale značajno veći porast depresivnosti u uvjetima višeg broja doživljenih stresora od nositeljica alela S i  $L_G$ . Podudarni rezultati dobiveni su i analizom bialelnog polimorfizma 5-HTTLPR, gdje su nositeljice genotipa L/L imale veći porast depresivnosti u uvjetima većeg broja stresora u drugom tromjesečju od nositeljica alela S, no samo kada je depresivnost mjerena u trudnoći. Dijelom suprotno od prethodnog nalaza, kada je riječ o doživljaju intenziteta stresa mjenog krajem trudnoće, pokazalo se da je viši doživljaj stresa bio značajno povezan s višom depresivnošću u trudnoći kod obje genotipne skupine sudionica, a taj je efekt bio izraženiji kod nositeljica alela S i  $L_G$  u odnosu na nositeljice homozigotnog genotipa  $L_A$ .

Zanimljivo je da iako su bialelni polimorfizam 5-HTTLPR i trialelni polimorfizam 5-HTTLPR/rs25531 većinom bili sukladnih rezultata, u modelu nakon porođaja, samo je trialelni polimorfizam 5-HTTLPR/rs25531 pokazao značajne interakcijske efekte s brojem stresora u drugom tromjesečju trudnoće. Taj značajan efekt interakcije gena i broja stresora za povišenu depresivnost tri mjeseca poslije porođaja, održao se u prosjeku više od osam mjeseci nakon doživljenih stresora u drugom tromjesečju i to je bio značajan samo kod nositeljica genotipa  $L_A/L_A$ . Pronađena razlika u oblikovanju učinka stresa na PD ovisno o bialelnom ili trialelnom polimorfizmu je znakovita, s obzirom na neujednačen pristup u literaturi. Čini se da bi razlikovanje između različitih funkcionalnih varijanti dugog alela L ( $L_A$  i  $L_G$ ) moglo pomoći u preciznijoj procjeni genetskih ranjivosti na PD. Prema tome, buduća bi se istraživanja trebala primaknuti prema trialelnom, odnosno preciznijem polimorfizmu ove regije gena, pri čemu se alel L dodatno dijeli na varijante  $L_G$  i  $L_A$ , tj. alele s gvaninom (G), odnosno adeninom (A) na šestom nukleotidu, gdje se alel  $L_G$  povezuje sa sniženom transkripcijskom aktivnošću *SLC6A4*, slično učinku alela S (Hu i sur., 2006; Sheikh i sur., 2008; Zalsman i sur., 2006).

Naši nalazi pokazuju kako su nositeljice genotipa  $L_A/L_A$  osjetljivije na kvantitetu stresora u drugom tromjesečju, odnosno objektivniju mjeru broja velikih životnih događaja koji



povećavaju rizik za depresivnošću u trudnoći i nakon porođaja. Pritom, kao najčešće doživljeni stresori u drugom tromjesečju u prosjeku su bili ozbiljne svađe s partnerom, problemi sa svekrom i svekrvom, partnerova promjena odgovornosti na poslu, seksualne poteškoće i financijski problemi. Bitno je napomenuti kako nijedna sudionica nije doživjela ekstremne stresore kao što su smrt supružnika/partnera, razvod, prestanak suživota s partnerom i uhićenje. Prema navedenom, sudionice su sredinom trudnoće u prosjeku najčešće doživljavale svojevrsne relacijske stresore te njihova kumulacija može imati štetan učinak na mentalno zdravlje kasnije u trudnoći i nakon porođaja, posebno ako su nositeljice genotipa  $L_A/L_A$ . Zanimljivo je da neka istraživanja upućuju na to da nisu svi stresni događaji uključeni u odnos genotipa i PD-a te da samo određene vrste stresora polučuju značajan interakcijski efekt. Prvo istraživanje koje je ispitalo interakciju 5-HTTLPR, stresora i depresivnosti u trudnoći pronašlo je značajnu poveznicu genotipa S/S i simptoma depresije u drugom tromjesečju trudnoće, no smo kada je postojao specifičan stresan životni događaj – fizičko ili seksualno zlostavljanje u djetinjstvu ili odrasloj dobi (Scheid i sur., 2007). Autori nisu pronašli dokaze interakcije geni x okolina za druge stresne životne događaje ili ukupan broj stresnih događaja (Scheid i sur., 2007).

Sagledavši ove nalaze u kontekstu najčešćih stresora u drugom tromjesečju koji su istaknute relacijske prirode, treba napomenuti kako konflikti u odnosu sa članovima šire obitelji poput problema sa svekrom i svekrvom, mogu biti važan izvor stresa tijekom peripartalnog razdoblja zato što je to izazovno razdoblje tijekom kojeg je socijalna podrška važna (Naz i sur., 2021). Pokazalo se kako vrijednosni sustav šire obitelji može djelovati na dobrobit i ponašanje žene, a znatan dio njih ima povišeni stres i depresivnost radi teškoća i razilaženja u odnosu sa svekrom i svekrvom (Allendorf, 2010), a posebice ako dijele i kućanstvo (Peng i sur., 2021). Nadalje, seksualne poteškoće i ozbiljne svađe s partnerom, očekivano mogu znatno djelovati na mentalno zdravlje trudnice budući da se povezuju s narušenom intimom, sigurnosti u odnosu i ukupnim zadovoljstvom u braku i životu (Ahlborg i sur., 2004; Kluwer i Johnson, 2007; Trudel, 2002). Dijelom slično našem istraživanju, istraživanje u SAD-u pokazalo je da su majke koje su imale visok relacijski stres imale najveći rizik od dijagnoze PD-a (Qobadi i sur., 2016). Autori ističu da rezultati naglašavaju važnost preventivnog djelovanja na način da se potiče zdrav odnos između partnera tijekom trudnoće (Qobadi i sur., 2016), a u našem istraživanju, to osobito vrijedi za sudionice s genotipom  $L_A/L_A$ . Drugo istraživanje, provedeno na 276 majki do tri mjeseca nakon porođaja pronašlo je da su nositeljice genotipova L/L i S/L, koje su doživjele stresne događaje tijekom trudnoće, imale značajno više simptoma depresije

u odnosu na nositeljice genotipa S/S (Pinheiro i sur., 2013). Jedni autori sugeriraju da nagli ponovni povrat serotonina kod nositeljica alela L, u kombinaciji sa smanjenom dostupnošću triptofana poslije porođaja, može dovesti do depresivnog raspoloženja (Sanjuan i sur., 2008). Međutim, za razliku od Pinheiro i suradnika (2013), u ovom smo istraživanju dodatno razlučili stresore zasebno za svako tromjesečje trudnoće i otkrili značajnu interakciju genotipa i stresora samo u drugom tromjesečju. Kako bi se ponudila objašnjenja za takve nalaze, buduća istraživanja mogla bi također razmatrati stresore po tromjesečjima kako bi se dodatno ispitala razdoblja više genetske osjetljivosti na kumulaciju stresora, odnosno bolje istražile razlike u interakciji gena i okoline s obzirom na razdoblje trudnoće kada su stresori doživljeni.

Zanimljivo je da je drugi značajan interakcijski efekt u ovom istraživanju pokazao kako, iako je stres bio povezan s višom depresivnošću kod svih sudionica, nositeljice alela S i L<sub>G</sub> 5-HTTLPR/rs25531 imale su veći depresogeni učinak u uvjetima višeg doživljaja stresa krajem trudnoće, u odnosu na nositeljice genotipa L<sub>A</sub>/L<sub>A</sub>, i to samo u trudnoći. Za razliku od prethodnog nalaza, kod nositeljica alela S, čini se važniji subjektivan doživljaj stresa u oblikovanju ranjivosti za PD. Osim što se smatra da je alel S povezan sa slabijom aktivnošću serotoninskog prijenosnika koji regulira koncentraciju serotonina, neurotransmitera važnog za brojne životne funkcije i raspoloženje (Brummelte i sur., 2017; Elhwuegi, 2004; Jacobs i Azmitia, 1992; McEvoy i sur., 2017), pružanje empirijski utemeljenih objašnjenja za naše nalaze onemogućeno je radi oskudne literature o interakciji genotipa 5-HTTLPR i stresa za PD.

Primjerice, Mehta i suradnici (2012) na 419 sudionica iz Njemačke pronašli su značajnu interakciju između alela S, stresnih životnih događaja i PD-a, no samo kasno nakon porođaja (6-8 mjeseci), dok nisu pronašli poveznicu u trećem tromjesečju trudnoće ni tri dana nakon porođaja, a za pronađenu vremenski osjetljivu poveznicu ne pružaju objašnjenje. Na općoj populaciji, pronađeno je kako su nositelji alela S imali više razine neuroticizma (Lesch i sur., 1996). Također, pokazalo se kako su takvi pojedinci neugodne događaje doživljavali utjecajnijima i razornijima te su procijenili da se teže nose s neugodnim emocijama straha i tuge (ali ne i sreće) (Szily i sur., 2008). Autori potonjeg istraživanja zaključili su kako bi alel S mogao biti povezan s negativnim ili osjetljivim kognitivnim stilom povezanim s procjenom neugodnih emocija (Szily i sur., 2008). U skladu s time, jedno je eksperimentalno istraživanje pronašlo kako su nositelji alela S imali pojačanu kožnu provodljivost kao odgovor na akutnu stresnu situaciju (gledanje averzivnog sadržaja) u uvjetu gdje nisu dobili uputu, dok su u uvjetima s uputom o emocionalnoj regulaciji, uspjeli sniziti svoj rezultat kožne provodljivosti, koji je potom bio sličan onom nositelja genotipa L/L (Plieger i sur., 2017).

U novijem istraživanju na peripartalnoj populaciji praćene su žene od trećeg tromjesečja trudnoće, 2-3 tjedna i 3 mjeseca nakon porođaja. Rezultati su pokazali da je genotip S/S bio povezan s kognitivnim simptomima depresivnosti 2-3 tjedna i 3 mjeseca nakon porođaja, a bio je u korelaciji i sa simptomima PTSP-a nakon porođaja (Landoni i sur., 2022). Također, na općoj populaciji se pokazalo kako su neuroticizam, afektivni temperament i impulzivna agresija povezani s alelom S 5-HTTLPR i suicidalnosti (Gonda i sur., 2011). S druge pak strane, na hrvatskom uzorku opće populacije žrtava suicida, pokazalo se kako nema značajne razlike u genotipu 5-HTTLPR između žrtava suicida i zdravih sudionika. Štoviše, pronađen je trend porasta alela L kod skupine koja je izvršila suicid (Hranilović i sur., 2003).

Ipak, potreban je oprez kod interpretacije te replikacija naših nalaza, budući da je ostvareni raspon broja stresora u drugom tromjesečju bio relativno sužen (0-6 od maksimalnih 27) te je većina sudionica u prosjeku doživjela jedan stresor u drugom tromjesečju. S druge strane, na skali percipiranog stresa ostvaren je gotovo puni raspon skale (0-20 od maksimalnih 21). No, rezultati o moderacijskoj ulozi polimorfizma gena za serotonininski prijenosnik potvrđuju da ova polimorfna regija ima značajnu ulogu u modulaciji učinka kvantitete stresora u drugom tromjesečju za depresivnost trudnoći i nakon porođaja te doživljaja stresa krajem trudnoće za depresivnost u trudnoći.

Zaključno, naši rezultati podupiru hipotezu dijateza-stres koja pretpostavlja da individualna genetska ranjivost u interakciji sa stresom ispoljava neželjene učinke po zdravlje. Rezultati o većem riziku za PD kod pojedinog genotipa polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531, pokazuju da je međuodnos gena i okoline u oblikovanju rizika za PD složen i dinamičan. Kumulacija kvantitete stresora i subjektivna procjena doživljaja stresa mogu ispoljavati različit učinak na PD, ovisan o genotipu žene, tipu stresa te razdoblju doživljenog stresa i depresivnosti, a mehanizme djelovanja ovih odnosa tek treba razjasniti. Točnije, depresivno raspoloženje nositeljica genotipova  $L_A/L_A$  bilo je osjetljivije na kumulativan učinak broja stresora u drugom tromjesečju, dok je kod nositeljica alela S i  $L_G$  u njihovoj genetskoj osjetljivosti za PD važnija bila subjektivna procjena intenziteta doživljenog stresa krajem trudnoće. Iz pregleda literature, čini se da je moguće objašnjenje da nositeljice alela S i  $L_G$  imaju negativniji kognitivni stil i jači biološki odgovor na stres, radi čega stres potencijalno doživljavaju intenzivnije, a vlastite snage u nošenju s njime slabije, što može imati snažniji efekt na depresivnost u odnosu na nositeljice genotipa  $L_A/L_A$ . Procjena genetskih ranjivosti te objektivna i subjektivna procjena stresa mogli bi biti važni u oblikovanju rizika za PD. Osim toga, zanimljivo je da su bialelni i trialelni polimorfizam gena za serotonininski prijenosnik

većinom pokazali jednake rezultate, što ih je ujedno dodatno potvrdilo, osim u slučaju depresivnosti nakon porođaja, kada je samo 5-HTTLPR/rs25531 imao značajnu geni-okolina interakciju. Navedeno upućuje na veću preciznost trialelnog polimorfizma, a vremenski specifična genetska osjetljivost, kao i uloga kvantitete ili kvalitete stresa u depresivnom učinku na mentalno zdravlje, otvaraju brojna nova istraživačka pitanja koja bi buduća istraživanja trebala podrobnije ispitati.

### **5.3.2. Medijacijska uloga metilacije gena za serotoninski prijenosnik u odnosu između stresa u trudnoći i depresivnosti nakon porođaja**

Suprotno očekivanom, rezultati medijacijskih analiza pokazuju kako metilacija gena za serotoninski prijenosnik nije bila značajan medijator u odnosu između stresa u trudnoći i depresivnosti nakon porođaja. Pritom se pokazala samo izravna povezanost doživljaja stresa te broja stresora u prvom, drugom i trećem tromjesečju s depresivnošću nakon porođaja. S obzirom na to da trenutno u stranoj i domaćoj literaturi nema radova koji su na ovakav način ispitivali medijatorske odnose na peripartalnoj populaciji, nije moguće pružiti usporedbe sa specifičnim istraživanjima.

Nedavna istraživanja pokazuju da je biološki utjecaj okolišnih faktora u depresivnom poremećaju i drugim poremećajima povezanim sa stresom, posredovan epigenetskim modifikacijama koje pak doprinose abnormalnim neuroendokrinim odgovorima, promjenama u neuroplastičnosti i neurotransmisivskim disfunkcijama, koje su uključene u patofiziologiju velikog depresivnog poremećaja (Yuan i sur., 2023). Prema tome, naša postavljena hipoteza, usprkos tome što nije potvrđena, teorijski je smisljena i potrebno ju je dodatno provjeriti na raznovrsnijim uzorcima i genima budući da, prema autoričnim saznanjima, ne postoje istraživanja koja su ispitivala ovakav međuodnos na peripartalnoj populaciji. Također, treba imati na umu da je serotoninski sustav trudnica i majki uslijed iznimnih promjena koje se događaju, potencijalno drugačiji od žena koje nikada nisu rodile ili muškaraca (Lonstein, 2019), stoga su usporedbe rezultate s istraživanjima na općoj populaciji, ograničene.

U istraživanju Wankerl i suradnika (2014) pokazalo se da nema značajnog efekta majčinog stresa u trudnoći na metilaciju *SLC6A4* njihove djece u odrasloj dobi niti se prosječna razina metilacije značajno razlikovala s obzirom na genotip 5-HTTLPR. S druge strane, pokazalo se da su pojedinci izloženi majčinom stresu u trudnoći, imali značajno višu metilaciju

na dva CpG mjesta, u odnosu na pojedince koji nisu bili intrauterino izloženi takvim nepovoljnim utjecajima. Također, nisu pronašli takav značajan učinak na prosječnu razinu metilacije. Noviji pregledni rad istaknuo je da je majčin stres ili depresivnost u trudnoći povezan s promijenjenom metilacijom kod djece koja se povezuje sa psihopatologijom u djetinjstvu i adolescenciji, no razmjer u kojem je metilacija kauzalni medijator nije jasan zbog većinski korelacijskih istraživanja (Barker i sur., 2018).

Stoga, za naše neznačajne rezultate medijacije, predlažemo objašnjenje Wankerl i suradnika (2014) da nedostatak medijacijskih robusnih i značajnih rezultata ne isključuje mogućnost da su metilacijski obrasci primjerice izvan promotorske regije gena (koje nisu bile obuhvaćene našim istraživanjem), mogući medijatori ovih pretpostavljenih odnosa. Naime, u našem je istraživanju riječ o eksploratornom pristupu kojeg je potrebno replicirati kako bi se donijeli valjani zaključci o medijacijskoj ulozi metilacije u odnosu između peripartalnog stresa i depresivnosti. Osim toga, moguće je da bi veći broj ispitanih CpG mjesta polučio drugačiji rezultat ili da su neke druge poznate epigenetske modifikacije osim metilacije, poput modifikacije histona potencijalni medijatori koje bi buduća istraživanja mogla ispitati. Primjerice, pokazalo se kako se modifikacije histona događaju kao odgovor na snažne stresne događaje, što može dovesti do transkripcijskih promjena i razvoja velike depresivne epizode (Wu i sur., 2022), što bi bilo korisno ispitati i na peripartalnoj populaciji.

Nekolicina istraživanja ispitivala su izravne i neizravne učinke u kontekstu metilacije, no ne na genu za serotonininski prijenosnik i ne s PD-om kao kriterijskom varijablom. Primjerice, Xu i suradnici (2021) pokazali su da je združena metilacija gena *GF11*, *AHRR* i *CYP1A1* medijator odnosa između majčinog pušenja prije ili tijekom trudnoće te porođajne težine novorođenčadi. Drugi su pokazali da su medicinske sestre koje su radile u visoko stresnim uvjetima imali značajno nižu razinu metilacije *SLC6A4* izmjerenu na pet CpG mjesta (Alasaari i sur., 2012). Istraživanje Nazzari i suradnika (2022) pokazalo je kako su trudnice, ali i njihova novorođenčad koje su kasnije u trudnoći bile izložene karanteni tijekom pandemije koronavirusa (drugo i treće tromjesečje), imale značajno višu metilaciju na *SLC6A4* genu u usporedbi s trudnicama koje su bile izložene karanteni ranije u trudnoći. Stoga, moguće je da metilacija ima ulogu u odnosu stresa i mentalnog zdravlja, ali je efekt značajan u uvjetima nekih specifičnih stresora, što naše istraživanje nije detaljnije obuhvatilo.

Zaključno, čini se da trenutno subjektivno mentalno stanje (posebice stres, ali i anksioznost), doživljaj socijalne podrške prijatelja i partnera te interakcija genotipa i stresa

imaju važniju ulogu za depresivnost u trudnoći i poslije porođaja, nego zasebne objektivne biološke mjere koncentracije serotonina, genotipa i metilacije gena za serotoninški prijenosnik. Navedeno je u skladu s teorijama stresa i zdravlja koje ističu kako je procjena stresa ključna za aktivaciju stresnog odgovora i lošijih ishoda (Slavich, 2020). Prema tome, subjektivne procjene možda odražavaju važne razlike u individualnoj osjetljivosti i reaktivnosti na stres, obilježene crtama ličnosti pojedinca, osobnim iskustvom i subjektivnom pristranošću, te su se upravo one u ovom istraživanju pokazale važnijima u objašnjavanju PD-a, u usporedbi s objektivnim mjerama pokazatelja funkcioniranja serotoninškog sustava. Također, naši rezultati sukladni su novijem preglednom radu koji je zaključio da je uloga genetskih polimorfizama i epigenetskih procesa u razvoju PD-a vrlo složena i nejednoznačna, ali da literatura upućuje na to da je PD uzrokovana kombinacijom više genetskih i okolišnih čimbenika, nego pojedinačnog genetskog ili okolišnog čimbenika (Luo i sur., 2023).

#### **5.4. Prednosti istraživanja**

Prednosti ovog istraživanja počivaju na nekoliko glavnih obilježja. Što se tiče prvog općeg istraživačkog problema, odnosno ispitivanja bioloških i psihosocijalnih varijabli povezanih s PD-om, ovo istraživanje obuhvatilo je širok spektar različitih kategorija rizičnih čimbenika, sociodemografskih, opstetričkih, bioloških i psihosocijalnih varijabli koje su u dosadašnjim istraživanjima bile znatno oskudnije ispitivane ili je bila obuhvaćena samo jedna od navedenih kategorija varijabli. Također, vrijeme mjerenja PD-a obuhvatilo je kraj trudnoće i razdoblje oko tri mjeseca nakon porođaja koji se često opisuju kao razdoblje najvećeg rizika za PD (npr. Wilcox i sur., 2021). Osim toga, na dostatnoj veličini uzorka ispitani su i međuođnosi genetskih i epigenetskih čimbenika sa stresom u predikciji PD-a. Brojni autori ističu da bi se napor trebao uložiti u povećanje veličine uzoraka te integraciju bioloških i psihosocijalnih varijabli u istraživanja PD-a (Kimmel i sur., 2016; Yim i Dunkel Schetter, 2019), što je ovim istraživanjem i učinjeno. S obzirom na to da se velik broj rizičnih čimbenika povezuje s PD-om, Swendsen i Mazure (2000) ističu kako je nužno koristiti multivarijatne modele koji izučavaju međuođnos više varijabli, njihove međusobne izravne, neizravne te interakcijske odnose, što je također ovim istraživanjem obuhvaćeno.

Iduća prednost jest dizajn studije budući da su se uložili naponi u minimiziranje pristranosti i učinaka trećih varijabli. Naime, stroži uključni/isključni kriteriji omogućili su uzorak relativno zdravih trudnica koje su dovršile jednoplodnu trudnoću planiranim carskim

rezom. Selekcioniirani i homogeniji uzorak omogućio je bolju kontrolu nad brojnim čimbenicima koji bi mogli utjecati na interesne varijable, a osobito osjetljive biološke varijable, osiguravajući visoku unutrašnju valjanost istraživanja. Osim toga, naši kriteriji uključivanja i isključivanja slični su drugim istraživanjima iz područja koja su također prikupljala biološke uzorke (npr. Cao i Wei, 2020; Yildiz i sur., 2017). Sudionice su bile s istog geografskog područja te su predstavljale etnički homogenu populaciju što je važno kod istraživanja koja uključuju (epi)genetske varijable. Jedna od glavnih prednosti homogenog prigodnog uzorka jest ta što imaju jasniju generalizabilnost u odnosu na heterogenije prigodne uzorke te je fokusiran na specifičnu podgrupu šire ciljane populacije (Jager i sur., 2017).

Dodatno, sve tri glavne psihosocijalne mjere – stres, anksioznost i socijalna podrška detaljno su istražene jer je za svaku uključeno više od jedne mjere. Primjerice, s obzirom na značajnu i dobro utvrđenu ulogu stresa za razvoj PD-a, istraživanje je mjerilo kvantitetu doživljenih stresora tijekom sva tri tromjesečja trudnoće te doživljaj stresa unazad tjedan dana, kao mjeru intenziteta stresa. Također, socijalna podrška, važan prediktor PD-a, mjerena je za tri različita izvora podrške (obitelj, prijatelji i partner), dok je velik dio istraživanja iz područja koristio opću mjeru socijalnu podrške te nije ispitivao takve specifične razlike s obzirom na izvor podrške (npr. Bell i sur., 2015; Reić Ercegovac i Penezić, 2011). Ispitala se i opća anksioznost te anksioznost specifična za trudnoću čija je uloga za PD također važna.

Biološke varijable također su detaljno obuhvaćene jer su sačinjavale tri mjere – koncentraciju serotonina te genetske i epigenetske čimbenike, točnije genotip iskazan u dva oblika – bialelni 5-HTTLPR i precizniji trialelni 5-HTTLPR/rs25531 te metilaciju *SLC6A4* izraženu kao srednju vrijednost metilacije na 15 različitih CpG mjesta. Primjerice, Devlin i suradnici (2010) istražili su metilaciju na 10 CpG mjesta. Također, metilacija se mjerila bisulfitnim sekvencioniranjem koji se smatra zlatnim standardom jer pruža pouzdanija mjerenja (Braun i sur., 2019). Iskazivanje genotipa 5-HTTLPR u kombinaciji s rs25531 vrlo je korisno i važno, ali i posebno rijetko u istraživanjima PD-a, unatoč tome što ga preporučuju druga istraživanja koja su pronašla da uključivanje više različitih polimorfizama gena za serotoninski prijenosnik iskazuje snažnije rezultate (Mitchell i sur., 2011). Također, periferna tkiva, poput krvnih mjera, čine se kao najviše pouzdan izvor o metilaciji u odnosu na izloženost stresnim životnim događajima u ljudi (Provenzi i sur., 2016). Prilikom biološkog uzorkovanja, utjecaj varijacije cirkadijurnog ritma na krvne mjere smanjen je na minimum budući da su uzorci prikupljeni otprilike u isto vrijeme, ujutro i natašte, u prosjeku na dan planiranog carskog reza.

Unatoč tome što su biološke mjere izmjerene samo u trudnoći, ovo je jedno od rijetkih longitudinalnih biopsihosocijalnih istraživanja koje je obuhvatilo čitavo peripartalno razdoblje, dakle i trudnoću, ali i razdoblje nakon porođaja. Prethodna istraživanja, osim što su izuzetno rijetka, obuhvaćala su obično samo jednu vrstu bioloških varijabli (npr. samo genetske čimbenike) vrlo često samo za depresivnost nakon porođaja. Usto, veličina uzorka od oko 200 sudionica čini ovo istraživanje vrijednim s obzirom na to da su biološka istraživanja često obilježena malim uzorcima i slabom statističkom snagom. U skladu s time, Kimmel i sur., (2016) napominju da je problem veličine uzorka osobito istaknut u biološkim istraživanjima koja su se bavila identifikacijom genetskih biomarkera. Također, u biološkim modelima kontrolirane su i teorijski relevantne kovarijate koje su preglednim radom istaknute kao najvažnije u istraživanjima metilacije i PD-a (Braun i sur., 2019), što osnažuje vjerodostojnost zaključaka.

Kada je riječ o biološkim varijablama, radovi ističu tri glavne linije istraživanja etiologije depresije na općoj populaciji: genetska istraživanja, istraživanja interakcije gena i okoline te epigenetska istraživanja kao novo područje od znanstvenog interesa (Czarny i sur., 2021). Naše je istraživanje istovremeno obuhvatilo sve tri navedene glavne linije istraživanja depresije, ali je dodatno prošireno i korakom više, ispitivši neizravnu ulogu metilacije u odnosu između stresa i PD-a. Pregledom dostupne literature istraživanja na engleskom i hrvatskom jeziku, s relativnom pouzdanošću možemo istaknuti kako je ovo dosad jedino istraživanje koje je ispitalo: 1) prediktivnost metilacije gena za serotoninški prijenosnik mjerene u trudnoći za depresivnost i u trudnoći i poslije porođaja; te 2) medijacijsku ulogu metilacije gena za serotoninški prijenosnik u odnosu između stresa u trudnoći i depresivnosti nakon porođaja.

Unatoč neznačajnim rezultatima, naš pretpostavljeni medijacijski odnos, teorijski je smislen (Sales i sur., 2021) te ga je potrebno detaljnije ispitati na peripartalnoj populaciji. Potrebna su replikacijska istraživanja na drugačijem uzorku trudnica te s mjerenjima u različitim razdobljima trudnoće, a poželjno i biološkim mjerama nakon porođaja te dodatnim mjerama stresa, osobito kroničnog. Naša je pretpostavka bila da stres može dovesti do promjena u metilaciji gena za serotoninški prijenosnik (Sales i sur., 2021), a poznato je da promijenjena metilacija može rezultirati promjenama u ekspresiji gena (Fang, 2018), što zauzvrat može pridonijeti promjenama u neurotransmitterskoj ravnoteži, odnosno djelovati na ravnotežu serotonina u mozgu i na taj način pridonijeti povećanju rizika od depresivnosti. Potrebno je testirati ovu hipotezu na raznovrsnim peripartalnim uzorcima s obzirom na značajne teorijske i praktične implikacije. Unatoč neznačajnim rezultatima izravnih efekata



bioloških varijabli, te uzimajući dobivene značajne moderacijske efekte genotipa u odnosu stresa i PD-a, ovo istraživanje značajno proširuje dosadašnja saznanja o biopsihosocijalnim odrednicama peripartalne depresivnosti te predstavlja korisnu smjernicu i polazišnu osnovu za buduća istraživanja i kliničku praksu.

## 5.5. Ograničenja istraživanja

Prilikom razmatranja rezultata ovog istraživanja, kao i njegovih implikacija, potrebno je naglasiti neka ograničenja koja bi buduća istraživanja trebala uzeti u obzir prilikom kreiranja istraživačkih nacerta, odabira varijabli, kriterija uključivanja, načina i vremena mjerenja. Prvenstveno, longitudinalni tip nacerta koji integrira biopsihosocijalnu perspektivu ima značajnu vrijednost, osobito u području koje je vrlo slabo istraženo, a više točaka mjerenja pružilo bi detaljniji uvid u složenije međudnose i promjene biopsihosocijalnih odrednica PD-a. Također, kada je riječ o prepoznavanju depresije, dijagnostički intervju je zlatni standard za postavljanje dijagnoze, koji se u ovom istraživanju nije koristio radi ekonomičnosti i logističkih razloga. Poznato je kako je primjena upitnika samoprocjene obilježena određenom subjektivnošću. Očekivano, učestalost PD-a obično je viša u istraživanjima koja su koristila upitnike samoprocjene u odnosu na strukturirani intervju (Al-abri i sur., 2023). Iako su neki istraživači istaknuli kako je bolje precijeniti nego podcijeniti učestalost ovog poremećaja, treba imati na umu da mjere samoprocjene ipak imaju određene pristranosti. Takve pristranosti dobro objašnjava poznata teorija depresije Aarona Becka (1979) koja ističe kako depresivne kognicije (negativno viđenje sebe, svijeta, budućnosti) utječu na psihosocijalno funkcioniranje, pa je opravdano očekivati da će depresivne osobe biti selektivno usredotočene na ono negativno. Osim toga, drugi čimbenici poput osobnih vjerovanja ili kulturalnih vjerovanja mogu u većoj ili manjoj mjeri oblikovati samoprocjene (Halbreich i Karkun, 2006).

Nadalje, biološke varijable u ovom istraživanju nisu se pokazale izravno povezane s PD-om, a moguće je da bi se efekti ispoljili na težim slučajevima depresije utvrđene kliničkim intervjuom, umjesto koristeći kontinuiranu varijablu samoprocijenjene depresivnosti. Općenito je vrlo malo istraživanja koristilo strukturirane kliničke intervjuove za postavljanje dijagnoze PD-a ili kategorizaciju PD-a koristeći kritični rezultat na upitniku samoprocjene (Yim i sur., 2015). Autori ističu kako je razlog tome taj što su istraživanja s biološkim uzorcima vrlo često ograničena malim uzorcima, velikim financijskim troškovima kao i invazivnim prikupljanjem podataka, stoga se kontinuiranom varijablom depresivnosti nastojala maksimalizirati

statistička snaga (Yim i sur., 2015). Osim toga, biopsihosocijalno orijentirana istraživanja zahtijevaju još i veću logističku i financijsku podršku te interdisciplinarnu suradnju stručnjaka iz različitih grana znanosti.

Neki autori poput Gaynesa i suradnika (2005) ističu kako je bi istraživanja trebala koristiti i uspoređivati više različitih mjernih instrumenata za mjerenje depresivnosti. U ovom je istraživanju korišten EPDS upitnik za procjenu depresivnosti jer navedeni upitnik ima preporuku klase A za upotrebu na peripartalnoj populaciji (Sultan i sur., 2022). Osim toga, EPDS uključuje i simptome anksioznosti koji su vrlo učestali među peripartalnim poremećajima raspoloženja (Hendrick i sur., 2000). No, EPDS isključuje somatske simptome koji mogu predstavljati neke uobičajene promjene u trudnoći ili nakon porođaja te ne obuhvaća sve simptome PD-a. Nedavno je razvijena Skala peripartalne depresije na temelju dijagnostičkih kriterija iz DSM-5 i simptoma PD-a iz dosadašnjih istraživanja (Nakić Radoš i sur., 2024b) koja bi mogla biti sličnija dijagnostičkom intervjuu. Uz to, meta-analiza je istaknula da iako je snaga poveznice rizičnih čimbenika i PD-a varirala ovisno o uporabi dijagnostičkog intervjuja ili upitnika samoprocjene, isti su bazični obrasci povezanosti uočeni za obje metode procjene (O'Hara i Swain, 1996). Također, mjerni instrument za ispitivanje broja doživljenih stresora primijenjen je retrospektivno da se procijeni je li određeni stresor doživljen u svakom tromjesečju trudnoće zasebno, stoga su moguće pristranosti u prisjećanju doživljenih stresora za pojedino razdoblje.

Nadalje, ovo je istraživanje imalo vrlo specifično vrijeme mjerenja – neposredno prije porođaja i oko tri mjeseca nakon porođaja, pri čemu su biološki uzorci radi logističkih razloga uzeti samo u prvoj točki mjerenja. Treba imati na umu da važan izvor nedosljednosti unutar postojećih istraživanja proizlazi iz različitog vremena mjerenja koje se čini osobito važno u peripartalnom razdoblju. Yim i suradnici (2015) ističu kako je nedovoljno pozornosti dato problemu vremena mjerenja u istraživanjima PD-a. Kada je riječ o istraživanju psihosocijalnih odrednica depresije u trudnoći, sustavni pregledni rad 26 istraživanja, pronašao je da je većina istraživanja provedena u trećem tromjesečju, a samo četiri u drugom te dva rada u prvom tromjesečju trudnoće (Okagbue i sur., 2019). Radi slične vremenske odrednice, odnosno ispitivanja u trećem tromjesečju, rezultati psihosocijalnih varijabli mogu se uspoređivati s većinom istraživanja depresivnosti tijekom trudnoće, no uz oprez budući da je raspon mjerenja u T1 bio vrlo sužen na sami kraj trudnoće te s obzirom na specifične karakteristike uzorka. Također, ostaje nedovoljno saznanja o odrednicama PD-a ranije u trudnoći. Uz to, poznato je da se snažne biološke i hormonalne promjene događaju neposredno prije porođaja, te je

potreban dodatan oprez kod usporedivosti s postojećim biološkim istraživanjima koja su uzimala biološke uzorke ranije u trudnoći (npr. Cao i Wei, 2020). Također, mjere periferne krvi koje smo mi koristili, iako predstavljaju kliničku prednost zbog jednostavnosti uporabe, ne moraju nužno odražavati koncentraciju serotonina u mozgu, stoga je potreban oprez prilikom zaključivanja o razinama ovih mjera u središnjem živčanom sustavu.

Druga točka mjerenja bila je otprilike tri mjeseca nakon porođaja, vremenska odrednica koja je korištena u najvećem broju dosadašnjih istraživanja, no postoje dokazi da se depresivnost može ostati visoka još i mjesecima kasnije (Gaynes i sur., 2005), stoga bi drugačija vremenska odrednica potencijalno pružila nove uvide u složenu etiologiju PD-a. Iako s jedne strane, O'Hara i Swain (1996) u svojoj meta-analizi ističu postojanje prednosti pri korištenju kraćih vremenskih intervala za (preciznije) mjerenje PD-a, treba imati na umu da su istraživanja ipak prihvatila mnogo širi vremenski raspon javljanja PD-a koji uključuje čitavu godinu nakon porođaja (Banti i sur., 2011; Gaynes i sur., 2005; Nakić Radoš i sur., 2024a). Gaynes i suradnici (2005) napominju kako je potrebno više studija kako bi se bolje razgraničila razdoblja najviše prevalencije i incidencije, koja bi uključila točke mjerenja šest tjedana te tri, šest i dvanaest mjeseci poslije porođaja. U skladu s time, Swendsen i Mazure (2000) ističu da, budući da se radi fizički i hormonalno promjenjivom životnom razdoblju, nužno je razlučiti važnost određenih varijabli ranije, ali i kasnije nakon porođaja. Prema tome, preporuka je da buduća istraživanja uključe biološke mjere i ranije u trudnoći, te ranije i kasnije nakon porođaja.

Kada je riječ o biopsihosocijalnim istraživanjima, jasno je da je radi usporedivosti s drugim istraživanjima važno pratiti vremenski okvir kasne trudnoće i puerperija koje Figueiredo i suradnici (2015) ističu kao najosjetljivije razdoblje, što je ovim istraživanjem dijelom i obuhvaćeno. No, općenito, budući da su istraživanja pokazala da simptomi PD-a, ali i rizični čimbenici poput socijalne podrške i stresa pokazuju fluktuacije tijekom trudnoće i porođaja (Al-abri i sur., 2023; Bennett i sur., 2004), poželjno bi bilo uključiti više točaka mjerenja. Ipak, njih je potrebno odrediti i prema relevantnim varijablama važnim za istraživanje, kao i poznatim razdobljima kada je moguće regrutirati sudionice i minimizirati osipanje (npr. kada uobičajeno počnu odlaziti na kontrolne preglede), osobito ako je nužno regrutiranje licem u lice ili invazivno prikupljanje bioloških uzoraka.

Kada je riječ o pristranosti uzoraka, naš je uzorak bio pristran prema sudionicima višeg SES-a, a mnogi su pregledni radovi (Al-abri i sur., 2023; Gaynes i sur., 2005, Halbreich i

Karkun, 2006; Ross i sur., 2006; Yu i sur., 2021) istaknuli da su u istraživanjima PD-a uzorci često pristrani prema sudionicama srednje klase. Naime, Ross i suradnici (2006) u svojoj su meta-analizi zaključili da je većina istraživanja (83%) provedena u zapadnjačkim državama s višim postotkom žena bijele rase, 25-35 godina starosti, koje su imale partnere te bile srednjeg do višeg financijskog statusa. Iako smo u našem istraživanju imali dostatnu veličinu uzorka, naš je uzorak po sociodemografskim karakteristikama sličan drugim istraživanjima iz područja (npr. Ross i sur., 2006, Žutić i sur., 2018), pri čemu je većina sudionica bila iz urbanih sredina, u braku ili živjele s partnerom, zaposlene i višeg obrazovnog statusa, stoga je i generalizacija rezultata ograničena na takvu populaciju.

Također, za razliku od drugih istraživanja PD-a, u našem uzorku uključene su isključivo trudnice koje su trudnoću završile u terminu planiranim carskim rezom. Prema tome, treba kritički interpretirati rezultate s obzirom na specifične karakteristike uzorka imajući na umu da se rezultati ne mogu uopćiti na primjerice višeploidne trudnoće, trudnoće završene vaginalnim putem i prije termina, opterećene raznim težim zdravstvenim i opstetričkim komplikacijama, te se mogu samo u manjoj mjeri doticati žena koje su slabije zastupljene u istraživanju, odnosno onih koje su primjerice, nezaposlene, nižeg obrazovanja i dolaze iz ruralnih sredina. Nadalje, u istraživanju su sudjelovale isključivo žene koje su bile punoljetne i poznavale hrvatski jezik. Stoga, u ovom, slično kao i u mnogim dosadašnjim istraživanjima, nisu sudjelovale žene koje bi mogle predstavljati manjinske zajednice, poput imigrantkinja, izbjeglica od ratnih i drugih izazovnih zbivanja te trudnice adolescentice. Međutim, ove grupe vrlo su važne jer se suočavaju s dodatnim izazovima i stresorima kao što su ekonomska ograničenja, nedostatak podrške u zajednici, teškoće sa zapošljavanjem, niži socioekonomski status, čime predstavljaju osobito rizičnu skupinu (npr. Lockwood Estrin i sur., 2019). Stoga je važno u budućim istraživanjima uložiti napore u uključivanje marginaliziranih skupina, ali i žena određenih sociodemografskih karakteristika koje su bile manje zastupljene u ovom istraživanju kako bi se bolje razumjele njihove specifične potrebe i odrednice narušenog mentalnog zdravlja.

## **5.6. Smjernice za buduća istraživanja**

Buduća istraživanja trebala bi obratiti pozornost na sva prethodno spomenuta ograničenja ovog i drugih sličnih istraživanja PD-a te sukladno otkloniti najčešće metodološke nedostatke i pospješiti istraživačke nacрте. S obzirom na kritičan nedostatak istraživanja uloge epigenetskih

čimbenika i PD-a, potrebno je provesti replikacijska istraživanja na većem uzorku te obratiti pozornost i na druge epigenetske modifikacije koje bi mogle imati ulogu u razvoju PD-a, poput modifikacije histona. Postoji mogućnost da je naš neznačajan rezultat po pitanju uloge metilacije *SLC6A4* odraz CpG mjesta koja su obuhvaćena. Naime, u budućim bi istraživanjima, kandidatna CpG mjesta za istraživanje metilacije *SLC6A4* i PD-a trebala biti pažljivo odabrana s obzirom na rezultate ovog, ali i prethodnih istraživanja (npr. Devlin i sur., 2010). Neophodna su replikacijska istraživanja usmjerena na cijeli epigenom, ali i gene kandidate, budući da su gotovo sva istraživanja metilacije i PD-a usmjerena na metilacijske obrasce novorođenčadi kao ishod izloženosti majčinoj depresiji te na gene vezane uz oksitocin (Braun i sur., 2019). Međutim, s obzirom na to da promijenjena metilacija može biti povezana s promijenjenom ekspresijom gena i funkcijom serotoninskog sustava, jednako je važno u ovim relativno ranim stadijima razvoja epigenetskih istraživanja, ispitati i povezanost metilacije s PD-om kod trudnica i majki.

Daljnja epigenetička istraživanja imaju velik potencijal za bolje razumijevanje heterogene etiologije i podtipova depresije, otkrivanje epigenetskih markera koji se mogu koristiti prilikom ranog prepoznavanja i predviđanja bolesti, razvoja novih terapijskih linija te prognoze i poboljšanja odgovora na liječenje (Feehley i sur., 2023; Smith i sur., 2023; Yuan i sur., 2023). Osim toga, mogla bi se ispitati i uloga metilacijskih obrazaca izvan promotorskih regija i CpG otoka. Naime, unatoč tome što se većina metilacije događa na CpG mjestima, pokazalo se da su neki geni metilirani i izvan CpG otoka, stoga je uloga tzv. „*ne-CpG*“ metilacije i dalje vrlo nejasna (Moore i sur., 2013). Čini se važnim opetovanim mjerama pratiti i dinamične promjene u razinama metilacije tijekom peripartalnog razdoblja upravo zato jer se radi o promjenljivoj i reverzibilnoj epigenetskoj modifikaciji koja je pod utjecajem brojnih okolišnih čimbenika. Prema tome, metilacija može imati različitu ulogu u mentalnom zdravlju majke, ovisno o vremenu mjerenja i drugim promjenjivim čimbenicima. Naposljetku, i dalje nije poznato koliko je metilacija u perifernim tkivima odraz ekspresije gena za serotoninski prijenosnik (Provenzi i sur., 2016), što je važan idući korak u narednim istraživanjima.

Nadalje, s obzirom na značajnu interakciju stresa i polimorfizma gena za serotoninski prijenosnik, dobivenu je vezu potrebno replicirati. Buduća bi se istraživanja trebala usredotočiti na longitudinalne nacрте s mnogostrukim točkama mjerenja u čitavom peripartalnom razdoblju kako bi se detaljnije ispitala ova interakcija u različitim razdobljima trudnoće i nakon porođaja te bolje razumjela vremenska dinamika toga odnosa. No, osim što su neophodna daljnja istraživanja interakcije geni x okolina, potrebna su i dodatna istraživanja

budući da je PD poligeniski poremećaj te su neka istraživanja pronašla značajne interakcije više različitih gena u predviđanju rizika za PD (npr. Comasco i sur., 2011b). Primjerice, interakcije 5-HTTLPR s drugim monoaminskim genima i polimorfizmima *SLC6A4* mogle bi polučiti preciznije rezultate, jer kako navode Mitchell i suradnici (2011), to bi moglo učiniti interakcijske efekte naglašenijima barem djelomično radi toga što se bolje izmjerila genetska reaktivnost osobe. Istraživanja s mjerom poligeniskog rezultata rizika (engl. *polygenic risk scores*) koje sumiraju učinke više jednonukleotidnih polimorfizama u mjeru poligeniskog rizika za PD (Rantalainen i sur., 2020), mogla bi dati precizniji odgovor na ovo pitanje.

Bitno je razlučiti i funkcioniranje pojedinih bioloških sustava te ispitati međuodnos primjerice kortizola, upalnih markera, serotonina, BDNF-a, oksitocina i drugih hormona i neurotransmitera (osobito monoamina poput npr. dopamina) čija je uloga za PD istaknuta u literaturi. Posebna pozornost mogla bi se pružiti ispitivanju uloge glavnog inhibitorynog neurotransmitera GABA (Guintivano i sur., 2023), što je u skladu s jednom od teorija koja pretpostavlja da nastanak depresije proizlazi iz deficita GABA-e (Edinoff i sur., 2021) i s jedinim trenutno odobrenim lijekovima za PD koji ciljaju receptore GABA (Deligiannidis i sur., 2023; Meltzer-Brody i sur., 2018). Ipak, prilikom proširivanja testiranih modela treba imati na umu da modeli s mnogo varijabli nose rizik prevelike složenosti modela (engl. *overfitting*), stoga bi se složenost biopsihosocijalnih modela trebala razvijati postupno. Također, poželjno je implementirati i moderne metode, poput ispitivanja osjetljivosti tkiva, korištenja PET uređaja za pristup hormonalnom signalu u ključnim područjima mozga, procjenu aktivnosti transkripcije gena u perifernoj krvi (Yim i sur., 2015) ili pak metabolomsko profiliranje (Konjevod i sur., 2023).

Kada je riječ o mjerama stresa, poželjno bi bilo odabrati neke mjere kroničnog stresa, budući da je u našem istraživanju korištena skala SRSS gdje su žene označavale jesu li doživjele jedan od 27 predloženih stresora u prvom, drugom i trećem tromjesečju. Osim toga, mjera percipirane prijetnje odnosno intenziteta stresnog događaja ili stupnja uznemirenosti njime omogućila bi dihotomizaciju u stresne događaje slabije i jače ili niže i više percipirane prijetnje/traumatičnosti, budući da su neka istraživanja pokazala kako je važna i razina percipirane prijetnje povezana sa stresnim životnim događajima u odnosu između stresora, 5-HTTLPR i depresije (Goldman i sur., 2010; Kendler i sur., 2005). Također, moguće je da često korišteni instrumenti za mjerenje stresa ne pridaju dovoljnu težinu životnim događajima relevantnim za trudnice (npr. nisu uključeni stresori vezani uz trudnoću i opstetričke komplikacije) koje bi trudnicama mogle biti važan izvor stresa, što bi valjalo dodatno ispitati.

Buduća bi istraživanja mogla primijeniti i mjere poput ispitivanja alostatičkog opterećenja. Naime, sukladno teoriji alostatičkog opterećenja, koja počiva na tome da dugotrajni stres dovodi do disregulacije brojnih tjelesnih sustava, moguće je utvrditi alostatički indeks (ALI) koji kombinira više biomarkera i antropometrijskih pokazatelja iz više tjelesnih sustava (Li i sur., 2020b). Pritom je pokazano da je ALI valjana mjera kroničnog stresa u trudnoći, no potrebno je u tom odnosu kontrolirati neke relevantne čimbenike, poput gestacijske dobi (Li i sur., 2020b).

Osobito je važno longitudinalnim mjerenjem s više točaka mjerenja i na većem uzorku pokušati ispitati podtipove PD-a s obzirom na fenotip ili početak epizode, što je tek nekolicina istraživanja dosad ispitala (Putnam i sur., 2017; Wikman i sur., 2020), budući da bi dio neznačajnosti uloge bioloških varijabli iz naših rezultata mogli proizlaziti upravo iz nedostatka identifikacije različitih podtipova PD-a. Naime, većina istraživanja PD je promatrala isključivo kao jednodimenzionalan konstrukt (Yim i sur., 2015), a različiti biopsihosocijalni rizični čimbenici mogli bi biti u pozadini svakog podtipa PD-a (Levin i Ein-Dor, 2023; Wikman i sur., 2020).

Nadalje, prisutan je kritičan nedostatak replikacijskih istraživanja, osobito onih integrativnog pristupa. S obzirom na to da su sveobuhvatna biopsihosocijalna istraživanja zahtjevnija za provedbu, moguće je tu barijeru otkloniti koristeći podatke iz već postojećih istraživačkih baza i bio-banki uzoraka. Jedna od najvećih i najdulje praćenih kohorti majki, očeva i djece na svijetu pod kraticom ALSPAC ujedno je jedna od najdetaljnijih studija takve vrste na svijetu koja je skupila genetske i epigenetske, psihosocijalne, zdravstvene i brojne druge podatke na preko 10 000 obitelji praćenih od 1990-ih godina (ALSPAC, 2024). ALSPAC kohorta zaslužna je za mnogobrojna otkrića o tome kako okolišni i genetski čimbenici djeluju na ljudski razvoj i zdravlje te može poslužiti kao izvanredan izvor podataka za biopsihosocijalna istraživanja PD-a.

Imajući u vidu dobivenu značajnu ulogu stresa u našem istraživanju, zaštitni čimbenici kao što su strategije suočavanja sa stresom i otpornost mogli bi imati važnu ulogu u oblikovanju reakcije na stres i razvoju psiholoških problema. Istraživanja usmjerena na proučavanje zaštitnih čimbenika mogla bi pružiti vrijedne spoznaje u kontekstu biopsihosocijalnih modela te bi mogla proširiti istraživačku paradigmu dosad uvelike usmjerenu na istraživanje rizika i ranjivosti, na način da uključuje osobne snage i resurse koje trudnice i majke može štititi od nepovoljnih učinaka stresa i drugih izazovnih okolnosti.

## 5.7. Implikacije istraživanja

### 5.7.1. Teorijske implikacije

Znatna praznina u literaturi peripartalne psihijatrije počiva na tome što su prethodna istraživanja u velikoj većini ispitivala biološke ili psihosocijalne odrednice odvojeno (Yim i sur., 2015) ili su pak obuhvatila manji raspon bioloških varijabli (npr. English i sur., 2018; Naja i sur., 2021). Stoga, rezultati ovakvog istraživanja, pružaju uvid u razumijevanje velikog broja odrednica PD-a i njihovog međuodnosa, a posebice uloge serotonina, te genetičkih i epigenetičkih čimbenika koji su u dosadašnjim istraživanjima vrlo slabo istraženi zasebno, a gotovo nimalo istovremeno ili u interakciji. Također, jedan narativni pregledni rad biopsihosocijalnih modela PD-a istaknuo je kako se varijable koje čine biološku dimenziju PD-a najviše razlikuju među modelima, ali i da je biološka dimenzija općenito slabo zastupljena u istraživanjima (Žutić i sur., 2023). Osim toga, najnoviji „kišobran“ pregledni rad, preispitao je ulogu serotonina u patofiziologiji depresije (Moncrieff i sur., 2022), a istraživanja na peripartalnoj populaciji i dalje nisu pružile dosljedne odgovore o ulozi serotonina u razvoju PD-a, dok epigenetska istraživanja gotovo da ne postoje.

Dodatan teorijski doprinos očituje se u tome što unatoč nekim neznčajnim biološkim korelatima PD-a u ovom istraživanju, ispitala se uloga tri različite mjere funkcioniranja serotoninskog sustava – koncentracije serotonina, genotipa i metilacije gena za serotoninski prijenosnik, koje, prema autoričnim saznanjima, dosad nijedno istraživanje nije obuhvatilo istovremeno na peripartalnoj populaciji. Koncentracija serotonina pritom je bila izražena i prema broju i volumenu trombocita, a razmatran je precizniji, trialelni polimorfizam 5-HTTLPR/rs25531 te uspoređen s češće istraživanim, bialelnim polimorfizmom 5-HTTLPR. Također, ovo je istraživanje detaljnije ispitalo epigenetske procese u vidu prediktivnosti metilacije gena za serotoninski prijenosnik za PD u trudnoći i nakon porođaja, kao i njezinu medijacijsku ulogu u odnosu stresa u trudnoći i depresivnosti nakon porođaja.

Rezultati pružaju podršku pretpostavci da je PD heterogen poremećaj i da bi buduća istraživanja mogla podrobnije ispitati ulogu ovih bioloških čimbenika. Iako se pokazalo kako obuhvaćene serotoninske mjere nemaju izravnu ulogu za depresivnost bilo krajem trudnoće ili nakon porođaja, ovakvi nalazi zahtijevaju replikaciju i preispitivanje uloge drugih neurotransmitera zasebno ili u interakciji sa serotoninom, budući da istraživanja pokazuju kako je PD ujedno i poligeniski poremećaj (Guintivano i sur., 2023). Osim toga, ovo istraživanje pruža poticaj i za nužna replikacijska istraživanja medijatorske uloge metilacije u odnosu stresa



i PD-a, kako bi se donijeli valjani zaključci o vezi nepovoljnih okolišnih utjecaja, epigenetskih modifikacija i mentalnog zdravlja majki.

S obzirom na važnu ulogu stresa u PD-u, istraživanje je proširilo razumijevanje uloge percipiranog stresa, ali i kvantitete stresora u kombinaciji s genetskim čimbenicima u oblikovanju rizika za PD. Ispitivanje interakcije bioloških i psihosocijalnih čimbenika pruža uvid u to mogu li određene biološke karakteristike djelovati na, ili posredovati vezu stresa i depresivnosti, što ima implikacije za ciljane prevenciju i terapijske intervencije. Dodatno, s obzirom na važnu ulogu anksioznosti, istraživanje je obuhvatilo opću anksioznost, ali i anksioznost specifičnu za trudnoću čiju je značajnu ulogu za PD i potvrdilo, što je općenito relativno slabo istražen konstrukt u kontekstu PD-a.

Nadalje, obuhvaćajući i razdoblje trudnoće, proširuje se teorijsko razumijevanje PD-a i pruža podrška odvojenoj konceptualizaciji depresivnosti u trudnoći i depresivnosti nakon porođaja. Ovo istraživanje pridonijelo je razumijevanju fluktuacije važnosti različitih čimbenika rizika tijekom peripartalnog razdoblja, u skladu s preporukama autora novijeg „kišobran“ preglednog rada koji je istaknuo kako je razdvajanje ispitivanja rizičnih čimbenika za depresivnost u trudnoći i nakon porođaja važan prvi korak u kvalitetnom razjašnjavanju uloge rizičnih čimbenika PD-a (Al-abri i sur., 2023). Također, s obzirom na rastući broj porođaja carskim rezom diljem svijeta (Betran i sur., 2021), istraživanje pruža doprinos boljem poznavanju odrednica PD-a kod ove specifične peripartalne populacije.

Osim toga, doprinos ovog istraživanja očituje se u boljem razumijevanju biopsihosocijalnog modela bolesti i zdravlja u peripartalnom kontekstu (Žutić, 2023). Pruživši dodatnu empirijsku provjeru ovog modela, naglašena je važnost interdisciplinarnog pristupa kako u kliničkoj, tako i u istraživačkoj praksi, u području koje je slabo istraženo.

### **5.7.2. Praktične implikacije**

Budući da peripartalno razdoblje predstavlja rizično razdoblje za pogoršanje postojećih psihijatrijskih problema ili razvoj novonastalih problema mentalnog zdravlja (Casanova Dias i sur., 2022) te s obzirom na raširenu pojavnost ovog poremećaja diljem svijeta (Hahn-Hoolbrook i sur., 2018; Okagbue i sur., 2019; Shorey i sur., 2018; Wang i sur., 2021), važno je uklopiti rezultate ovog istraživanja unutar šireg konteksta koji se može primijeniti u praksi kako bi se osigurao adekvatan pristup procjeni rizika, te kvalitetna podrška i intervencija. Osim

toga, imajući na umu znatan teret koji proizlazi iz neliječene peripartalne depresije (Bauer i sur., 2016), jasno je kako peripartalno mentalno zdravlje predstavlja važan javnozdravstveni problem za čije je uspješno rješavanje potrebna hitna znanstvena, medicinska i šira društvena pozornost i suradnja.

S obzirom na rezultate, bilo bi važno osvijestiti zdravstveni sustav da bi žene s određenim psihosocijalnim karakteristikama, te genetskim specifičnostima, u uvjetima povišenog stresa, mogle biti posebno osjetljiva skupina kojoj je potreban dodatan nadzor, podrška i stručna pomoć, a prije svega, rano preventivno djelovanje. Trudnice bi mogle imati koristi od toga da se rutinski procjenjuju rizični čimbenici depresivnosti tijekom cijele trudnoće i poslije porođaja, ali i da se procjenjuje njihovo mentalno zdravlje kako bi se optimalno i pravovremeno usmjerila prevencija, psihosocijalna podrška i terapija. U nastavku su detaljnije diskutirani ključni koraci potrebni za osiguranje kvalitetne zdravstvene skrbi za trudnice i majke, promotreni u kontekstu dobivenih rezultata ovog istraživanja.

#### **5.7.2.1. Edukacija stručnjaka**

Kako je prethodno istaknuto, istraživanja pokazuju kako je kliničarima otežano prepoznavanje PD-a zato što neki simptomi sličje uobičajenim promjenama u trudnoći i nakon porođaja (Marcus, 2009), a isto, nedostatak i niska kvaliteta nacionalnih kliničkih smjernica za tretman, prepoznavanje i prevenciju PD-a (Motrico i sur., 2022) dodatno otežavaju dijagnostiku. Stoga, se čini nužnim ponajprije uvesti sustavnu, kvalitetnu i sveobuhvatnu edukaciju zdravstvenih stručnjaka koji su u doticaju s peripartalnom populacijom, o rezultatima ovog i drugih srodnih istraživanja iz peripartalne psihijatrije. Poseban naglasak trebalo bi staviti na edukaciju ginekologa i opstetričara, liječnika opće medicine te patronažnih sestara, primalja i drugih zdravstvenih djelatnika koje su u neposrednom kontaktu s trudnicama i roditeljama, a koji bi mogli preventivno djelovati ili pravovremeno intervenirati.

Prvenstveno, zdravstveni djelatnici trebali bi biti upoznati s prevalencijom peripartalnih psihičkih poremećaja, rizičnim čimbenicima, kao i metodama procjene i daljnjeg pružanja podrške ili upućivanja na službe za mentalno zdravlje (Al-abri i sur., 2023). Peripartalno mentalno zdravlje dobiva sve više pozornosti u Europi tijekom proteklih godina (Casanova Dias i sur., 2022). To je vidljivo preko sve većih ulaganja u nove specijalističke usluge te jedinice za majke i bebe – posebne bolničke jedinice za majke kojima je potrebna psihijatrijska

hospitalizacija nakon porođaja gdje su hospitalizirane zajedno sa svojim novorođenčecom (Howard i Khalifeh, 2020), upravo kako ne bi odvajali u ranom i osjetljivom poslijeporođajnom razdoblju. Nažalost, u Hrvatskoj trenutno nema specijaliziranih usluga za peripartalno mentalno zdravlje ni posebnih bolničkih jedinica za majke i novorođenčad.

Ulaganje u uvođenje sustavne edukacije kroz obrazovni sustav unutar srednjoškolskog i visokog sveučilišnog obrazovanja institucija zdravstvenih usmjerenja, te kontinuiranih edukacija zdravstvenih stručnjaka i djelatnika, moguće je opskrbiti stručni kadar potrebnim znanjima o glavnim temama unutar peripartalnog mentalnog zdravlja. Primjerice, pokazalo se da je edukacija o PD-u tijekom stažiranja obiteljskih liječnika bila jedan od najsnažnijih prediktora češće trijaže za depresiju tijekom kontrolnih pregleda žena nakon porođaja (Seehusen i sur., 2005). Ohrabrujuće podatke iznijelo je i nedavno istraživanje na 32 (91%) medicinska sveučilišta u Ujedinjenom Kraljevstvu kako dvije trećine sveučilišta u svom kurikulumu imaju sadržaj vezan uz peripartalno mentalno zdravlje, najčešće u okviru opće psihijatrije ili ginekologije/opstetricije pri čemu su studenti imali barem jednu procjenu znanja o temama iz peripartalnog mentalnog zdravlja (King i sur., 2024). No, pitanje jesu li i u kojem opsegu ove teme uključene u sadržaj osnovnog kurikuluma sveučilišnih studija medicine u Republici Hrvatskoj, odnosno koliko su studenti medicine i medicinskih struka iz Hrvatske educirani o ovim temama tijekom studija te opremljeni potrebnim znanjem po izlasku sa studija, ostaje neodgovoreno zbog nedostatka takvih istraživanja. Također, uvođenje nove subspecijalizacije iz peripartalne psihijatrije po uzoru na mnoge države diljem Europe, mogao bi biti značajan korak u unaprjeđenju skrbi za trudnice i majke u Hrvatskoj.

Naposlijetku, treba imati na umu kako teorijska perspektiva koju kliničari koriste za pristup PD-u ima značajne posljedice i na odabir liječenja (Beck, 2002). Stoga, osim edukacije o peripartalnom mentalnom zdravlju, potrebno je educirati stručnjake i o najnovijim biopsihosocijalnim modelima PD-a koji najbolje objašnjavaju nastanak i razvoj bolesti, kako bi se poboljšao njihov pristup PD-u. Kontinuirano istraživanje, usavršavanje i predanost svih dionika sustava, od zakonodavaca, znanstvenika do zdravstvenih djelatnika neophodni su koraci u stvaranju podržavajućeg okruženja i kvalitetne peripartalne skrbi za trudnice i njihove obitelji.

### **5.7.2.2. Psihoedukacija ciljne populacije**

S obzirom na to da su glavne barijere traženja pomoći za PD, nedostatak znanja o mentalnom zdravlju općenito, simptomima koji su indikativni za traženje pomoći te manjak informiranosti o načinima liječenja i njegovoj dostupnosti (Fonseca i sur., 2015; Jones, 2022), trebalo bi uložiti napore u kvalitetnu psihoedukaciju ciljne populacije, odnosno trudnica, majki, ali i njihovih obitelji. Korisno bi bilo implementirati rezultate ovog istraživanja u psihoedukativne programe koji se nude trudnicama, poput trudničkih tečajeva. Trudnički tečajevi, koje polazi većina trudnica, čine se dobrim mjestom za psihoedukaciju o peripartalnom mentalnom zdravlju. Stoga, rezultati ovog istraživanja mogu pomoći u stvaranju sveobuhvatnog trudničkog tečaja, koji osim zdravstvenih aspekata trudnoće, porođaja i babinja, uključuje i psihološki aspekt tranzicije u roditeljstvo i edukaciju o peripartalnim psihičkim teškoćama što bi ujedno služilo i kao vid destigmatizacije. Naime, poznato je kako je snažna barijera traženja pomoći upravo stigma koja okružuje peripartalne psihičke poremećaje (Fonseca i sur., 2015; Jones, 2022). Primjerice, pokazalo se kako je stigma negativno povezana sa stavovima prema traženju profesionalne psihološke pomoći, dok je veće znanje o peripartalnom mentalnom zdravlju pozitivno povezano sa stavovima o traženju pomoći (Jones, 2022; Talajić, 2024). Stoga bi radi društvene senzibilizacije, normalizacije i destigmatizacije, razgovor o mentalnom zdravlju trebao bi biti učestao i normativan tijekom peripartalnog razdoblja, a još i prije začeća.

### **5.7.2.3. Preventivni programi**

Nalazi ovog istraživanja mogu pridonijeti u kreiranju smjernica za preventivan program usmjeren na žene u povećanom riziku za narušeno mentalno zdravlje, pri čemu bi žene s određenim genetskim i psihosocijalnim rizičnim čimbenicima utvrđene ovim istraživanjem, trebale dobiti dodatnu pozornost kliničara. Naime, ako bi se peripartalni psihički problemi pravovremeno i učinkovito identificirali i liječili, mnogi od ozbiljnih i dugoročnih zdravstvenih i ekonomskih posljedica mogli bi se izbjeći (Bauer i sur., 2016). Kada je riječ o učinkovitosti intervencija za smanjenje PD-a, noviji „kišobran“ pregledni rad pokazao je da su intervencije usmjerene na vježbanje i tjelesnu aktivnost te psihološke intervencije učinkovite za smanjenje simptoma PD-a (Motrico i sur., 2023). Osim toga, precizno i učinkovito preventivno djelovanje vrlo je važno jer žene s prethodnom epizodom PD-a imaju rizik od 25% za ponavljanjem epizode (Wisner i sur., 2001).

Mnogi smatraju kako upravo razdoblje trudnoće pruža jedinstvenu priliku da preventivno djelovanje jer je trudnoća ograničenog vremenskog trajanja, trudnice su u pripremi za majčinstvo, a kraj trudnoće obilježen je specifičnim i konkretnim stresorom – porođajem. Osim toga, dobro je poznato kako otprilike izgleda poslijeporođajno razdoblje, koji su izazovi i stresori ranog majčinstva, te su žene u peripartalnom razdoblju općenito u relativno učestalom i redovitom kontaktu s liječnicima. Prema tome, čini se smislenim ulagati u sveobuhvatne preventivne programe koji bi započinjali rano u trudnoći budući da žene u trudnoći imaju više vremena da se posvete osobnom rastu i razvoju, u odnosu na razdoblje nakon porođaja kada su zahtjevi povećani uslijed brige za novorođenče i oporavak od porođaja.

S obzirom na poznate rizične čimbenike PD-a, neki ističu kako bi se preventivni programi PD-a trebali usmjeriti na poboljšanje međuljudskih odnosa, smanjenje nasilja u obitelji, povećanje zaštite jačanjem socijalne mreže, modificiranjem načina života (npr. prestanak ili smanjenje pušenja i uporabe alkohola, povećanje tjelesne aktivnosti), povećanje sposobnosti suočavanja sa stresom i kvalitetnu edukaciju (Ghaedrahmati i sur., 2017). Navedeno je u skladu i s rezultatima našeg istraživanja, pri čemu se stres, anksioznost i socijalna podrška čine ključnim čimbenicima PD-a. Takvi su rezultati utješni, upravo zato što se radi o psihosocijalnim čimbenicima koje je moguće modificirati i djelovati na njih različitim terapijskim postupcima kao što su učenje vještina suočavanja sa stresom, tehnike relaksacije i ovladavanja stresom, tehnike usredotočene svjesnosti i sl. Prevencija stresa, koji se pokazao dosljednim čimbenikom rizika PD-a, ključna je jer se u literaturi kroničan stres povezuje i sa sagorijevanjem u roditeljstvu. Sagorijevanje u roditeljstvu predstavlja oblik iznimne iscrpljenosti i emocionalnog udaljavanja od djeteta, uz osjećaj roditeljske nekompetentnosti (Mikolajczak i sur., 2018), koji se javlja u 4.2% roditelja u Hrvatskoj (Macuka i sur., 2022), a može se očitovati u lošijem roditeljskom ponašanju, uključujući zanemarivanje i nasilje prema djeci (Hansotte i sur., 2021). Naposljetku, ključno je da se peripartalno razdoblje promatra kao jedinstvena prilika za preventivan rad sa ženama koje su već rutinski unutar zdravstvenog sustava, time stvarajući snažan i značajan pozitivan učinak ne samo na dobrobit žena, već i na obiteljsko funkcioniranje te zdravlje njihove djece godinama kasnije.

#### **5.7.2.4. Probir i rano prepoznavanje PD-a**

S obzirom na znatnu učestalost PD-a i raznolike neželjene ishode, probir za PD, ali i druge periportalne psihičke poremećaje, trebao bi biti uvršten kao dio standardne zdravstvene

peripartalne skrbi. Probir i praćenje problema mentalnog zdravlja trebali bi biti izjednačeni s rutinskim praćenjem fizičkog zdravlja tijekom trudnoće i nakon porođaja, kao što je praćenje prirasta tjelesne mase tijekom trudnoće, fetalnog/neonatalnog zdravlja i drugih tjelesnih indikatora zdravlja. Drugim riječima, potrebno je prepoznavanje i izjednačavanje važnosti tjelesnog i mentalnog zdravlja, kao dijela cjelovite skrbi za žene tijekom osjetljivog peripartalnog razdoblja. Stoga, rezultati ovog istraživanja mogu poslužiti kao smjernice za kreiranje programa za sustavan probir svih ili makar žena u povišenom riziku za PD, prilagođen potrebama žena. Točnije, naši rezultati pokazuju kako trudnice koje su pod povišenim stresom i anksiozne oko trudnoće i porođaja te majke koje su bile depresivne u trudnoći, pod povišenim stresom te s nižom podrškom prijatelja i partnera spadaju u rizične skupine kojima je potrebno pružiti posebnu pažnju. Također, genotip 5-HTTLPR/rs25531 ima različitu ulogu u povećavanju učinka stresa na depresivnost kod pojedinih skupina. Navedene rizične čimbenike potrebno je uklopiti u širi kontekst koji je primjenjiv u praksi, na način da se potakne rutinski probir za depresivnost, anksioznost i stres tijekom uobičajenih kontrolnih pregleda, pri čemu upitnici za samoprocjenu mogu biti korisni i lako primjenjivi alati.

O važnosti uvođenja rutinskog probira svjedoče brojna istraživanja koja pokazuju da su prisutne raznolike barijere traženja pomoći radi čega žene rijetko potraže stručnu pomoć (Fonseca i sur., 2015; Jones, 2022), a ti su postoci vjerojatno i niži u državama gdje su manje dostupne službe za mentalno zdravlje ili gdje je pitanje traženja pomoći obilježeno velikom stigmom. Također, suicidalnost u peripartalnom razdoblju relativno je visoka i suicid se ubraja u vodeće uzročnike smrti majki, što se čini paradoksalnim budući da su žene u peripartalnom razdoblju u vrlo velikom kontaktu sa zdravstvenim sustavom radi učestalih kontrolnih pregleda, u usporedbi s drugim razdobljima života (Reid i sur., 2022).

Buist i suradnici (2002) naglašavaju da je trošak brzog probira kao dijela rutinske skrbi, niži u odnosu na trošak kojeg izazivaju posljedice neliječene PD, što potvrđuje i studija cjeloživotnih troškova PD-a koja procjenjuje da neliječena PD iznosi preko 75 000 funti po osobi (Bauer i sur., 2016). S obzirom na to da postoje psihometrijski vrlo dobri i primjenom vrlo ekonomični mjerni instrumenti za ispitivanje PD-a, poput EPDS-a koji sa svega deset pitanja s visokom pouzdanošću mjeri simptome, probir za PD tijekom peripartalnog razdoblja čini se smislenim idućim korakom u podršci zdravlja žena na nacionalnoj razini. Osim EPDS-a, nedavno je kreirana nova Skala peripartalne depresije na temelju dijagnostičkih kriterija iz DSM-5 i simptoma PD-a iz dosadašnjih istraživanja, koja bi upravo jer slijedi sve propisane

kriterije za dijagnostiku depresivnosti, mogla biti najbliža strukturiranom intervjuu (Nakić Radoš i sur., 2024b).

Mnoge države Europe imaju dugu tradiciju trijaže za depresiju u peripartalnom razdoblju, a trend uvođenja službenog probira slijede i brojne druge države. Nažalost, u Hrvatskoj trenutno ne postoji takav rutinski probir u trudnoći ili poslije porođaja. Iako je potrebno poticati uvođenje standardiziranog probira za peripartalne psihičke poteškoće diljem Hrvatske, istovremeno je potrebno osigurati dostupnu stručnu pomoć kako bi se izbjegao paradoks probira (engl. *screening paradox*). Naime, bez adekvatne i dostupne stručne pomoći izjednačene u urbanim i ruralnim sredinama, za nacionalne većine i manjine, probir za peripartalne psihičke probleme gubi svoj smisao i zalazi u domenu pitanja etičnosti. Odnosno, povlači se pitanje koliko je etično identificirati određeni postotak populacije s peripartalnim psihičkim teškoćama, ako se u jednakom razmjeru ne može osigurati brza i dostupna stručna pomoć i praćenje.

Osim toga, s obzirom na to da je ovo istraživanje pokazalo kako nema značajne razlike u učestalosti povišene depresivnosti u trećem tromjesečju trudnoće i otprilike tri mjeseca nakon porođaja, čini se da bi se podjednaka pozornost trebala pružiti PD-u u kasnoj trudnoći i nakon porođaja. Usprkos tome što mnoge države imaju propisan rutinski probir za PD samo poslije porođaja (npr. Poljska), čini se neophodnim promicati višestruki probir koji bi obuhvaćao čitavo peripartalno razdoblje. Također, osobit doprinos ujednačavanju peripartalne prakse u Europi donio je novi priručnik iz 2023. godine, tzv. *Smjernice kliničke prakse utemeljene na dokazima za prevenciju, probir i liječenje peripartalne depresije* (Riseup-PPD Guidelines Development Group, 2023). Radi se o opsežnom dokumentu baziranom na podacima iz literature visoke metodološke kvalitete te pružanju preporuka za pristup PD-u koji je javno dostupan i u procesu prijevoda na brojne europske jezike. Usto, jedan od značajnijih koraka naprijed bio je kada je Svjetska zdravstvena organizacija izdala priručnik za psihosocijalni pristup liječenju PD-a, detaljizirajući psihološke intervencije temeljene na dokazima (SZO, 2015). Vrijednost ovog priručnika počiva na mogućnosti da intervencije provode i osobe koje nisu usko specijalizirane za tu domenu mentalnog zdravlja, što je osobito korisno državama koje imaju ograničeni pristup specijalistima iz područja peripartalnog mentalnog zdravlja.

### 5.7.2.5. Tretman PD-a

Istraživanja pokazuju kako je veoma malom broju žena dijagnosticirana PD, od čega samo manji dio dobije adekvatno liječenje, a još manji postotak oboljelih doživi remisiju (Cox i sur., 2016; Geier i sur., 2014; Goodman i Tyer-Viola, 2010; Marcus i sur., 2009), što pokazuje da bi se prilikom ranog prepoznavanja i kreiranja terapije trebali koristiti rezultati ovakvih istraživanja kako se poboljšali ishodi liječenja. Poznavanje patofizioloških mehanizama PD-a te integracija bioloških i psihosocijalnih spoznaja o rizičnim čimbenicima mogu omogućiti razvoj personaliziranih terapijskih pristupa. Naime, individualizirane terapije koje uzimaju u obzir jedinstvena biološka i psihosocijalna obilježja žene i mehanizme koje su pridonijeli razvoju i održavanju simptoma, mogle bi biti učinkovitije od općenitijih pristupa liječenju. Primjerice, različit terapijski pristup mogao bi se slijediti kod žena čija je PD započela u trudnoći u odnosu na rano ili kasno nakon porođaja ili onih kojima su simptomi uzrokovani specifičnim profilom rizičnih čimbenika poput osjetljivosti na hormonalne promjene, prethodne traume ili iskustva nasilja, neurotransmitterske neravnoteže, niske podrške i sl.

Također, neurobiološko razumijevanje PD-a može potaknuti razvoj novih lijekova (Moreira i sur., 2023). Širok raspon otkrivenih medijatora PD-a dijelom objašnjava značajne varijacije u odgovoru na farmakološko liječenje i remisiji u žena s PD-om pri čemu postoje dokazi da se radi o složenoj interakciji gena i okoline, hormonskih, ne-hormonskih i stresom potaknutih medijatora (Moreira i sur., 2023). Osim toga, PD se etiološki razlikuje od epizoda depresije izvan peripartalnog razdoblja, što govori u prilog nužnosti specifičnog liječenja PD-a (Batt i sur., 2020; Nakić Radoš i sur., 2024a).

Iako kada je riječ o liječenju, SSRI lijekovi i dalje su prvi izbor liječenja za umjerenu do jaku PD (Frieder i sur., 2019), naši podaci pokazuju kako deficit koncentracije serotonina nema značajnu povezanost s PD-om. U skladu s time, noviji pregledni rad jedanaest RCT-a o učinkovitosti SSRI lijekova za tretman depresije poslije porođaja, istaknuo je njihovu blagu dobrobit u smanjenju simptoma, no nije uspio posve jednoznačno potvrditi njihovu superiornost naspram placebo (Brown i sur., 2021). Kada je riječ o genetskoj podlozi PD-a, naše istraživanje pruža podršku hipotezi interakcije gena i stresa za PD, a prema tome, selektivno genetsko testiranje sudionica pod povišenim stresom u trudnoći može pomoći identificirati one u većem riziku i skrojiti personaliziran preventivan ili terapijski program. Naime, geni povezani s PD-om mogu biti korišteni kao markeri za dijagnostiku i optimizaciju tretmana baziranog na specifičnim polimorfizmima osobe (Chandra i sur., 2024). Poznavanje



genetskih ranjivosti je važno jer se pokazalo kako je vjerojatnost pozitivnog odgovora na liječenje antidepresivima snižena kod depresivnih pacijenata s alelom S koji su izloženi nepovoljnim životnim uvjetima, što može poslužiti kao smjernica za liječenje (Luddington i sur., 2009). Iako ovo istraživanje nije potvrdilo ulogu metilacije gena za serotoninski prijenosnik, poznavanje i epigenetskog profila osobe također može koristiti kliničkoj praksi kako bi se potencijalno personaliziralo liječenje, jer odabir najboljeg lijeka s obzirom na pacijentov jedinstven epigenetski profil, mogao bi poboljšati učinkovitost liječenja i smanjiti vrijeme provedeno u osobnoj patnji (Webb i sur., 2020).

Kada je riječ o postojećim tretmanima PD-a, najnovije smjernice dale su jaku preporuku za uporabu antidepresiva i kognitivno-bihevioralne terapije, dok su slabe preporuke date za treći val kognitivno-bihevioralnih terapija, interpersonalnu terapiju, fizičku aktivnost, repetitivnu transkranijalnu magnetsku stimulaciju i ostalo (Riseup-PPD Guidelines Development Group, 2023). Kada je riječ o farmakološkom liječenju PD-a, sve se više pozornosti pružilo GABA signalizaciji i modulaciji koja se povezuje s depresivnim stanjima (Patterson i sur., 2024). Do važnog otkrića došli su Meltzer-Brody i suradnici (2018) o učinkovitosti intravenozne injekcije breksanolona u olakšavanju simptoma PD-a i to s vrlo brzim odgovorom na liječenje. Neki autori ističu kako se radi o revolucionarnom tretmanu jer cilja na signaliziranje receptora za GABA za koje se smatra da su važni za hormonski osjetljivu poslijeporođajnu depresiju, čime se pruža podršku gabaergičkoj hipotezi depresije (Edinoff i sur., 2021). Odnedavno je otkrivena i učinkovitost zuranolona, koji također cilja na GABA receptore i jedini je lijek za oralnu konzumaciju odobren kao 14-dnevno liječenje PD-a u Sjedinjenim Američkim Državama (Deligiannidis i sur., 2023). To su jedina dva lijeka koja je odobrila američka Agencija za hranu i lijekove za liječenje specifično depresije nakon porođaja (Edinoff i sur., 2021; Meltzer-Brody i sur., 2024), stoga se čini da GABA ima važnu ulogu za PD, možda još i važniju od serotonina.

Osim navedenih lijekova, do danas nisu razvijene nikakve dodatne terapije specifično za peripartalnu depresiju niti su ispitani učinci ovih lijekova u trudnoći, što čini biopsihosocijalna istraživanja vrlo vrijednima za napredak u poznavanju PD-a i otkrivanju novih terapijskih linija. Primjerice, modulacija epigenoma epigenetskim lijekovima odnedavno se počelo razmatrati kao obećavajući pristup za terapijsko djelovanje na rak, ali i razne druge bolesti, uključujući i psihičke probleme (Feehley i sur., 2023; Smith i sur., 2023). Osnovna pretpostavka lijekova koji djeluju na epigenetski profil je mogućnost kontrole ekspresije gena izravno na pre-transkripcijskoj razini, čime je moguće korigirati disregulaciju gena na

njegovom samom izvoru (Feehley i sur., 2023). Najveća prednost tog pristupa je mogućnost (de)aktiviranja ili pojačavanja/smanjenja genske ekspresije u određenom vremenu, ali ne trajno i to bez mijenjanja DNA niza (Feehley i sur., 2023). S druge strane, iako se najnovije linije epigenetskih lijekova kontinuirano poboljšavaju u specifičnosti, njihovo je najveće ograničenje nemogućnost specificiranja i sužavanja njihovih djelovanja, odnosno epigenetski lijekovi mogu utjecati na „oboljele“ stanice ili genomska mjesta, ali i na zdrave stanice i sve ostale gene (Feehley i sur., 2023). Također, u kontekstu farmakoepigenomike, istraživanje metilacijskih profila često se koristilo za ispitivanje hoće li epigenetski ili ne-epigenetski lijek biti učinkovit za određenog pacijenta (Smith i sur., 2023).

Stoga, dobiveni podaci mogu se praktično primijeniti za poboljšanje i individualizaciju liječenja PD-a koje će učinkovitije odgovarati na jedinstvene potrebe depresivnih trudnica i majki. Naime, rezultati pokazuju kako su određene psihosocijalne varijable povezane s višom depresivnošću i u trudnoći i poslije porođaja, samo ako su mjerene istovremeno kada i PD. Odnosno, varijable mjerene u trudnoći nisu dobro predviđale depresivnost poslije porođaja, što može koristiti prilikom kreiranja psihoterapijskog liječenja i odabira ciljeva terapijskog rada. S obzirom na to da su psihosocijalne, a ne biološke varijable bile glavni značajni prediktori PD-a, takvi podaci predstavljaju donekle „utješne“ nalaze za klinički rad, utoliko što je riječ o varijablama koje je uz psihoterapijski rad moguće promijeniti ili poboljšati.

Terapeuti u radu s depresivnim trudnicama i roditeljama mogli bi svoj rad prilagoditi na način da se kod trudnica usmjere na rizične čimbenike kao što su stres i anksioznost specifična za trudnoću, a kod majki više na stres i relacijske čimbenike, poput socijalne podrške prijatelja i partnera. Uvježbavanje tehnika kao što su tehnike relaksacije, usredotočena svjesnost, progresivna mišićna relaksacija, vizualizacija, tehnike disanja i učenje adaptivnih strategija suočavanja sa stresorima, mogli bi pružiti važne alate trudnicama i majkama za nošenje s izazovima trudnoće i majčinstva. Također, s obzirom na dosljednu ulogu stresa za PD, čini se da bi pristup usmjeren na smanjenje stresa mogao biti blagotvoran za sve žene, neovisno o tome jesu li trudne ili rodile. Osim toga, terapeuti bi se trebali usmjeriti i na jačanje socijalne podrške bližnjih, posebice nakon porođaja, u vidu jačanja odnosa s partnerom, učenja o kvalitetnoj i otvorenoj komunikaciji između partnera, kao i jačanja intimnosti i privrženosti.

### 5.7.2.6. Precizna medicina u kontekstu peripartalne depresije

Porast zanimanja istraživača za biopsihosocijalnim teorijskim modelom PD-a (Žutić, 2023), predstavlja znakovit pomak prema sveobuhvatnom shvaćanju PD-a, koji potencijalno može voditi ka individualiziranom terapijskom pristupu, tzv. *Modelu precizne medicine*. Precizna medicina je disciplina medicine koja se vrlo brzo razvija, a definirana je kao nov pristup prevenciji i tretmanu bolesti koji uzima u obzir varijabilnost u genima, okolini i životnom stilu svake osobe, s ciljem pružanja precizne prevencije, dijagnoze i liječenja (Nacionalni institut za istraživanje ljudskog genoma, 2024). Precizna medicina smatra se vrlo obećavajućim pristupom jer počiva na točnoj identifikaciji biomarkera koji mogu brzo identificirati podtip bolesti i opciju liječenja koja bi mogla biti najviše učinkovita (Peñalver Bernabé i sur., 2020). To je važno područje koje obilježava novo doba moderne medicine i koje je tek zašlo u polje psihijatrije, predstavljajući važnu promjenu paradigme koja mijenja način na koji se psihijatrija trenutno shvaća (Fernandes i sur., 2017). Primjena precizne medicine u psihijatriji započela je uvođenjem novog termina „*precizne psihijatrije*“ kojeg je skovao Vieta (2015), a koji se odnosi na primjenu principa precizne medicine u psihijatriji i liječenju psihičkih problema. Precizna psihijatrija ima u cilju integrirati neuroznanost i tehnologiju za razvoj alata i biomarkera koji mogu pospješiti donošenje odluka oko liječenja te personalizirati tretmane za liječenje psihičkih bolesti (Fernandes i sur., 2017).

Istraživanja poput ovoga, usmjerena na biopsihosocijalno razumijevanje PD-a, imaju potencijal da pomognu u razvoju personaliziranih pristupa zdravstvenoj skrbi (Schiller i sur., 2020) i općenito, precizne psihijatrije. Integrirajući spoznaje iz biopsihosocijalno orijentiranih istraživanja, postaje jasno kako je PD složen poremećaj te da je potencijalno važno odmaknuti se od shvaćanja da postoji svega nekoliko ključnih terapijskih pristupa za PD. S obzirom na to da su istraživanja dokazala kako se PD ispoljava u više različitih fenotipa (Putnam i sur., 2017; Wikman i sur., 2020) i da uzroci mogu biti biopsihosocijalni, važno je svakom pacijentu pristupati individualno i precizno. Podrobnim ispitivanjem ne samo kliničke slike, trajanja i karakteristika bolesti, već i istraživanjem uzročnika i mehanizama poremećaja, moguće je primaknuti se ka uspješnijem liječenju bolesti. Primjerice, potrebno je ispitati je li za određeni fenotip PD-a, sa specifičnim izraženim uzročnikom (npr. kronična upala, komorbidna dijagnoza kronične bolesti i sl.) ili međuodnosom više uzročnika, određena vrsta terapije ispoljava brži i bolji učinak, u odnosu na standardne metode. Također, bitno je osvijestiti kliničare o prisutnosti hijerarhijske dijagnostičke pristranosti prema PD-u u odnosu na primjerice anksiozne poremećaje, čak i kada su simptomi anksioznosti izraženiji u kliničkoj

slici, što dovodi do zanemarivanja, neprepoznavanja i neliječenja slučajeva anksioznih poremećaja (Matthey i sur., 2003). Prema tome, kliničari bi trebali ispitati jesu li simptomi anksioznosti dijelom primarne depresije ili su zaseban klinički entitet (Ross i sur., 2003) te općenito obratiti pozornost na razlikovanje anksioznih, afektivnih i drugih komorbidnih poremećaja.

U kontekstu precizne medicine Wang i Wang (2023) ističu kako je za uspjeh precizne medicine potrebno postići dva ključna cilja. Prvo, bolest mora biti klasificirana u različite podtipove, a drugo, ciljane terapije moraju biti dostupne za svaki specifični podtip bolesti. Kada je riječ o kliničkom pristupu, važno je da žene dobiju specijaliziranu skrb, da se osjećaju podržano od osoblja bez osuđivanja, da ta skrb bude dostupna, kontinuirana i fleksibilna te da se uzimaju u obzir njezine osobne okolnosti i preferencije u kreiranju tretmana (Moran i sur., 2023). Osim toga, uključivanje žena u donošenje odluka o tretmanu je neizostavna karika za ostvarivanje optimalnih ishoda liječenja i osiguranje kvalitetne zdravstvene skrbi (Patel i Wisner, 2011).

U pristupu precizne psihijatrije za liječenje depresije na općoj populaciji, ističe se važnost funkcionalnog oslikavanja mozga, ali i kombinacija informacija iz novih „omik“ (engl. *omics*) pristupa koji se odnose na genomiku, farmakogenomiku, metabolomiku, biomarkere i psihosocijalne markere u vođenju liječenja (Deif i Salama, 2021). Noviji pristup unutar personalizirane medicine je i farmakoepigenetika – istraživanje epigenetskih varijacija u odgovoru na farmakološko liječenje koji je ključan za razvoj epigenetskih lijekova usmjerenih na epigenetske modifikacije u pozadini bolesti (Smith i sur., 2023). Razvoj precizne medicine omogućio je evoluciju epigenetskih lijekova, poboljšanje njihove specifičnosti te uspjeh u ciljanju i liječenju određenih tkiva, regija i genetskih mjesta koja su do nedavno smatrana neliječivima (Feehley i sur., 2023). Osim toga, napredak u razvoju tehnologije omogućio je razvoj telepsihijatrije te se sve više istražuje mogućnost uporabe umjetne inteligencije koji bi doveo do veće individualizacije u kreiranju optimalnog tretmana (Deif i Salama, 2021).

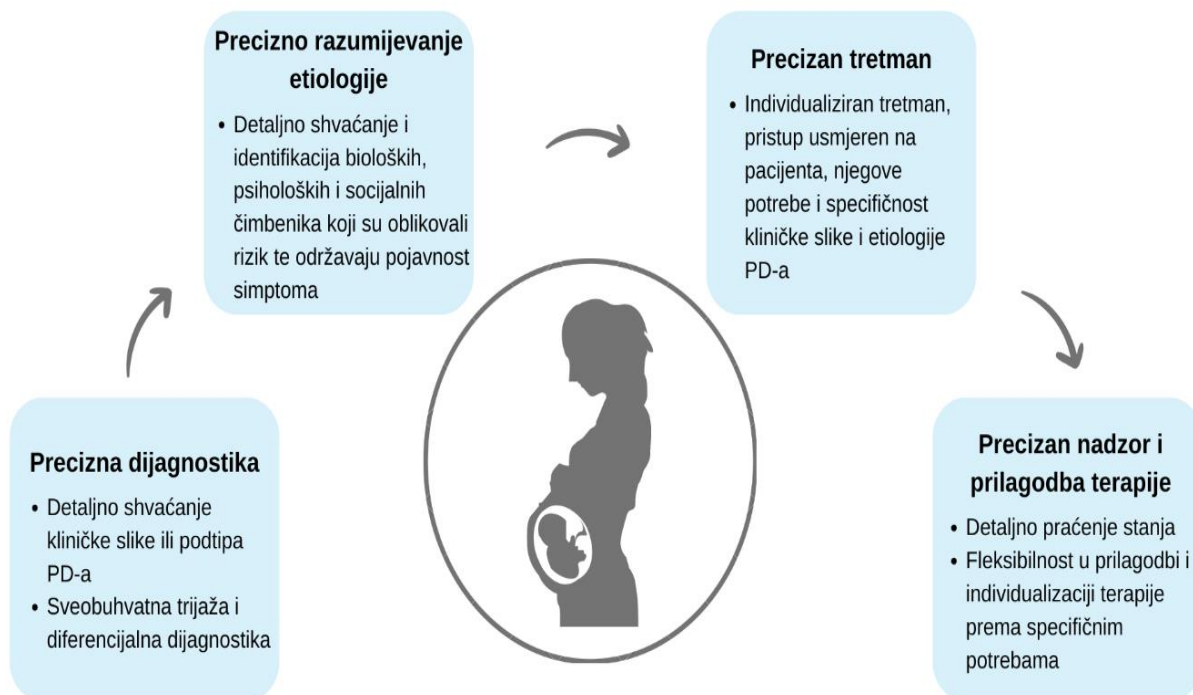
Na temelju pregleda literature i znanstvenih spoznaja u području peripartalne i opće depresije te precizne medicine (npr. Deif i Salama, 2021; Wang i Wang, 2023), ističemo četiri koraka grafički prikazanih na Slici 11 koji bi mogli biti važni u kvalitetnoj peripartalnoj zdravstvenoj skrbi, slijedeći pristup precizne psihijatrije. Predloženi precizan pristup PD-u može se koristiti prilikom kreiranja brze i personalizirane prevencije te može pomoći onima

koje ne odgovaraju ili slabo odgovaraju na tretman. Klinički pristup PD-u, vođen načelima precizne medicine, mogao bi uključivati iduće korake:

- 1) **Precizna dijagnostika** – odnosi se na detaljno shvaćanje kliničke slike ili podtipa PD-a ovisno o specifičnim karakteristikama poput simptoma, trajanja i vremena početka epizode. Precizna dijagnostika odnosi se na sveobuhvatnu trijažu te preciznu diferencijalnu dijagnostiku drugih psihijatrijskih poremećaja poput poremećaja iz anksioznog spektra (npr. generalizirani anksiozni poremećaj), bipolarnog poremećaja te drugih peripartalnih psihijatrijskih stanja (npr. poslijeporođajna tuga ili psihoza).
- 2) **Precizno razumijevanje etiologije** – odnosi se na detaljno shvaćanje i identifikaciju bioloških, psiholoških i socijalnih čimbenika koji su oblikovali rizik te održavaju pojavnost simptoma, pri čemu su glavni biološki rizični čimbenici (epi)genetski, upalni, biokemijski, endokrini, opstetrički, zdravstveni, najrobusniji psihološki čimbenici su stres, osobni resursi, anksioznost, životni stil, a socijalni čimbenici odnose se na iskustvo nasilja, socijalnu podršku i sociodemografske te kulturalne čimbenike (Žutić, 2023).
- 3) **Precizan tretman** – odnosi se na individualiziran tretman, pristup usmjeren na pacijenta, njegove jedinstvene potrebe te specifičnost kliničke slike i etiologije PD-a identificiranih u prethodna dva koraka. Dijalog s pacijentom, informiranost i uključenost pacijenta u donošenje odluka važan je korak odabira optimalnog tretmana.
- 4) **Precizan nadzor i prilagodba terapije** – odnosi se na detaljno praćenje stanja (moguće i uz pomoć mobilnih aplikacija) te fleksibilnost u prilagodbi i individualizaciji terapije prema jedinstvenim potrebama žene.

## Slika 11

*Prikaz predloženog kliničkog pristupa PD-u, vođenog načelima precizne medicine.*



Grafički prikaz kreiran je temeljem pregleda literature i spoznaja o PD-u te može poslužiti kao smjernica za uvođenje veće individualizacije, preciznosti i poboljšanja kliničkog pristupa PD-u.

## **6. ZAKLJUČAK**

Unatoč raširenoj pojavnosti, značajnom teretu bolesti te ozbiljnim i dalekosežnim posljedicama, etiologija peripartalne depresivnosti i dalje je velikim dijelom nepoznata. Iako empirijski dokazi upućuju na složenu ulogu različitih bioloških i psihosocijalnih rizičnih čimbenika, sveobuhvatni biopsihosocijalni modeli uvelike su netestirani i nerazvijeni. Stoga je cilj istraživanja bio ispitati zaseban doprinos bioloških i psihosocijalnih varijabli objašnjavanju depresivnosti u trudnoći i poslije porođaja te istražiti međuodnos između bioloških čimbenika i stresa za depresivnost u trudnoći i nakon porođaja.

### **6.1. Biopsihosocijalne odrednice peripartalne depresivnosti**

#### **Indikatori funkcije serotoninskog sustava povezani s depresivnošću u trudnoći i poslije porođaja**

Biološke varijable, specifično koncentracija serotonina u punoj krvi te polimorfizam i metilacija gena za serotoninski prijenosnik, nisu bile povezane s depresivnošću u trudnoći ni nakon porođaja.

#### **Psihosocijalni čimbenici povezani s depresivnošću u trudnoći i poslije porođaja**

U trudnoći, viši doživljaj stresa i anksioznost specifična za trudnoću značajno su objašnjavali depresivnost u trudnoći, dok broj doživljenih stresora, opća anksioznost i socijalna podrška (obitelji, prijatelja i partnera) nisu bili značajno povezani s depresivnošću. Nakon porođaja, depresivnost u trudnoći, viši doživljaj stresa te niža socijalna podrška prijatelja i partnera značajno su objašnjavali depresivnost nakon porođaja, dok opća anksioznost i socijalna podrška obitelji nisu bile značajno povezane s depresivnošću.

#### **Biopsihosocijalni prediktori depresivnosti poslije porođaja**

Ni biološki niti psihosocijalni čimbenici izmjereni u trudnoći nisu predviđali depresivnost poslije porođaja, osim depresivnosti u trudnoći. Točnije, polimorfizam 5-HTTLPR/rs25531, kao ni koncentracija serotonina i metilacija gena za serotoninski prijenosnik izmjereni krajem trudnoće, nisu predviđali depresivnost nakon porođaja. Depresivnost u trudnoći bila je jedini značajan prediktor depresivnosti poslije porođaja, dok ostale psihosocijalne varijable iz trudnoće, točnije stres (broj stresora u trudnoći i doživljaj stresa), anksioznost (opća i specifična

za trudnoću) te socijalna podrška (obitelji, prijatelja i partnera) nisu predviđale depresivnost poslije porođaja.

## **6.2. Međuodnos bioloških i psihosocijalnih čimbenika za peripartalnu depresivnost**

### **Moderacijska uloga polimorfizma gena za serotonininski prijenosnik u odnosu između stresa i depresivnosti u trudnoći**

Trialelni polimorfizam 5-HTTLPR/rs25531 (genotipovi S/S, S/L<sub>A</sub>, S/L<sub>G</sub>, L<sub>G</sub>/L<sub>A</sub>, L<sub>G</sub>/L<sub>G</sub> nasuprot genotipa L<sub>A</sub>/L<sub>A</sub>) imao je značajnu ulogu u moderaciji učinka kvantitete stresora u drugom tromjesečju i doživljaja stresa krajem trudnoće na razinu depresivnosti u trudnoći. Pritom je veći broj stresora u drugom tromjesečju bio povezan s višom depresivnošću, a efekt je bio izraženiji kod nositeljica genotipa L<sub>A</sub>/L<sub>A</sub> koji se povezuje s višom transkripcijskom aktivnošću gena *SLC6A4*, u odnosu na nositeljice alela S i L<sub>G</sub> (genotipova S/S, S/L<sub>A</sub>, S/L<sub>G</sub>, L<sub>G</sub>/L<sub>A</sub>, L<sub>G</sub>/L<sub>G</sub>) koji se povezuju s nižom transkripcijskom aktivnošću gena *SLC6A4*. S druge strane, viši doživljaj stresa krajem trudnoće bio je povezan s višom depresivnošću, a efekt je bio izraženiji kod nositeljica alela S i L<sub>G</sub> koji se povezuju s nižom transkripcijskom aktivnošću gena *SLC6A4* u odnosu na nositeljice genotipa L<sub>A</sub>/L<sub>A</sub>. Rezultati s bialelnim polimorfizmom 5-HTTLPR bili su podudarni.

### **Moderacijska uloga polimorfizma gena za serotonininski prijenosnik u odnosu između stresa i depresivnosti nakon porođaja**

Trialelni polimorfizam 5-HTTLPR/rs25531 bio je značajan moderator povezanosti između broja stresora u drugom tromjesečju trudnoće i depresivnosti nakon porođaja. Pritom je veći broj stresora u drugom tromjesečju bio povezan s višom depresivnošću, a efekt je bio izražen samo kod nositeljica genotipa L<sub>A</sub>/L<sub>A</sub> koji se povezuje s višom transkripcijskom aktivnošću gena *SLC6A4*. Rezultati s bialelnim polimorfizmom 5-HTTLPR nisu pokazali značajan moderacijski učinak.

### **Medijacijska uloga metilacije gena za serotonininski prijenosnik u odnosu između stresa u trudnoći i depresivnosti nakon porođaja**

Prosječna metilacija gena za serotonininski prijenosnik nije bila značajan medijator odnosa između stresa u trudnoći (broja stresora u trudnoći i doživljaja stresa krajem trudnoće) i depresivnosti nakon porođaja.



### 6.3. Zaključni osvrt

Premda potraga za biomarkerima i objektivnim mjerama za procjenu rizika za PD zvuči obećavajuće za poboljšanje dijagnostike, predikcije i tretmana poremećaja, ovo istraživanje nije potvrdilo izravan doprinos odabranih krvnih pokazatelja funkcije serotoninskog sustava u objašnjenju PD-a. Stres je dosljedno pokazao izravnu povezanost s depresivnošću, kao i interakciju s genetskim čimbenicima u predviđanju PD-a. Pritom su drugo tromjesečje, u kontekstu kumulacije broja stresora, i kraj trudnoće, u kontekstu višeg doživljaja stresa, bili osjetljiva razdoblja za interakciju gena i okoline u oblikovanju rizika za PD. Nalazi impliciraju različite mehanizme djelovanja stresa na PD, ovisne o genotipu žene, tipu stresa i peripartalnom vremenskom razdoblju. Također, rezultati sugeriraju da preciznije genotipiziranje polimorfizma gena za serotoninski prijenosnik, poput 5-HTTLPR/rs25531, može pružiti detaljniji uvid u genetsku podlogu osjetljivosti na stres i rizika za PD. Izuzev prethodne depresivnosti, varijable iz trudnoće nisu značajno predviđale depresivnost poslije porođaja, što sugerira potrebu odvojenog pristupa PD-u u trudnoći i poslije porođaja.

Rezultati naglašavaju da je PD oblikovana raznolikim čimbenicima rizika koji su u složenom međuodnosu i različite važnosti tijekom peripartalnog razdoblja. Dobiveni rezultati proširili su razumijevanje etiologije PD-a, naglasili središnju ulogu stresa, te podržali hipotezu interakcije gena i okoline te postavke biopsihosocijalnog modela bolesti i zdravlja. Također, ovi nalazi mogu poslužiti kao vrijedna polazišna osnova novim linijama istraživanja i sveobuhvatnijem kliničkom pristupu PD-u. Istovremeno, istraživanje je otvorilo i mnoga nova pitanja ponajviše o ulozi serotoninskog sustava za PD koja se tek trebaju razjasniti.

U konačnici, očito je kako peripartalno mentalno zdravlje predstavlja javnozdravstveni problem koji zahtijeva suradnju znanstvene, medicinske i šire društvene zajednice te izjednačenje važnosti fizičkog i mentalnog zdravlja. U praktičnom smislu, ključno je razviti klinički pristup koji integrira saznanja o biopsihosocijalnim odrednicama PD-a, sustavno educirati zdravstveni kadar, osigurati rutinski probir te učiniti tretman dostupnim i prilagođenim. Naposljetku, potrebno je prepoznavanje znanstvene i zdravstvene zajednice da doista nema zdravlja bez peripartalnog mentalnog zdravlja, kao i integriranje biopsihosocijalnog pristupa u sve aspekte peripartalne skrbi kako bi se stvorio senzibilizirani sustav koji će pravodobno prepoznati i odgovarati na potrebe periportalne populacije, osiguravajući zdraviji život i bolju budućnost za majke, obitelji i buduće naraštaje.

## 7. POPIS LITERATURE

- Abdollahi, F., Lye, M. S. i Zarghami, M. (2016). Perspective of Postpartum Depression Theories: A Narrative Literature Review. *North American journal of medical sciences*, 8(6), 232–236. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.185027>
- Achtyes, E., Keaton, S. A., Smart, L., Burmeister, A. R., Heilman, P. L., Krzyzanowski, S., Nagalla, M., Guillemin, G. J., Escobar Galvis, M. L., Lim, C. K., Muzik, M., Postolache, T. T., Leach, R. i Brundin, L. (2020). Inflammation and kynurenine pathway dysregulation in post-partum women with severe and suicidal depression. *Brain, Behavior, and Immunity*, 83, 239–247. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.10.017>
- Agus, A., Planchais, J. i Sokol, H. (2018). Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host & Microbe*, 23(6), 716–724. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.003>
- Ahlborg, T. (2004). *Experienced quality of the intimate relationship in first-time parents Qualitative and quantitative studies*. [Doktorska disertacija]. Nordijska škola javnog zdravlja.
- Aishwarya, S., Rajendiren, S., Kattimani, S., Dhiman, P., Haritha, S. i Ananthanarayanan P. H. (2013). Homocysteine and serotonin: association with postpartum depression. *Asian Journal of Psychiatry* 6(6), 473-477. <https://10.1016/j.ajp.2013.05.007>
- Al-Abri, K., Edge, D. i Armitage, C. J. (2023). Prevalence and correlates of perinatal depression. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 58(11), 1581–1590. <https://doi.org/10.1007/s00127-022-02386-9>
- Alasaari, J. S., Lagus, M., Ollila, H. M., Toivola, A., Kivimäki, M., Vahtera, J., Kronholm, E., Härmä, M., Puttonen, S. i Paunio, T. (2012). Environmental stress affects DNA methylation of a CpG rich promoter region of serotonin transporter gene in a nurse cohort. *PloS One*, 7(9), e45813. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045813>
- Allen, P. i Bennett, K. (2008). *SPSS for the Health and Behavioural Sciences*. South Melbourne, Victoria, Australia.
- Allendorf K. (2010). The quality of family relationships and use of maternal health-care services in India. *Studies in family planning*, 41(4), 263–276. <https://doi.org/10.1111/j.1728-4465.2010.00252.x>
- Alshikh Ahmad, H., Alkhatib, A. i Luo, J. (2021). Prevalence and risk factors of postpartum depression in the Middle East: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 21(1), 542. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-04016-9>
- Američka psihijatrijska udruga (15. 11. 2023). *Socioeconomic status*. APA rječnik. <https://dictionary.apa.org/socioeconomic-status>
- Američka psihijatrijska udruga (1998). *DSM-IV, Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje*. Jastrebarsko

- Američka psihijatrijska udruga (2013). *DSM-5, Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje*. Jastrebarsko
- Amiel Castro, R. T., Pataky, E. A. i Ehler, U. (2019). Associations between premenstrual syndrome and postpartum depression: A systematic literature review. *Biological Psychology*, *147*, 107612. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.10.014>
- Anderson, G. M. i Cook, E. H., Jr (2016). Commentary on "Platelet Studies in Autism Spectrum Disorder Patients and First-Degree Relatives". *Molecular Autism*, *7*, 20. <https://doi.org/10.1186/s13229-016-0086-8>
- Anderson, G., Maes, M. i Berk, M. (2012). Inflammation-related disorders in the tryptophan catabolite pathway in depression and somatization. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, *88*, 27–48. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-398314-5.00002-7>
- Andersson, S., Bathula, D. R., Iliadis, S. I., Walter, M. i Skalkidou, A. (2021). Predicting women with depressive symptoms postpartum with machine learning methods. *Scientific Reports*, *11*(1), 7877. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86368-y>
- Ansari, N. S., Shah, J., Dennis, C. L., i Shah, P. S. (2021). Risk factors for postpartum depressive symptoms among fathers: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, *100*(7), 1186–1199. <https://doi.org/10.1111/aogs.14109>
- Aronson, E., Wilson, T. D. i Akert, R. M. (2007). *Social psychology* (6th ed.). Pearson Education.
- Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) (2024). *Avon Longitudinal Study of Parents and Children*. <https://www.bristol.ac.uk/alspac/about/>
- Azami, M., Badfar, G., Soleymani, A., i Rahmati, S. (2019). The association between gestational diabetes and postpartum depression: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *149*, 147–155. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.01.034>
- Banti, S., Mauri, M., Oppo, A., Borri, C., Rambelli, C., Ramacciotti, D., Montagnani, M. S., Camilleri, V., Cortopassi, S., Rucci, P. i Cassano, G. B. (2011). From the third month of pregnancy to 1 year postpartum. Prevalence, incidence, recurrence, and new onset of depression. Results from the perinatal depression-research & screening unit study. *Comprehensive Psychiatry*, *52*(4), 343–351. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2010.08.003>
- Barker, E. D., Walton, E. i Cecil, C. A. M. (2018). Annual Research Review: DNA methylation as a mediator in the association between risk exposure and child and adolescent psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *59*(4), 303–322. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12782>
- Barr, J. A. i Beck, C. T. (2008). Infanticide secrets: qualitative study on postpartum depression. *Canadian Family Physician Medecin de Famille Canadien*, *54*(12), 1716–1717.e5.

- Bartlett, E. A., Zanderigo, F., Shieh, D., Miller, J., Hurley, P., Rubin-Falcone, H., Oquendo, M. A., Sublette, M. E., Ogden, R. T. i Mann, J. J. (2022). Serotonin transporter binding in major depressive disorder: impact of serotonin system anatomy. *Molecular Psychiatry*, 27(8), 3417–3424. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01578-8>
- Bartova, L., Lanzenberger, R., Rujescu, D. i Kasper, S. (2023). Reply to: „The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence“ published by Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T, Amendola S, Hengartner MP, Horowitz MA in *Molecular Psychiatry* (2022 Jul 20. doi: 10.1038/s41380-022-01661-0). *Molecular Psychiatry*, 28(8), 3153–3154. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02093-0>
- Batt, M. M., Duffy, K. A., Novick, A. M., Metcalf, C. A. i Epperson, C. N. (2020). Is Postpartum Depression Different From Depression Occurring Outside of the Perinatal Period? A Review of the Evidence. *Focus (American Psychiatric Publishing)*, 18(2), 106–119. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.20190045>
- Bauer, A., Knapp, M. i Parsonage, M. (2016). Lifetime costs of perinatal anxiety and depression. *Journal of Affective Disorders*, 192, 83–90. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.12.005>
- Beck, A. T. (1979). *Cognitive therapy and the emotional disorders*. Penguin.
- Beck, C. T. (1999). Postpartum depression. Stopping the thief that steals motherhood. *AWHONN lifelines*, 3(4), 41–44. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6356.1999.tb01115.x>
- Beck, C. T. (2001). Predictors of postpartum depression: an update. *Nursing Research*, 50(5), 275–285. <https://doi.org/10.1097/00006199-200109000-00004>
- Beck, C. T. (2002). Theoretical perspectives of postpartum depression and their treatment implications. *MCN. The American Journal of Maternal Child Nursing*, 27(5), 282–287. <https://doi.org/10.1097/00005721-200209000-00008>
- Beck, C. T. i Indman, P. (2005). The many faces of postpartum depression. *Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing : JOGNN*, 34(5), 569–576. <https://doi.org/10.1177/0884217505279995>
- Bečeheli, I., Horvatiček, M., Perić, M., Nikolić, B., Holuka, C., Klasić, M., Ivanišević, M., Starčević, M., Desoye, G., Hranilović, D., Turner, J. D. i Štefulj, J. (2024). Methylation of serotonin regulating 150rend si cord blood cells: association with maternal metabolic parameters and correlation with methylation in peripheral blood cells during childhood and adolescence. *Clinical Epigenetics*, 16(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s13148-023-01610-w>
- Begić, D. (2011). *Psihopatologija*. Zagreb.
- Bell, A. F., Carter, C. S., Steer, C. D., Golding, J., Davis, J. M., Steffen, A. D., Rubin, L. H., Lillard, T. S., Gregory, S. P., Harris, J. C. i Connelly, J. J. (2015). Interaction between oxytocin receptor DNA methylation and genotype is associated with risk of postpartum

- depression in women without depression in pregnancy. *Frontiers in Genetics*, 6, 243. <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00243>
- Belsky, J. (1984.). *The determinants of parenting: A process model*. Child Development, 55: 83-96.
- Bennett, H. A., Einarson, A., Taddio, A., Koren, G. i Einarson, T. R. (2004). Depression during pregnancy: a overview of clinical factors. *Obstetrics and Gynecology*, 103(4), 698-709.
- Bera, T., D'Souza, S. R. B. i Karkada, S. (2019). Biopsychosocial Wellbeing of High-Risk Pregnant Women: A Descriptive Study. *International Journal of Nursing & Midwifery Research* 6(4), 39-43. <https://doi.org/10.24321/2455.9318.201931>
- Berkowitz, G. S., i Kasl, S. V. (1983). The role of psychosocial factors in spontaneous preterm delivery. *Journal of Psychosomatic Research*, 27(4), 283–290. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(83\)90050-8](https://doi.org/10.1016/0022-3999(83)90050-8)
- Bernstein, I. H., Rush, A. J., Yonkers, K., Carmody, T. J., Woo, A., McConnell, K. i Trivedi, M. H. (2008). Symptom features of postpartum depression: are they distinct?. *Depression and Anxiety*, 25(1), 20–26. <https://doi.org/10.1002/da.20276>
- Betran, A. P., Ye, J., Moller, A. B., Souza, J. P. i Zhang, J. (2021). Trends and projections of caesarean section rates: global and regional estimates. *BMJ Global Health*, 6(6), e005671. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-005671>
- Betts, K. S., Williams, G. M., Najman, J. M. i Alati, R. (2015). The relationship between maternal depressive, anxious, and stress symptoms during pregnancy and adult offspring behavioral and emotional problems. *Depression and Anxiety*, 32(2), 82–90. <https://doi.org/10.1002/da.22272>
- Biaggi, A., Conroy, S., Pawlby, S. i Pariante, C. M. (2016). Identifying the women at risk of antenatal anxiety and depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 191, 62–77. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.11.014>
- Binder, E.B., Newport, D.J. i Zach, E.B. (2010). A serotonin transporter gene polymorphism predicts peripartum depressive symptoms 151rend at-risk psychiatric cohort. *Journal of Psychiatric Research*, 44(10), 640-646. <https://10.1016/j.jpsychires.2009.12.001>
- Blažević, S., Horvatiček, M., Kesić, M., Zill, P., Hranilović, D., Ivanišević, M., Desoye, G. i Štefulj, J. (2017). Epigenetic adaptation of the placental serotonin transporter gene (SLC6A4) to gestational diabetes mellitus. *PloS one*, 12(6), e0179934. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179934>
- Bloch, M., Schmidt, P. J., Danaceau, M., Murphy, J., Nieman, L. i Rubinow, D. R. (2000). Effects of gonadal 151rend sin151t women with a history of postpartum depression. *The American Journal of Psychiatry*, 157(6), 924–930. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.6.924>

- Boulesteix, A. L., Stierle, V. i Hapfelmeier, A. (2015). Publication Bias in Methodological Computational Research. *Cancer Informatics*, 14(Suppl 5), 11–19. <https://doi.org/10.4137/CIN.S30747>
- Braun, S. E., Lapato, D., Brown, R. E., Lancaster, E., York, T. P., Amstadter, A. B., i Kinser, P. A. (2019). DNA methylation studies of depression with onset in the peripartum: A critical systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 102, 106–122. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.04.005>
- Bremshey, S., Groß, J., Renken, K. i Masseck, O. A. (2024). The role of serotonin in depression-A historical roundup and future directions. *Journal of Neurochemistry*, 10.1111/jnc.16097. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/jnc.16097>
- Brown, J. V. E., Wilson, C. A., Ayre, K., Robertson, L., South, E., Molyneaux, E., Trevillion, K., Howard, L. M. i Khalifeh, H. (2021). Antidepressant treatment for postnatal depression. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2(2), CD013560. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013560.pub2>
- Brummelte, S., Mc Glanaghy, E., Bonnin, A. i Oberlander, T. F. (2017). Developmental changes in serotonin signaling: Implications for early brain function, behavior and adaptation. *Neuroscience*, 342, 212–231. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.02.037>
- Buist, A. E., Barnett, B. E., Milgrom, J., Pope, S., Condon, J. T., Ellwood, D. A., Boyce, P. M., Austin, M. P. i Hayes, B. A. (2002). To screen or not to screen - that is the question in perinatal depression. *The Medical Journal of Australia*, 177(S7), S101–S105. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2002.tb04866.x>
- Cao, S. i Wei, L. (2020). Predictive value of serum CRH/5-HT ratio for postpartum depression. *International Journal of Gynecology & Obstetric*, 151 (3), 1–5. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13351>
- Cao, S., Jones, M., Tooth, L. i Mishra, G. D. (2020). History of premenstrual syndrome and development of postpartum depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, 121, 82–90. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.11.010>
- Capron, L. E., Glover, V., Pearson, R. M., Evans, J., O'Connor, T. G., Stein, A., Murphy, S. E. i Ramchandani, P. G. (2015). Associations of maternal and paternal antenatal mood with offspring anxiety disorder at age 18 years. *Journal of Affective Disorders*, 187, 20–26. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.08.012>
- Casanova Dias, M., Sönmez Güngör, E., Naughton, S., Ryland, H., Gargot, T., Pinto da Costa, M., Kanellopoulos, A., Baessler, F. i De Picker, L. (2022). Psychiatric training in perinatal mental health across Europe. *Archives of Women's Mental Health*, 25(2), 501–506. <https://doi.org/10.1007/s00737-022-01216-w>
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A. i Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression:

- moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science (New York, N.Y.)*, 301(5631), 386–389. <https://doi.org/10.1126/science.1083968>
- Cattane, N., Räikkönen, K., Anniverno, R., Mencacci, C., Riva, M. A., Pariante, C. M. i Cattaneo, A. (2021). Depression, obesity and their comorbidity during pregnancy: effects on the offspring's mental and physical health. *Molecular Psychiatry*, 26(2), 462–481. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0813-6>
- Cepeda, M. S., Kern, D. M. i Nicholson, S. (2019). Treatment resistant depression in women with peripartum depression. *BMC Pregnancy Childbirth* 19, 323. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2462-9>
- Chandra, J. H., Kurniawan, C. i Puspitasari, I. M. (2024). Genetic Markers Associated with Postpartum Depression: A Review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 20, 281–293. <https://doi.org/10.2147/NDT.S434165>
- Chandra, P. S., i Nanjundaswamy, M. H. (2020). Pregnancy specific anxiety: an under-recognized problem. *World psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 19(3), 336–337. <https://doi.org/10.1002/wps.20781>
- Charney, D. S. I Manji, H. K. (2004). Life stress, genes, and depression: multiple pathways lead to increased risk and new opportunities for intervention. *Science's STKE : signal Transduction Knowledge Environment*, 2004(225), re5. <https://doi.org/10.1126/stke.2252004re5>
- Chechko, N., Losse, E., Frodl, T. i Nehls, S. (2023). Baby blues, premenstrual syndrome and postpartum affective disorders: intersection of risk factors and reciprocal influences. *BJPpsych open*, 10(1), e3. <https://doi.org/10.1192/bjo.2023.612>
- Cheng, C. Y., Chou, Y. H., Chang, C. H. i Liou, S. R. (2021). Trends of Perinatal Stress, Anxiety, and Depression and Their Prediction on Postpartum Depression. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(17), 9307. <https://doi.org/10.3390/ijerph18179307>
- Cho, H., Lee, K., Choi, E., Cho, H. N., Park, B., Suh, M., Rhee, Y. i Choi, K. S. (2022). Association between social support and postpartum depression. *Scientific Reports*, 12(1), 3128. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07248-7>
- Choy, J. S., Wei, S., Lee, J. Y., Tan, S., Chu, S. i Lee, T. H. (2010). DNA methylation increases nucleosome compaction and rigidity. *Journal of the American Chemical Society*, 132(6), 1782–1783. <https://doi.org/10.1021/ja910264z>
- Chrzan-Dętkoś, M. i Walczak-Kozłowska, T. (2022). Postpartum depression crisis since the second lockdown and 'screening paradox': many women identified, very few treated. *BMC Public Health*, 22(1), 2387. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-14705-5>
- Cleare, A. J. (1997). Reduced whole blood serotonin in major depression. *Depression and Anxiety*, 5(2), 108–111. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1520-6394\(1997\)5:2<108::aid-da8>3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/(sici)1520-6394(1997)5:2<108::aid-da8>3.0.co;2-b)

- Coates, A. O., Schaefer, C. A. i Alexander, J. L. (2004). Detection of Postpartum Depression and Anxiety in a Large Health Plan. *The Journal of Behavioral Health Services & Research*, 31(2), 117–133. <https://doi.org/10.1097/00075484-200404000-00001>
- Comasco, E., Sylvén, S. M., Papadopoulos, F. C., Oreland, L., Sundström-Poromaa, I., & Skalkidou, A. (2011a). Postpartum depressive symptoms and the BDNF Val66Met functional polymorphism: effect of season of delivery. *Archives of Women's Mental Health*, 14(6), 453–463. <https://doi.org/10.1007/s00737-011-0239-x>
- Comasco, E., Sylvén, S. M., Papadopoulos, F. C., Sundström-Poromaa, I., Oreland, L., & Skalkidou, A. (2011b). Postpartum depression symptoms: a case-control study on monoaminergic functional polymorphisms and environmental stressors. *Psychiatric Genetics*, 21(1), 19–28. <https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e328341a3c1>
- Coppen, A. (1967). The Biochemistry of Affective Disorders. *The British Journal of Psychiatry*, 113(504), 1237–1264. <https://doi.org/10.1192/bjp.113.504.1237>
- Costas, J., Gratacòs, M., Escaramís, G., Martín-Santos, R., de Diego, Y., Baca-García, E., Canellas, F., Estivill, X., Guillamat, R., Guitart, M., Gutiérrez-Zotes, A., García-Esteve, L., Mayoral, F., Moltó, M. D., Phillips, C., Roca, M., Carracedo, A., Vilella, E. i Sanjuán, J. (2010). Association study of 44 candidate genes with depressive and anxiety symptoms in post-partum women. *Journal of Psychiatric Research*, 44(11), 717–724. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.12.012>
- Couto, T. C., Brancaglioni, M. Y., Alvim-Soares, A., Moreira, L., Garcia, F. D., Nicolato, R., Aguiar, R. A., Leite, H. V. i Corrêa, H. (2015). Postpartum depression: A systematic review of the genetics involved. *World Journal of Psychiatry*, 5(1), 103–111. <https://doi.org/10.5498/wjp.v5.i1.103>
- Cowen, P. J. i Browning, M. (2015). What has serotonin to do with depression?. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 14(2), 158–160. <https://doi.org/10.1002/wps.20229>
- Cox, E. Q., Sowa, N. A., Meltzer-Brody, S. E. i Gaynes, B. N. (2016). The Perinatal Depression Treatment Cascade: Baby Steps Toward Improving Outcomes. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 77(9), 1189–1200. <https://doi.org/10.4088/JCP.15r10174>
- Cox, J.L., Holden, J.M. i Sagovsky, R. (1987). Detection of postnatal depression: development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression scale. *British Journal of Psychiatry*, 150, 782–6. <https://doi.org/10.1192/bjp.150.6.782>
- Culej, J., Nikolac Gabaj, N., Štefanović, M. i Karlović, D. (2020). Prediction of schizophrenia using MAOA-uVNTR polymorphism: A case-control study. *Indian Journal of Psychiatry*, 62(1), 80–86. [https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry\\_54\\_19](https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_54_19)
- Curran, R. i Alderdice, F. (2016). Challenges to biopsychosocial approaches in reproductive and infant psychology. *Journal of Reproductive and Infant Psychology*, 34(2), 107–109. <https://doi.org/10.1080/02646838.2016.1149346>



- Czarny, P., Białek, K., Ziółkowska, S., Strycharz, J., Barszczewska, G. i Sliwinski, T. (2021). The Importance of Epigenetics in Diagnostics and Treatment of Major Depressive Disorder. *Journal of Personalized Medicine*, 11(3), 167. <https://doi.org/10.3390/jpm11030167>
- Da Costa, D., Larouche, J., Dritsa, M. i Brender, W. (2000). Psychosocial correlates of prepartum and postpartum depressed mood. *Journal of Affective Disorders*, 59(1), 31–40. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(99\)00128-7](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(99)00128-7)
- Da Prada, M. i Picotti, G. B. (1979). Content and subcellular localization of catecholamines and 5-hydroxytryptamine in human and animal blood platelets: monoamine distribution between platelets and plasma. *British Journal of Pharmacology*, 65(4), 653–662. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1979.tb07878.x>
- Dadi, A. F., Miller, E. R., Bisetegn, T. A. i Mwanri, L. (2020). Global burden of antenatal depression and its association with adverse birth outcomes: an umbrella review. *BMC Public Health*, 20(1), 173. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-8293-9>
- De Neve J. E. (2011). Functional polymorphism (5-HTTLPR) in the serotonin transporter gene is associated with subjective well-being: evidence from a US nationally representative sample. *Journal of Human Genetics*, 56(6), 456–459. <https://doi.org/10.1038/jhg.2011.39>
- Deif, R. i Salama, M. (2021). Depression From a Precision Mental Health Perspective: Utilizing Personalized Conceptualizations to Guide Personalized Treatments. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 650318. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.650318>
- Dejong, K., Olyaei, A. i Lo, J. O. (2019). Alcohol Use in Pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*, 62(1), 142–155. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000414>
- Deligiannidis, K. M., Meltzer-Brody, S., Maximos, B., Peeper, E. Q., Freeman, M., Lasser, R., Bullock, A., Kotecha, M., Li, S., Forrestal, F., Rana, N., Garcia, M., Leclair, B. i Doherty, J. (2023). Zuranolone for the Treatment of Postpartum Depression. *The American Journal of Psychiatry*, 180(9), 668–675. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20220785>
- Delli Colli, C., Borgi, M., Poggini, S., Chiarotti, F., Cirulli, F., Penninx, B. W. J. H., Benedetti, F., Vai, B. i Branchi, I. (2022). Time moderates the interplay between 5-HTTLPR and stress on depression risk: gene x environment interaction as a dynamic process. *Translational Psychiatry*, 12(1), 274. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02035-4>
- Devlin, A. M., Brain, U., Austin, J. i Oberlander, T. F. (2010). Prenatal exposure to maternal depressed mood and the MTHFR C677T variant affect SLC6A4 methylation in infants at birth. *PloS One*, 5(8), e12201. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012201>
- Ding, Y. i Dai, J. (2019). Advance in Stress for Depressive Disorder. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1180, 147–178. [https://doi.org/10.1007/978-981-32-9271-0\\_8](https://doi.org/10.1007/978-981-32-9271-0_8)
- DiPietro, J. A., Costigan, K. A. i Sipsma, H. L. (2008). Continuity in self-report measures of maternal anxiety, stress, and depressive symptoms from pregnancy through two years

- postpartum. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology*, 29(2), 115–124. <https://doi.org/10.1080/01674820701701546>
- Doornbos, B., Dijck-Brouwer, D. A., Kema, I. P., Tanke, M. A., van Goor, S. A., Muskiet, F. A. i Korf, J. (2009). The development of peripartum depressive symptoms is associated with gene polymorphisms of MAOA, 5-HTT and COMT. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 33(7), 1250–1254. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.07.013>
- Duan, K. M., Ma, J. H., Wang, S. Y., Huang, Z., Zhou, Y. i Yu, H. (2018). The role of tryptophan metabolism in postpartum depression. *Metabolic brain disease*, 33(3), 647–660. <https://doi.org/10.1007/s11011-017-0178-y>
- Dunkel Schetter, C. i Tanner, L. (2012). Anxiety, depression and 156rend sin pregnancy: implications for mothers, children, research, and practice. *Current Opinion in Psychiatry*, 25(2), 141–148. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3283503680>
- Edinoff, A. N., Odisho, A. S., Lewis, K., Kaskas, A., Hunt, G., Cornett, E. M., Kaye, A. D., Kaye, A., Morgan, J., Barrilleaux, P. S., Lewis, D., Viswanath, O. i Urits, I. (2021). Brexanolone, a GABAA Modulator, in the Treatment of Postpartum Depression in Adults: A Comprehensive Review. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 699740. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.699740>
- Egan, A. M., Dunne, F. P., Lydon, K., Conneely, S., Sarma, K. i McGuire, B. E. (2017). Diabetes in pregnancy: worse medical outcomes in type 1 diabetes but worse psychological outcomes in gestational diabetes. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*, 110(11), 721–727. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcx106>
- Elhwuegi, A. S. (2004). Central monoamines and their role in major depression. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 28(3), 435–451. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2003.11.018>
- Elwood, J., Murray, E., Bell, A., Sinclair, M., Kernohan, W. G. i Stockdale, J. (2019). A systematic review investigating if genetic or epigenetic markers are associated with postnatal depression. *Journal of Affective Disorders*, 253, 51–62. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.059>
- Engel, G. L. (1977). The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. *Science*, 196(4286), 129–136. <https://doi.org/10.1126/science.847460>
- English, S., Steele, A., Williams, A., Blacklay, J., Sorinola, O., Wernisch, L. i Grammatopoulos, D. K. (2018). Modelling of psychosocial and lifestyle predictors of peripartum depressive symptoms associated with distinct risk trajectories: a prospective cohort study. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30874-z>
- Epperson, C. N., Haga, K., Mason, G. F., Sellers, E., Gueorguieva, R., Zhang, W., ... i Krystal, J. H. (2002). Cortical  $\gamma$ -aminobutyric acid levels across the menstrual cycle in healthy women and those with premenstrual dysphoric disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Archives of General Psychiatry*, 59(9), 851–858.

- Escribè-Agüir, V., Gonzalez-Galarzo, M. C., Barona-Vilar, C. i Artazcoz, L. (2008). Factors related to depression during pregnancy: are there gender differences?. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 62(5), 410–414. <https://doi.org/10.1136/jech.2007.063016>
- Evans, J., Heron, J., Francomb, H., Oke, S. i Golding, J. (2001). Cohort study of depressed mood during pregnancy and after childbirth. *British Medical Journal*, 323, 257-260.
- Faisal-Cury, A., Tabb, K. M., Zibold, C. i Matijasevich, A. (2021). The impact of postpartum depression and bonding impairment on child development at 12 to 15 months after delivery. *Journal of Affective Disorders Reports*, 4, Article 100125. <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2021.100125>
- Falah-Hassani, K., Shiri, R., Vigod, S. i Dennis, C. L. (2015). Prevalence of postpartum depression among immigrant women: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, 70, 67–82. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.08.010>
- Fang, Y. (2018). *Depressive disorders: mechanisms, measurement and management*. Springer
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A. G. i Buchner, A. (2007). G\*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39(2), 175–191. <https://doi.org/10.3758/bf03193146>
- Fawcett, E. J., Fairbrother, N., Cox, M. L., White, I. R., i Fawcett, J. M. (2019). The Prevalence of Anxiety Disorders During Pregnancy and the Postpartum Period: A Multivariate Bayesian Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 80(4), 18r12527. <https://doi.org/10.4088/JCP.18r12527>
- Feehley, T., O'Donnell, C. W., Mendlein, J., Karande, M. i McCauley, T. (2023). Drugging the epigenome in the age of precision medicine. *Clinical Epigenetics*, 15(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s13148-022-01419-z>
- Fekadu Dadi, A. F., Miller, E. R. i Mwanri, L. (2020). Postnatal depression and its association with adverse infant health outcomes in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 20, 416. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03092-7>
- Fernandes, B. S., Williams, L. M., Steiner, J., Leboyer, M., Carvalho, A. F. i Berk, M. (2017). The new field of 'precision psychiatry'. *BMC Medicine*, 15(1), 80. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0849-x>
- Field, A. (2009). *Discovering statistics using SPSS*. Sage publications.
- Figueiredo, F. P., Parada, A. P., de Araujo, L. F., Silva, W. A., Jr. I Del-Ben, C. M. (2015). The Influence of genetic factors on peripartum depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 172, 265–273. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.016>
- Fish-Williamson, A. i Hahn-Holbrook, J. (2023). Nutritional factors and cross-national postpartum depression prevalence: an updated meta-analysis and meta-regression of 412

- studies from 46 countries. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1193490. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1193490>
- Fonseca, A., Gorayeb, R. i Canavarro, M. C. (2015). Women's help-seeking behaviours for depressive symptoms during the perinatal period: Socio-demographic and clinical correlates and perceived barriers to seeking professional help. *Midwifery*, 31(12), 1177–1185. <https://doi.org/10.1016/j.midw.2015.09.002>
- Ford, E., Shakespeare, J., Elias, F. i Ayers, S. (2017). Recognition and management of perinatal depression and anxiety by general practitioners: a systematic review. *Family Practice*, 34(1), 11–19. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmw101>
- Frieder, A., Fersh, M., Hainline, R. i Deligiannidis, K. M. (2019). Pharmacotherapy of Postpartum Depression: Current Approaches and Novel Drug Development. *CNS drugs*, 33(3), 265–282. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00605-7>
- Gall, V., Kosec, V., Vranes, H. S., Jukić, M., Filipović-Djaković, I. i Vuković, A. (2011). Platelet serotonin concentration at term pregnancy and after birth: physiologic values for Croatian population. *Collegium Antropologicum*, 35(3), 715–718.
- Gao, K., Mu, C. L., Farzi, A. i Zhu, W. Y. (2020). Tryptophan Metabolism: A Link Between the Gut Microbiota and Brain. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 11(3), 709–723. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz127>
- Gao, Y., Tang, X., Deng, R., Liu, J. i Zhong, X. (2023). Latent Trajectories and Risk Factors of Prenatal Stress, Anxiety, and Depression in Southwestern China-A Longitudinal Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(5), 3818. <https://doi.org/10.3390/ijerph20053818>
- Gastaldon, C., Solmi, M., Correll, C. U., Barbu, C. i Schoretsanitis, G. (2022). Risk factors of postpartum depression and depressive symptoms: umbrella review of current evidence from systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *The British Journal of Psychiatry: the Journal of Mental Science*, 221(4), 591–602. <https://doi.org/10.1192/bjp.2021.222>
- Gaynes, B. N., Gavin, N., Meltzer-Brody, S., Lohr, K. N., Swinson, T., Gartlehner, G., Brody, S. i Miller, W. C. (2005). Perinatal depression: prevalence, screening accuracy, and screening outcomes. *Evidence report/technology assessment (Summary)*, (119), 1–8. <https://doi.org/10.1037/e439372005-001>
- Geier, M. L., Hills, N., Gonzales, M., Tum, K. i Finley, P. R. (2015). Detection and treatment rates for perinatal depression in a state Medicaid population. *CNS Spectrums*, 20(1), 11–19. <https://doi.org/10.1017/S1092852914000510>
- Ghaedrahmati, M., Kazemi, A., Kheirabadi, G., Ebrahimi, A. i Bahrami, M. (2017). Postpartum depression risk factors: A narrative review. *Journal of Education and Health Promotion*, 6, 60. [https://doi.org/10.4103/jehp.jehp\\_9\\_16](https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_9_16)

- Glynn, L. M., Davis, E. P. i Sandman, C. A. (2013). New insights into the role of perinatal HPA-axis dysregulation in postpartum depression. *Neuropeptides*, 47(6), 363–370. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2013.10.007>
- Goldman, N., Gleib, D. A., Lin, Y. H. i Weinstein, M. (2010). The serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR): allelic variation and links with depressive symptoms. *Depression and Anxiety*, 27(3), 260–269. <https://doi.org/10.1002/da.20660>
- Gonda, X., Fountoulakis, K. N., Harro, J., Pompili, M., Akiskal, H. S., Bagdy, G. i Rihmer, Z. (2011). The possible contributory role of the S allele of 5-HTTLPR in the emergence of suicidality. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 25(7), 857–866. <https://doi.org/10.1177/0269881110376693>
- Goodman J. H. (2008). Influences of maternal postpartum depression on fathers and on father-infant interaction. *Infant Mental Health Journal*, 29(6), 624–643. <https://doi.org/10.1002/imhj.20199>
- Goodman J. H. (2009). Women's attitudes, preferences, and perceived barriers to treatment for perinatal depression. *Birth (Berkeley, California)*, 36(1), 60–69. <https://doi.org/10.1111/j.1523-536X.2008.00296.x>
- Goodman, J. H. i Tyer-Viola, L. (2010). Detection, treatment, and referral of perinatal depression and anxiety by obstetrical providers. *Journal of Women's Health (2002)*, 19(3), 477–490. <https://doi.org/10.1089/jwh.2008.1352>
- Goyal, D., Gay, C. i Lee, K. A. (2010). How much does low socioeconomic status increase the risk of prenatal and postpartum depressive symptoms in first-time mothers?. *Women's health issues : official publication of the Jacobs Institute of Women's Health*, 20(2), 96–104. <https://doi.org/10.1016/j.whi.2009.11.003>
- Graham, C. i Ciciurkaite, G. (2023). Subjective Social Status as a Predictor of Physical and Mental Health among Early Midlife Adults in the United States: Appraising the Role of Gender. *Society and Mental Health*, 0(0). <https://doi.org/10.1177/21568693231213094>
- Grigoriadis, S., Wilton, A. S., Kurdyak, P. A., Rhodes, A. E., VonderPorten, E. H., Levitt, A., Cheung, A. i Vigod, S. N. (2017). Perinatal suicide in Ontario, Canada: a 15-year population-based study. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 189(34), E1085–E1092. <https://doi.org/10.1503/cmaj.170088>
- Guintivano, J., Byrne, E. M., Kiewa, J., Yao, S., Bauer, A. E., Aberg, K. A., Adams, M. J., Campbell, A., Campbell, M. L., Choi, K. W., Corfield, E. C., Havdahl, A., Hucks, D., Koen, N., Lu, Y., Mægbaek, M. L., Mullaert, J., Peterson, R. E., Raffield, L. M., Sallis, H. M., ... Sullivan, P. (2023). Meta-Analyses of Genome-Wide Association Studies for Postpartum Depression. *The American Journal of Psychiatry*, 180(12), 884–895. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20230053>

- Guintivano, J., Manuck, T. i Meltzer-Brody, S. (2018). Predictors of Postpartum Depression: A Comprehensive Review of the Last Decade of Evidence. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 61(3), 591–603. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000368>
- Hahn, L., Eickhoff, S. B., Habel, U., Stickeler, E., Schnakenberg, P., Goecke, T. W., Stickel, S., Franz, M., Dukart, J. i Chechko, N. (2021). Early identification of postpartum depression using demographic, clinical, and digital phenotyping. *Translational Psychiatry*, 11(1), 121. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01245-6>
- Hahn-Holbrook J., Cornwell-Hinrichs T. i Anaya I. (2018). Economic and Health Predictors of National Postpartum Depression Prevalence: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-Regression of 291 Studies from 56 Countries. *Frontiers in Psychiatry*, 8. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00248>
- Halbreich, U. (2005). Postpartum disorders: multiple interacting underlying mechanisms and risk factors. *Journal of Affective Disorders*, 88(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2005.05.002>
- Halbreich, U. i Karkun, S. (2006). Cross-cultural and social diversity of prevalence of postpartum depression and depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders*, 91(2-3), 97–111. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2005.12.051>
- Hansotte, L., Nguyen, N., Roskam, I., Stinglhamber, F. i Mikolajczak, M. (2021). Are all burned out parents neglectful and violent? A latent profile analysis. *Journal of Child and Family Studies*, 30(1), 158–168. <https://doi.org/10.1007/s10826-020-01850-x>
- Hantsoo, L., Jagodnik, K. M., Novick, A. M., Baweja, R., di Scalea, T. L., Ozerdem, A., McGlade, E. C., Simeonova, D. I., Dekel, S., Kornfield, S. L., Nazareth, M. i Weiss, S. J. (2023). The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in depression across the female reproductive lifecycle: current knowledge and future directions. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1295261. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1295261>
- Hantsoo, L., Ward-O'Brien, D., Czarkowski, K. A., Gueorguieva, R., Price, L. H. i Epperson, C. N. (2014). A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of sertraline for postpartum depression. *Psychopharmacology*, 231(5), 939–948. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3316-1>
- Havelka, M., Lučanin, J. D. i Lučanin, D. (2009). Biopsychosocial model-the integrated approach to health and disease. *Collegium Antropologicum*, 33(1), 303–310.
- Hayes, A. F. (2022). *Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: A regression-based approach (3rd edition)*. The Guilford Press.
- Hayes, A. F. i Coutts, J. J. (2020). Use Omega Rather than Cronbach's Alpha for Estimating Reliability. But... *Communication Methods and Measures*, 14(1), 1–24. <https://doi.org/10.1080/19312458.2020.1718629>

- Hendrick, V., Altshuler, L., Strouse, T. i Grosser, S. (2000). Postpartum and nonpostpartum depression: differences in presentation and response to pharmacologic treatment. *Depression and Anxiety*, *11*(2), 66–72.
- Hoertel, N., López, S., Peyre, H., Wall, M. M., González-Pinto, A., Limosin, F. i Blanco, C. (2015). Are symptom features of depression during pregnancy, the postpartum period and outside the peripartum period distinct? Results from a nationally representative sample using item response theory (IRT). *Depression and Anxiety*, *32*(2), 129–140. <https://doi.org/10.1002/da.22334>
- Holmes, T. H. i Rahe, R. H. (1967). The social readjustment rating scale. *Journal of Psychosomatic Research*, *11*(2), 213–218.
- Horvatiček, M., Perić, M. Bečeheli, I., Klasić, M., Žutić, M., Kesić, M., Desoye, G., Nakić Radoš, S., Ivanišević, M., Hranilović, D. i Štefulj, J. (2022). Maternal Metabolic State and Fetal Bord and Genotype Modulate Methylation of the Serotonin Receptor Type 2A Gene (HTR2A) in the Human Placenta. *Biomedicines*, *10*, 467. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020467>
- Howard, L. M. i Khalifeh, H. (2020). Perinatal mental health: a review of progress and challenges. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, *19*(3), 313–327. <https://doi.org/10.1002/wps.20769>
- Howard, L. M., Piot, P. i Stein, A. (2014). No health without perinatal mental health. *Lancet*, *384*(9956), 1723–1724. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62040-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62040-7)
- Hranilović, D., Štefulj, J., Furac, I., Kubat, M., Baliija, M. i Jernej, B. (2003). Serotonin transporter gene promoter (5-HTTLPR) and intron 2 (VNTR) polymorphisms in Croatian suicide victims. *Biological Psychiatry*, *54*(9), 884–889. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(03\)00179-3](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00179-3)
- Hu, J., Zhou, B., Li, Y., Deng, Y., He, Q., Ye, J. i Ning, Y. (2019). The interaction between estradiol change and the serotonin transporter gene (5-HTTLPR) polymorphism is associated with postpartum depressive symptoms. *Psychiatric Genetics*, *29*(4), 97–102. <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000222>
- Hu, X. Z., Lipsky, R. H., Zhu, G., Akhtar, L. A., Taubman, J., Greenberg, B. D., Xu, K., Arnold, P. D., Richter, M. A., Kennedy, J. L., Murphy, D. L. i Goldman, D. (2006). Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Human Genetics*, *78*(5), 815–826. <https://doi.org/10.1086/503850>
- Huang, X., Yin, H., Wan, X. X., Fu, B., Tang, B. i Lei, J. (2022). Maternal plasma serotonin level not suitable as postpartum depression diagnostic biomarker: Results from a prospective cohort study. *Journal of Affective Disorders*, *298*(Pt A), 284–291. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.11.001>

- Hudek-Knežević, J., Krapić, N. i Kardum, I. (2006). Burnout in dispositional context: The role of personality traits, social support and coping styles. *Review of Psychology*, 13(2), 65–73.
- Husain, N., Cruickshank, K., Husain, M., Khan, S., Tomenson, B. i Rahman, A. (2012). Social stress and depression during pregnancy and in the postnatal period in British Pakistani mothers: a cohort study. *Journal of Affective Disorders*, 140(3), 268–276. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.02.009>
- Hutchens, B. F. i Kearney, J. (2020). Risk Factors for Postpartum Depression: An Umbrella Review. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 65(1), 96–108. <https://doi.org/10.1111/jmwh.13067>
- Hyman, I. i Dussault, G. (2000). Negative consequences of acculturation on health behaviour, social support and stress among pregnant Southeast Asian immigrant women in Montreal: an exploratory study. *Canadian Journal of Public Health = Revue canadienne de sante publique*, 91(5), 357–360. <https://doi.org/10.1007/BF03404807>
- Iliadis, S. I., Comasco, E., Sylvén, S., Hellgren, C., Sundström Poromaa, I. i Skalkidou, A. (2015). Prenatal and Postpartum Evening Salivary Cortisol Levels in Association with Peripartum Depressive Symptoms. *PloS One*, 10(8), e0135471. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135471>
- Inbar-Feigenberg, M., Choufani, S., Butcher, D. T., Roifman, M. i Weksberg, R. (2013). Basic concepts of epigenetics. *Fertility and Sterility*, 99(3), 607–615. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.01.117>
- International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger, B. E., Gabbe, S. G., Persson, B., Buchanan, T. A., Catalano, P. A., Damm, P., Dyer, A. R., Leiva, A. d, Hod, M., Kitzmiller, J. L., Lowe, L. P., McIntyre, H. D., Oats, J. J., Omori, Y. i Schmidt, M. I. (2010). International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*, 33(3), 676–682. <https://doi.org/10.2337/dc09-1848>
- Iyengar, U., Jaiprakash, B., Haitsuka, H. i Kim, S. (2021). One Year Into the Pandemic: A Systematic Review of Perinatal Mental Health Outcomes During COVID-19. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 674194. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.674194>
- Jacobs, B. L., i Azmitia, E. C. (1992). Structure and function of the brain serotonin system. *Physiological Reviews*, 72(1), 165–229. <https://doi.org/10.1152/physrev.1992.72.1.165>
- Jacobsen, J. P. R. (2023). Serotonin and depression-an alternative interpretation of the bond in Moncrieff et al. *Molecular Psychiatry*, 28(8), 3158–3159. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02090-3>
- Jager, J., Putnick, D. L. i Bornstein, M. H. (2017). More than Just Convenient: The Scientific Merits of Homogeneous Convenience Samples. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 82(2), 13–30. <https://doi.org/10.1111/mono.12296>



- Jahan, N., Went, T. R., Sultan, W., Sapkota, A., Khurshid, H., Qureshi, I. A. i Alfonso, M. (2021). Untreated Depression During Pregnancy and Its Effect on Pregnancy Outcomes: A Systematic Review. *Cureus*, 13(8), e17251. <https://doi.org/10.7759/cureus.17251>
- Jauhar, S., Arnone, D., Baldwin, D. S., Bloomfield, M., Browning, M., Cleare, A. J., Corlett, P., Deakin, J. F. W., Erritzoe, D., Fu, C., Fusar-Poli, P., Goodwin, G. M., Hayes, J., Howard, R., Howes, O. D., Juruena, M. F., Lam, R. W., Lawrie, S. M., McAllister-Williams, H., ... Cowen, P. J. (2023). A leaky umbrella has little value: Evidence clearly indicates the serotonin system is implicated in depression. *Molecular Psychiatry*, 28, 3149–3152. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02095-y>
- Jones, A. (2022). Postpartum Help-Seeking: The Role of Stigma and Mental Health Literacy. *Maternal and Child Health Journal*, 26(5), 1030–1037. <https://doi.org/10.1007/s10995-022-03399-1>
- Kader, F. i Ghai, M. (2017). DNA methylation-based variation between human populations. *Molecular genetics and genomics : MGG*, 292(1), 5–35. <https://doi.org/10.1007/s00438-016-1264-2>
- Kang, H. (2013). The prevention and handling of the missing bord. *Korean Journal of Anesthesiology*, 64(5), 402–406. <https://doi.org/10.4097/kjae.2013.64.5.402>
- Karg, K., Burmeister, M., Shedden, K. i Sen, S. (2011). The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Archives of General Psychiatry*, 68(5), 444–454. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.189>
- Karlović, D. i Serreti, A. (2013). Serotonin transporter gene (5-HTTLPR) polymorphism and efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors—do we have sufficient evidence for clinical practice. *Acta Clinica Croatica*, 52(3), 353–362.
- Kendler, K. S., Kuhn, J. W., Vittum, J., Prescott, C. A. i Riley, B. (2005). The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication. *Archives of General Psychiatry*, 62(5), 529–535. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.5.529>
- Bull, E., Al-Janabi, S. i Gittens, C. B. (2022). Are women with traits of perfectionism more likely to develop perinatal depression? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 296, 67–78. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.09.028>
- Khabour, O., Amarneh, B., Bani Hani, E. i Lataifeh, I. (2013). Associations Between Variations in TPH1 , TPH2 and SLC6A4 Genes and Postpartum Depression: A Study in the Jordanian Population. *Balkan Journal of Medical Genetics : BJMG*, 16(1), 41–48. <https://doi.org/10.2478/bjmg-2013-0016>
- Khalesi, Z. B. i Bokaie, M. (2018). The association between pregnancy-specific anxiety and preterm birth: a cohort study. *African Health Sciences*, 18(3), 569–575. <https://doi.org/10.4314/ahs.v18i3.14>

- Kim, J. H., Kim, J. Y., Lee, S., Lee, S., Stubbs, B., Koyanagi, A., Dragioti, E., Jacob, L., Carvalho, A. F., Radua, J., Thompson, T., Smith, L., Oh, H., Yang, L., Fornaro, M., Stickley, A., de Pablo, G. S., Tizaoui, K., Yon, D. K., Lee, S. W., ... Fusar-Poli, P. (2022). Environmental risk factors, protective factors, and biomarkers for postpartum depressive symptoms: an umbrella review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *140*, 104761. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104761>
- Kimmel, M., Clive, M., Gispén, F., Guintivano, J., Brown, T., Cox, O., Beckmann, M. W., Kornhuber, J., Fasching, P. A., Osborne, L. M., Binder, E., Payne, J. L. i Kaminsky, Z. (2016). Oxytocin receptor DNA methylation in postpartum depression. *Psychoneuroendocrinology*, *69*, 150–160. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.04.008>
- King, J. D., Crowley, G., El-Maraghy, M., Davis, W., Jauhari, A. i Wilson-Jones, C. (2024). Perinatal mental health in medical school curricula: a national scoping survey of British universities and student psychiatry societies. *BJPsych Bulletin*, *48*(1), 51–56. doi:10.1192/bjb.2022.91
- King, L., Robins, S., Chen, G., Yerko, V., Zhou, Y., Nagy, C., Feeley, N., Gold, I., Hayton, B., Turecki, G. i Zerkowicz, P. (2017). Perinatal depression and DNA methylation of oxytocin-related genes: a study of mothers and their children. *Hormones and Behavior*, *96*, 84–94. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2017.09.006>
- Kline, R. B. (2011). *Methodology in the Social Sciences. Principles and practice of structural equation modeling (3rd ed.)*. Guilford Press.
- Kluwer, E.S. i Johnson, M.D. (2007). Conflict frequency and relationship quality across the transition to parenthood. *Journal of Marriage and Family*, *69*(5), 1089-1106. <https://doi.org/10.1111/j.1741-3737.2007.00434.x>
- Kocijan Lovko, S. (2015). *Povezanost aleksitimije i osobina temperamentna s polimorfizmom gena za serotoninški transporter*. [Doktorska disertacija]. Stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu.
- Koirala, P. i Chumchit, M. (2020). Depression and Domestic Violence Experiences Among Asian Women: A Systematic Review. *International Journal of Women's Health*, *12*, 21–33. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S235864>
- Konjevod, M., Gredicak, M., Vuic, B., Tudor, L., Nikolac Perkovic, M., Milos, T., Svob Strac, D., Pivac, N. i Nedic Erjavec, G. (2023). Overview of metabolomic aspects in postpartum depression. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *127*, 110836. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2023.110836>
- Kovačić, Z. (2010). *Polimorfna regija vezana za gen serotoninškog transportera u bolesnika s posttraumatskim stresnim poremećajem*. [Doktorska disertacija]. Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu.

- Kuljanac, A., Brekalo, M., and Radoš, S. N. (2023). Perfectionism, Intolerance of Uncertainty, and Fear of Childbirth in Pregnant and Non-pregnant Women. *Clínica y Salud*, 34(2), 65–70. <https://doi.org/10.5093/clysa2023a17>
- Kunugi, H., Hattori, M., Kato, T., Tatsumi, M., Sakai, T., Sasaki, T., Hirose, T. i Nanko, S. (1997). Serotonin transporter gene polymorphisms: ethnic difference and possible association with bipolar affective disorder. *Molecular Psychiatry*, 2(6), 457–462. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000334>
- Lancaster, C. A., Gold, K. J., Flynn, H. A., Yoo, H., Marcus, S. M. i Davis, M. M. (2010). Risk factors for depressive symptoms during pregnancy: a systematic review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 202(1), 5–14. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.09.007>
- Lander, E. S., Linton, L. M., Birren, B., Nusbaum, C., Zody, M. C., Baldwin, J., Devon, K., Dewar, K., Doyle, M., FitzHugh, W., Funke, R., Gage, D., Harris, K., Heaford, A., Howland, J., Kann, L., Lehoczky, J., LeVine, R., McEwan, P., McKernan, K., ... International Human Genome Sequencing Consortium (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409(6822), 860–921. <https://doi.org/10.1038/35057062>
- Landoni, M., Missaglia, S., Taviani, D., Ionio, C. i Di Blasio, P. (2022). Influence of 5-HTTLPR polymorphism on postpartum depressive and posttraumatic symptoms. *Psychiatric Genetics*, 32(1), 9–14. <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000299>
- Lapato, D. M., Roberson-Nay, R., Kirkpatrick, R. M., Webb, B. T., York, T. P. i Kinser, P. A. (2019). DNA methylation associated with postpartum depressive symptoms overlaps findings from a genome-wide association meta-analysis of depression. *Clinical Epigenetics*, 11(1), 169. <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0769-z>
- Lara-Cinisomo, S., Girdler, S. S., Grewen, K. i Meltzer-Brody, S. (2016). A Biopsychosocial Conceptual Framework of Postpartum Depression Risk in Immigrant and U.S.-born Latina Mothers in the United States. *Women's Health Issues: official publication of the Jacobs Institute of Women's Health*, 26(3), 336–343. <https://doi.org/10.1016/j.whi.2016.02.006>
- Lazarus, R. S. i Folkman, S. (1984). *Stress, appraisal, and coping*. Springer Publishing Company.
- Le Strat, Y., Dubertret, C. i Le Foll, B. (2011). Prevalence and correlates of major depressive episode in pregnant and postpartum women in the United States. *Journal of Affective Disorders*, 135(1-3), 128–138. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.07.004>
- Lee, J. Y. i Lee, T. H. (2012). Effects of DNA methylation on the structure of nucleosomes. *Journal of the American Chemical Society*, 134(1), 173–175. <https://doi.org/10.1021/ja210273w>

- Lee, P. H. (2014). Should we adjust for a confounder if empirical and theoretical criteria yield contradictory results? A simulation study. *Scientific Reports*, 4, 6085. <https://doi.org/10.1038/srep06085>
- Lee, Y. L., Tien, Y., Bai, Y. S., Lin, C. K., Yin, C. S., Chung, C. H., Sun, C. A., Huang, S. H., Huang, Y. C., Chien, W. C., Kang, C. Y. i Wu, G. J. (2022). Association of Postpartum Depression with Maternal Suicide: A Nationwide Population-Based Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(9), 5118. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095118>
- Leigh, B. i Milgrom, J. (2008). Risk factors for antenatal depression, postnatal depression and parenting stress. *BMC Psychiatry*, 8, 24. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-8-24>
- Leitner, M., Fragner, L., Danner, S., Holeschovsky, N., Leitner, K., Tischler, S., Doerfler, H., Bachmann, G., Sun, X., Jaeger, W., Kautzky-Willer, A. i Weckwerth, W. (2017). Combined Metabolomic Analysis of Plasma and Urine Reveals AHBA, Tryptophan and Serotonin Metabolism as Potential Risk Factors in Gestational Diabetes Mellitus (GDM). *Frontiers in Molecular Biosciences*, 4, 84. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2017.00084>
- LeMoult, J. (2020). From Stress to Depression: Bringing Together Cognitive and Biological Science. *Current Directions in Psychological Science*, 29(6), 592–598. <https://doi.org/10.1177/0963721420964039>
- Leonard, K. S., Evans, M. B., Kjerulff, K. H. i Symons Downs, D. (2020). Postpartum Perceived Stress Explains the Association between Perceived Social Support and Depressive Symptoms. *Women's health issues : official publication of the Jacobs Institute of Women's Health*, 30(4), 231–239. <https://doi.org/10.1016/j.whi.2020.05.001>
- Lepeduš, H., Mikulaj, K. i Gall Trošelj, K. (2017). Epigenetika i depresivni poremećaj. *Medicina Fluminensis*, 53 (2), 159-167. [https://doi.org/10.21860/medflum2017\\_179753](https://doi.org/10.21860/medflum2017_179753)
- Lesch, K. P. i Mössner, R. (1998). Genetically driven variation in serotonin uptake: is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental, and neurodegenerative disorders?. *Biological Psychiatry*, 44(3), 179–192. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(98\)00121-8](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(98)00121-8)
- Lesch, K. P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S. Z., Greenberg, B. D., Petri, S., Benjamin, J., Müller, C. R., Hamer, D. H. i Murphy, D. L. (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 274(5292), 1527–1531. <https://doi.org/10.1126/science.274.5292.1527>
- Levin, G. i Ein-Dor, T. (2023). A unified model of the biology of peripartum depression. *Translational Psychiatry*, 13(1), 138. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02439-w>
- Levis, B., Negeri, Z., Sun, Y., Benedetti, A., Thombs, B. D. i DEPRESSion Screening Bord (DEPRESSD) EPDS Group (2020). Accuracy of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) for screening to detect major depression among pregnant and postpartum women: systematic review and meta-analysis of individual participant bord. *BMJ (Clinical research ed.)*, 371, m4022. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4022>

- Li, J., Chen, Y., Xiang, Q., Xiang, J., Tang, Y., i Tang, L. (2020a). 5HTTLPR polymorphism and postpartum depression risk: A meta-analysis. *Medicine*, 99(39), e22319. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022319>
- Li, J., Yin, J., Waqas, A., Huang, Z., Zhang, H., Chen, M., Guo, Y., Rahman, A., Yang, L. i Li, X. (2022). Quality of Life in Mothers With Perinatal Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 734836. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.734836>
- Li, Y., Dalton, V. K., Lee, S. J., Rosemberg, M. S. i Seng, J. S. (2020b). Exploring the validity of allostatic load in pregnant women. *Midwifery*, 82, 102621. <https://doi.org/10.1016/j.midw.2019.102621>
- Liabsuetrakul, T., Vittayanont, A. i Pitanupong, J. (2007). Clinical applications of anxiety, social support, stressors, and self-esteem measured during pregnancy and postpartum for screening postpartum depression in Thai women. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 33(3), 333–340. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2007.00532.x>
- Liu, X., Wang, S. i Wang, G. (2022a). Prevalence and Risk Factors of Postpartum Depression in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Clinical Nursing*, 31(19-20), 2665–2677. <https://doi.org/10.1111/jocn.16121>
- Liu, Z.F., Sylivris, A., Gordon, M. i Sundram, S. (2022b). The association between tryptophan levels and postpartum mood disorders: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 22, 539 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12888-022-04178-6>
- Lockwood Estrin, G., Ryan, E. G., Trevillion, K., Demilew, J., Bick, D., Pickles, A. i Howard, L. M. (2019). Young pregnant women and risk for mental disorders: findings from an early pregnancy cohort. *BJPsych Open*, 5(2), e21. <https://doi.org/10.1192/bjo.2019.6>
- Lommatzsch, M., Hornych, K., Zingler, C., Schuff-Werner, P., Höppner, J. i Virchow, J. C. (2006). Maternal serum concentrations of BDNF and depression in the perinatal period. *Psychoneuroendocrinology*, 31(3), 388–394. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.09.003>
- Lonstein, J. S. (2019). The dynamic serotonin system of the maternal brain. *Archives of Women's Mental Health*, 22(2), 237–243. <https://doi.org/10.1007/s00737-018-0887-1>
- Lopizzo, N., Bocchio Chiavetto, L., Cattane, N., Plazzotta, G., Tarazi, F. I., Pariante, C. M., Riva, M. A. i Cattaneo, A. (2015). Gene-environment interaction in major depression: focus on experience-dependent biological systems. *Frontiers in Psychiatry*, 6, 68. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00068>
- Lovejoy, M. C., Graczyk, P. A., O'Hare, E. i Neuman, G. (2000). Maternal depression and parenting behavior: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review* 20(5), 561–592. [https://10.1016/s0272-7358\(98\)00100-7](https://10.1016/s0272-7358(98)00100-7)

- Lovibond, P. F. i Lovibond, S. H. (1995). The structure of negative emotional states: Comparison of the Depression, Anxiety, Stress Scales (DASS) with the Beck Depression and Anxiety inventories. *Behaviour Research and Therapy*, 33(3), 335-343.
- Lovrenčić, M. V., Honović, L., Kralik, S., Matica, J., Prašek, M., Pape-Medvidović, E., Ivanišević, M. i Đelmiš, J. (2013). Redefinition of gestational diabetes mellitus: implications for laboratory practice in Croatia. *Biochemia Medica*, 23(1), 7–11. <https://doi.org/10.11613/bm.2013.002>
- Luddington, N. S., Mandadapu, A., Husk, M. i El-Mallakh, R. S. (2009). Clinical implications of genetic variation in the serotonin transporter promoter region: a review. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*, 11(3), 93–102. <https://doi.org/10.4088/pcc.08r00656>
- Luo, F., Zhu, Z., Du, Y., Chen, L. i Cheng, Y. (2023). Risk Factors for Postpartum Depression Based on Genetic and Epigenetic Interactions. *Molecular Neurobiology* 60, 3979–4003. <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03313-y>
- Macuka, I., Šimunić, A. i Reić Ercegovac, I. (2022). Sagorijevanje u roditeljskoj ulozi – validacija hrvatske verzije Upitnika sagorijevanja u roditeljstvu. *Psihologijske teme*, 31 (3), 763-783. <https://doi.org/10.31820/pt.31.3.15>
- Madhavanprabhakaran, G. K., D'Souza, M. S., i Subrahmanya Nairy, K. (2015). Prevalence of pregnancy anxiety and associated factors. *International Journal of Africa Nursing Sciences*, 3, 1-7, <https://doi.org/10.1016/j.ijans.2015.06.002>.
- Maes, M. i Meltzer, H. Y. (1995). The serotonin hypothesis of major depression. In Bloom, F. E. i Kupfer, D. J. (Ur): *Psychopharmacology, the Fourth Generation of progress*. Raven Press, 933–944.
- Majumdar, A., Patel, P., Pasaniuc, B. i Ophoff, R. A. (2022). A summary-statistics-based approach to examine the role of serotonin transporter promoter tandem repeat polymorphism in psychiatric phenotypes. *European Journal of Human Genetics* 30, 547–554. <https://doi.org/10.1038/s41431-021-00996->
- Maljak, I. (2022). Liječenje postpartalne depresije [Diplomski rad]. Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet.
- Mann, J. J., McBride, P. A., Anderson, G. M. i Mieczkowski, T. A. (1992). Platelet and whole blood serotonin content in depressed inpatients: correlations with acute and life-time psychopathology. *Biological Psychiatry*, 32(3), 243–257. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(92\)90106-a](https://doi.org/10.1016/0006-3223(92)90106-a)
- Mantis, I., Mercuri, M., Stack, D. M. i Field, T. M. (2019). Depressed and non-depressed mothers' touching during social interactions with their infants. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 35, 57-65. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2018.01.005>

- Marcus, S. M. (2009). Depression during pregnancy: rates, risks and consequences—Motherisk Update 2008. *The Canadian journal of clinical pharmacology = Journal canadien de pharmacologie clinique*, 16(1), e15–e22.
- Marr, M. C., Graham, A. M., Feczko, E., Nolvi, S., Thomas, E., Sturgeon, D., Schifsky, E., Rasmussen, J. M., Gilmore, J. H., Styner, M., Entringer, S., Wadhwa, P. D., Korja, R., Karlsson, H., Karlsson, L., Buss, C. i Fair, D. A. (2023). Maternal Perinatal Stress Trajectories and Negative Affect and Amygdala Development in Offspring. *The American Journal of Psychiatry*, 180(10), 766–777. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.21111176>
- Martinowich, K. i Lu, B. (2008). Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 33(1), 73–83. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301571>
- Matthey, S., Barnett, B., Howie, P. i Kavanagh, D. J. (2003). Diagnosing postpartum depression in mothers and fathers: whatever happened to anxiety?. *Journal of Affective Disorders*, 74(2), 139–147. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(02\)00012-5](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(02)00012-5)
- Mattson, M. P., Maudsley, S. i Martin, B. (2004). BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *169rend sin Neurosciences*, 27(10), 589–594. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.08.001>
- Maurer-Spurej, E., Pittendreigh, C. i Misri, S. (2007). Platelet serotonin levels support depression scores for women with postpartum depression. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, 32(1), 23–29.
- McEvoy, K., Osborne, L. M., Nanavati, J. i Payne, J. L. (2017). Reproductive Affective Disorders: a Review of the Genetic Evidence for Premenstrual Dysphoric Disorder and Postpartum Depression. *Current Psychiatry Reports*, 19(12), 94. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0852-0>
- McEwen, B.S. i Stellar, E. (1993). Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Archives of International Medicine*, 153 (18), 2093–2101.
- McGarry, J., Kim, H., Sheng, X., Egger, M. i Baksh, L. (2009). Postpartum depression and help-seeking behavior. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 54(1), 50–56. <https://doi.org/10.1016/j.jmwh.2008.07.003>
- McHugh, R. i McBride, O. (2020). Self-medicating low mood with alcohol use: Examining the role of frequency of alcohol use, quantity consumed and context of drinking. *Addictive Behaviors*, 111, 106557. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106557>
- McLearn, K. T., Minkovitz, C. S., Strobino, D. M., Marks, E. i Hou, W. (2006). Maternal depressive symptoms at 2 to 4 months post partum and early parenting practices. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 160(3), 279–284. <https://doi.org/10.1001/archpedi.160.3.279>

- Meems, M., Hulsbosch, L., Riem, M., Meyers, C., Pronk, T., Broeren, M., Nabbe, K., Oei, G., Bogaerts, S. i Pop, V. (2020). The Brabant study: design of a large prospective perinatal cohort study among pregnant women investigating obstetric outcome from a biopsychosocial perspective. *BMJ Open*, *10*(10), e038891. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038891>
- Mehta, D., Quast, C., Fasching, P. A., Seifert, A., Voigt, F., Beckmann, M. W., Faschingbauer, F., Burger, P., Ekici, A. B., Kornhuber, J., Binder, E. B. i Goecke, T. W. (2012). The 5-HTTLPR polymorphism modulates the influence on environmental stressors on peripartum depression symptoms. *Journal of Affective Disorders*, *136*(3), 1192–1197. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.11.042>
- Meltzer-Brody, S., Colquhoun, H., Riesenber, R., Epperson, C. N., Deligiannidis, K. M., Rubinow, D. R., ... Kaner, S. (2018). Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31551-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31551-4)
- Meltzer-Brody, S., Gerbasi, M. E., Mak, C., Toubouti, Y., Smith, S., Roskell, N., Tan, R., Chen, S. S. i Deligiannidis, K. M. (2024). Indirect comparisons of relative efficacy estimates of zuranolone and selective serotonin reuptake inhibitors for postpartum depression. *Journal of Medical Economics*, *27*(1), 582–595. <https://doi.org/10.1080/13696998.2024.2334160>
- Mendonça, M. S., Mangiavacchi, P. M., De Sousa, P. F., Crippa, J. A. S., Mendes, A. V., Loureiro, S. R., Martín-Santos, R., Quirino, C. R., Kanashiro, M. M. i Rios, A. F. L. (2019). Epigenetic variation at the SLC6A4 gene promoter in mother-child pairs with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, *245*, 716–723. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.10.369>
- Meng, X., Navoly, G., Giannakopoulou, O. i sur. (2024). Multi-ancestry genome-wide association study of major depression aids locus discovery, fine mapping, gene prioritization and causal inference. *Nature Genetics*, *56*, 222–233. <https://doi.org/10.1038/s41588-023-01596-4>
- Mikolajczak, M., Raes, M. E., Avalosse, H. i Roskam, I. (2018). Exhausted parents: Sociodemographic, child-related, parent-related, parenting and family-functioning correlates of parental burnout. *Journal of Child and Family Studies*, *27*(2), 602–614. <https://doi.org/10.1007/s10826-017-0892-4>
- Mikšić, Š., Miškulin, M., Juranić, B., Rakošec, Ž., Včev, A. i Degmečić, D. (2018). Depression and suicidality during pregnancy. *Psychiatria Danubina*, *30*(1), 85-90.
- Milas, G. (2009). *Istraživačke metode u psihologiji i drugim društvenim znanostima*. Naklada Slap.
- Miller, R. L., Pallant, J. F. i Negri, L. M. (2006). Anxiety and stress in the postpartum: is there more to postnatal distress than depression?. *BMC psychiatry*, *6*, 12. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-6-12>



- Mitchell, C., Notterman, D., Brooks-Gunn, J., Hobcraft, J., Garfinkel, I., Jaeger, K., Kotenko, I. i McLanahan, S. (2011). Role of mother's genes and environment in postpartum depression. *Proc Nat Acad Sci*, 108(20), 8189–8193
- Möller, H.-J. i Falkai, P. (2023). Is the serotonin hypothesis/theory of depression still relevant? Methodological reflections motivated by a recently published umbrella review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 273, 1–3.
- Molyneaux, E., Howard, L. M., McGeown, H. R., Karia, A. M. i Trevillion, K. (2014). Antidepressant treatment for postnatal depression. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2014(9), CD002018. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002018.pub2>
- Molyneaux, E., Telesia, L. A., Henshaw, C., Boath, E., Bradley, E. i Howard, L. M. (2018). Antidepressants for preventing postnatal depression. *The Cochrane database of systematic reviews*, 4(4), CD004363. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004363.pub3>
- Moncrieff, J., Cooper, R.E., Stockmann, T., Amendola, S., Hengartner, M. P. i Horowitz, M. A. (2022). The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Molecular Psychiatry* 28, 3243–3256. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01661-0>
- Monroe, S. M. i Simons, A. D. (1991). Diathesis-stress theories in the context of life stress research: implications for the depressive disorders. *Psychological Bulletin*, 110(3), 406–425. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.110.3.406>
- Moore, L. D., Le, T. i Fan, G. (2013). DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 38(1), 23–38. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.112>
- Moran, E., Noonan, M., Mohamad, M. M. i O'Reilly, P. (2023). Women's experiences of specialist perinatal mental health services: a qualitative evidence synthesis. *Archives of Women's Mental Health*, 26(4), 453–471. <https://doi.org/10.1007/s00737-023-01338-9>
- Moreira, L. K. S., Moreira, C. V. L., Custódio, C. H. X., Dias, M. L. P., Rosa, D. A., Ferreira-Neto, M. L., Colombari, E., Costa, E. A., Fajemiroye, J. O. i Pedrino, G. R. (2023). Postpartum depression: From clinical understanding to preclinical assessments. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1173635. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1173635>
- Morikawa, M., Okada, T., Ando, M., Aleksic, B., Kunimoto, S., Nakamura, Y., Kubota, C., Uno, Y., Tamaji, A., Hayakawa, N., Furumura, K., Shiino, T., Morita, T., Ishikawa, N., Ohoka, H., Usui, H., Banno, N., Murase, S., Goto, S., Kanai, A., ... Ozaki, N. (2015). Relationship between social support during pregnancy and postpartum depressive state: a prospective cohort study. *Scientific reports*, 5, 10520. <https://doi.org/10.1038/srep10520>
- Moses-Kolko, E. L., Wisner, K. L., Price, J. C., Berga, S. L., Drevets, W. C., Hanusa, B. H., Loucks, T. L. i Meltzer, C. C. (2008). Serotonin 1A receptor reductions in postpartum depression: a positron emission tomography study. *Fertility and Sterility*, 89(3), 685–692. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.03.059>

- Motrico, E., Bina, R., Kassianos, A. P., Le, H. N., Mateus, V., Oztekin, D., Rodriguez-Muñoz, M. F., Moreno-Peral, P. i Conejo-Cerón, S. (2023). Effectiveness of interventions to prevent perinatal depression: An umbrella review of systematic reviews and meta-analysis. *General Hospital Psychiatry*, 82, 47–61. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2023.03.007>
- Motrico, E., Moreno-Peral, P., Uriko, K., Hancheva, C., Brekalo, M., Ajaz, E., Apter, G., Bramante, A., Conejo-Cerón, S., Christoforou, A., Dikmen-Yildiz, P., Evagorou, O., Fonseca, A., Lupattelli, A., Nakić Radoš, S., Al Maach, N., Rodriguez-Muñoz, M. F., Žutić, M. i Lambregtse-van den Berg, M. P. (2022). Clinical practice guidelines with recommendations for peripartum depression: A European systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 146(4), 325–339. <https://doi.org/10.1111/acps.13478>
- Mück-Šeler, D. i Pivac, N. (2011). Serotonin. *Periodicum Biologorum*, 113(1), 29–41.
- Müller-Oerlinghausen, B. i Abou-Saleh, M. T. (2019). Alec J. Coppen-A pioneering psychiatrist who discovered the pivotal role of serotonin in the pathogenesis of depression as well as the antisuicidal effect of lithium. *International Journal of Bipolar Disorders*, 7(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s40345-019-0150-3>
- Munafò, M. R., Brown, S. M. i Hariri, A. R. (2008). Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and amygdala activation: a meta-analysis. *Biological Psychiatry*, 63(9), 852–857. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.08.016>
- Murphy, D. L. i Moya, P. R. (2011). Human serotonin transporter gene (SLC6A4) variants: their contributions to understanding pharmacogenomic and other functional G×G and G×E differences in health and disease. *Current Opinion in Pharmacology*, 11(1), 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2011.02.008>
- Myers, S. i Emmott, E. H. (2021). Communication Across Maternal Social Networks During England's First National Lockdown and Its Association With Postnatal Depressive Symptoms. *Frontiers in Psychology*, 12, 648002. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.648002>
- Nacionalni institut za istraživanje ljudskog genoma. (29. travnja 2024). Precision medicine. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Precision-Medicine>
- Naja, S., Al Kubaisi, N., Singh, R., Abdalla, H. i Bougmiza, I. (2021). Screening for antenatal depression and its determinants among pregnant women in Qatar: revisiting the biopsychosocial model. *BMC Pregnancy Childbirth* 21, 330. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03793-7>
- Nakamura, Y., Nakatochi, M., Kunimoto, S., Okada, T., Aleksic, B., Toyama, M., Shiino, T., Morikawa, M., Yamauchi, A., Yoshimi, A., Furukawa-Hibi, Y., Nagai, T., Ohara, M., Kubota, C., Yamada, K., Ando, M. i Ozaki, N. (2019). Methylation analysis for postpartum depression: a case control study. *BMC Psychiatry*, 19(1), 190. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2172-x>

- Nakić Radoš, S. (2021). Parental Sensitivity and Responsiveness as Mediators Between Postpartum Mental Health and Bonding in Mothers and Fathers. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 723418. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.723418>
- Nakić Radoš, S., Akik, B. K., Žutić, M., Rodriguez-Muñoz, M. F., Uriko, K., Motrico, E., Moreno-Peral, P., Apter, G. i van den Berg, M. L. (2024a). Diagnosis of peripartum depression disorder: A state-of-the-art approach from the COST Action Riseup-PPD. *Comprehensive Psychiatry*, 130, 152456. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2024.152456>
- Nakić Radoš, S., Herman, R. i Tadinac, M. (2016). Is the Predictability of New-Onset Postpartum Depression Better During Pregnancy than the Early Postpartum Period? A Prospective Study in Croatian Women. *Health Care for Women International*, 37(1), 23–44. <https://doi.org/10.1080/07399332.2014.992522>
- Nakić Radoš, S., Matijaš, M., Brekalo i M., Žutić, M. (2024b). Development and validation of the Peripartum depression scale. *Journal of Affective Disorders Report*, 17, 100820. <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2024.100820>
- Nakić Radoš, S., Tadinac, M. i Herman, R. (2013a). Prevalence of depression during pregnancy and postpartum in a sample of Croatian women. *Klinička psihologija*, 6(1-2), 79-93.
- Nakić Radoš, S., Tadinac, M. i Herman, R. (2013b). Validation study of the Croatian version of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS). *Suvremena psihologija*, 16(2), 203-218.
- Nakić Radoš, S., Tadinac, M. i Herman, R. (2015). Development and validation of Pregnancy Concerns Scale. *Klinička psihologija*, 8(2), 151-166.
- Nakić Radoš, S., Tadinac, M. i Herman, R. (2018). Anxiety During Pregnancy and Postpartum: Course, Predictors and Comorbidity with Postpartum Depression. *Acta Clinica Croatica*, 57(1), 39–51. <https://doi.org/10.20471/acc.2017.56.04.05>
- Nakić Radoš, S., Žutić, M. i Brekalo, M. (9-12. studeni 2022). Suicidalne misli u trudnoći: učestalost i rizični čimbenici [Sažetak s konferencije]. 29. godišnja konferencija hrvatskih psihologa, Zagreb, Hrvatska. <https://www.croris.hr/crosbi/publikacija/prilog-skup/727406>
- Nakić, S. (2011). *Prediktori razvoja poslijeporođajne depresije*. [Neobjavljena doktorska disertacija]. Filozofski fakultet, Sveučilište u Zagrebu.
- Naz, S., Muhammad, D., Ahmad, A., Shabnam, i Ali, P. (2021). Pregnant women perceptions regarding their husbands and in-laws' support during pregnancy: a qualitative study. *The Pan African Medical Journal*, 39, 229. <https://doi.org/10.11604/pamj.2021.39.229.25659>
- Nazzari, S., Grumi, S., Mambretti, F., Villa, M., Giorda, R., Provenzi, L., i MOM-COPE Study Group (2022). Maternal and infant NR3C1 and SLC6A4 epigenetic signatures of the

- COVID-19 pandemic lockdown: when timing matters. *Translational Psychiatry*, 12(1), 386. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02160-0>
- Neiterman, E. (2013). Sharing bodies: the impact of the biomedical model of pregnancy on women's embodied experiences of the transition to motherhood. *Healthcare Policy = Politiques de sante*, 9(Spec Issue), 112–125.
- Nemoda, Z. i Szyf, M. (2017). Epigenetic Alterations and Prenatal Maternal Depression. *Birth Defects Research*, 109(12), 888–897. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1081>
- Newport, D. J., Owens, M. J., Knight, D. L., Ragan, K., Morgan, N., Nemeroff, C. B. i Stowe, Z. N. (2004). Alterations in platelet serotonin transporter binding in women with postpartum onset major depression. *Journal of Psychiatric Research*, 38(5), 467–473. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2004.01.011>
- Ning, J., Deng, J., Li, S., Lu, C. i Zeng, P. (2024). Meta-analysis of association between caesarean section and postpartum depression risk. *Frontiers in Psychiatry*, 15, 1361604. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1361604>
- Nishino, J., Ochi, H., Kochi, Y., Tsunoda, T. i Matsui, S. (2018). Sample Size for Successful Genome-Wide Association Study of Major Depressive Disorder. *Frontiers in Genetics*, 9, 227. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00227>
- O'Hara, M. W. i Swain, A. M. (1996). Rates and risk of postpartum depression—a meta-analysis. *International Review of Psychiatry*, 8(1), 37–54. <https://doi.org/10.3109/09540269609037816>
- Odgerel, Z., Talati, A., Hamilton, S. P., Levinson, D. F., i Weissman, M. M. (2013). Genotyping serotonin transporter polymorphisms 5-HTTLPR and rs25531 in European- and African-American subjects from the National Institute of Mental Health's Collaborative Center for Genomic Studies. *Translational Psychiatry*, 3(9), e307. <https://doi.org/10.1038/tp.2013.80>
- O'Hara, M. W. i Wisner, K. L. (2014). Perinatal mental illness: definition, description and aetiology. Best practice & research. *Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 28(1), 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2013.09.002>
- Okagbue, H. I., Adamu, P. I., Bishop, S. A., Oguntunde, P. E., Opanuga, A. A. i Akhmetshin, E. M. (2019). Systematic Review of Prevalence of Antepartum Depression during the Trimesters of Pregnancy. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(9), 1555–1560. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.270>
- Osborne, L., Clive, M., Kimmel, M., Gispen, F., Guintivano, J., Brown, T., Cox, O., Judy, J., Meilman, S., Braier, A., Beckmann, M. W., Kornhuber, J., Fasching, P. A., Goes, F., Payne, J. L., Binder, E. B. i Kaminsky, Z. (2016). Replication of Epigenetic Postpartum Depression Biomarkers and Variation with Hormone Levels. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 41(6), 1648–1658. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.333>

- Pacho, M., Aymerich, C., Pedruzo, B., Salazar de Pablo, G., Sesma, E., Bordenave, M., Dieguez, R., Lopez-Zorroza, I., Herrero, J., Laborda, M., Fernandez-Rivas, A., Garcia-Rizo, C., Gonzalez-Torres, M. A. i Catalan, A. (2023). Substance use during pregnancy and risk of postpartum depression: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in psychiatry*, 14, 1264998. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1264998>
- Patel, S. R. i Wisner, K. L. (2011). Decision making for depression treatment during pregnancy and the postpartum period. *Depression and Anxiety*, 28(7), 589–595. <https://doi.org/10.1002/da.20844>
- Patterson, R., Balan, I., Morrow, A. L. i Meltzer-Brody, S. (2024). Novel neurosteroid therapeutics for post-partum depression: perspectives on clinical trials, program development, active research, and future directions. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 49(1), 67–72. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01721-1>
- Paulo, M. S., Abdo, N. M., Bettencourt-Silva, R. i Al-Rifai, R. H. (2021). Gestational Diabetes Mellitus in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence Studies. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 691033. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.691033>
- Pawlby, S., Hay, D. F., Sharp, D., Waters, C. S. i O'Keane, V. (2009). Antenatal depression predicts depression in adolescent offspring: prospective longitudinal community-based study. *Journal of Affective Disorders*, 113(3), 236–243. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.05.018>
- Payne, J. L. (2019). Genetic basis for postpartum depression. In *Biomarkers of Postpartum Psychiatric Disorders*; Payne, J.L., Osborne, L.M., Eds.; Academic Press
- Payne, J. L. i Maguire, J. (2019). Pathophysiological mechanisms implicated in postpartum depression. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 52, 165–180. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.12.001>
- Pelekanakis, A., Doré, I., Sylvestre, M. P., Sabiston, C. M., i O'Loughlin, J. (2022). Mediation by coping style in the association between stressful life events and depressive symptoms in young adults. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 57(12), 2401–2409. <https://doi.org/10.1007/s00127-022-02341-8>
- Peñalver Bernabé, B., Maki, P. M., Dowty, S. M., Salas, M., Cralle, L., Shah, Z. i Gilbert, J. A. (2020). Precision medicine in perinatal depression in light of the human microbiome. *Psychopharmacology*, 237(4), 915–941. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05436-4>
- Peng, S., Lai, X., Qiu, J., Du, Y., Yang, J., Bai, Y., Jia, Y., Meng, L., Wang, K. i Zhang, X. (2021). Living With Parents-In-Law Increased the Risk of Postpartum Depression in Chinese Women. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 736306. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.736306>
- Perry, A., Gordon-Smith, K., Jones, L. i Jones, I. (2021). Phenomenology, Epidemiology and Aetiology of Postpartum Psychosis: A Review. *Brain Sciences*, 11(1), 47. <https://doi.org/10.3390/brainsci11010047>

- Peters, L., Peters, A., Andreopoulos, E., Pollock, N., Pande, R. L. i Mochari-Greenberger, H. (2021). Comparison of DASS-21, PHQ-8, and GAD-7 in a virtual behavioral health care setting. *Heliyon*, 7(3), e06473. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06473>
- Pinel, J. (2001). *Biološka psihologija*. Naklada Slap.
- Pinheiro, R. T., Magalhães, P. V., Horta, B. L., Pinheiro, K. A., da Silva, R. A. i Pinto, R. H. (2006). Is paternal postpartum depression associated with maternal postpartum depression? Population-based study in Brazil. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 113(3), 230–232. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00708.x>
- Pinheiro, R.T., Monteiro da Cunha Coelho, F., da Silva, R., A., Tavares Pinheiro, K. A.....(2013). Association of a serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and stressful life events with postpartum depressive symptoms: a population based study. *Journal of Psychosomatic Obstetric & Gynecology*, 34(1), 29-33. <https://10.3109/0167482X.2012.759555>
- Plant, D. T., Pariante, C. M., Sharp, D. i Pawlby, S. (2015). Maternal depression during pregnancy and offspring depression in adulthood: role of child maltreatment. *The British Journal of Psychiatry: the Journal of Mental Science*, 207(3), 213–220. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.156620>
- Plieger, T., Melchers, M., Vetterlein, A., Görtz, J., Kuhn, S., Ruppel, M., & Reuter, M. (2017). The serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) and coping strategies influence successful emotion regulation 176rend acute stress situation: Physiological evidence. *International Journal of Psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 114, 31–37. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2017.02.006>
- Premar, Z. (2022). *Pojavnost i procjena depresivnosti u majki do prve godine djetetovog života u Primorsko-goranskoj županiji: rad s istraživanjem*. [Diplomski rad, Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci].
- Prosen, M. i Krajnc, M. T. (2019). Perspectives and experiences of healthcare professionals regarding the medicalisation of pregnancy and childbirth. *Women and Birth : Journal of the Australian College of Midwives*, 32(2), e173–e181. <https://doi.org/10.1016/j.wombi.2018.06.018>
- Provenzi, L., Giorda, R., Beri, S. i Montirosso, R. (2016). SLC6A4 methylation as an epigenetic marker of life adversity exposures in humans: A systematic review of literature. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 71, 7–20. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.08.021>
- Putnam, K. T., Wilcox, M., Robertson-Blackmore, E., Sharkey, K., Bergink, V., Munk-Olsen, T., Deligiannidis, K. M., Payne, J., Altemus, M., Newport, J., Apter, G., Devouche, E., Viktorin, A., Magnusson, P., Penninx, B., Buist, A., Bilszta, J., O'Hara, M., Stuart, S., Brock, R., ... Postpartum Depression: Action Towards Causes and Treatment (PACT) Consortium (2017). Clinical phenotypes of perinatal depression and time of symptom

- onset: analysis of bord from an international consortium. *The Lancet. Psychiatry*, 4(6), 477–485. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30136-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30136-0)
- Puyané, M., Subirà, S., Torres, A., Roca, A., Garcia-Esteve, L. i Gelabert, E. (2022). Personality traits as a risk factor for postpartum depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 298(Pt A), 577–589. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.11.010>
- Qiu, X., Wu, Y., Sun, Y., Levis, B., Boruff, J. T., Cuijpers, P., Ioanndis, J. P. A., Markham, S., Ziegelstein, R. C., Vigod, S., N., Benedetti, A., Thombs, B. D. i DEPRESSion Screening Dana (DEPRESSD) EPDS Group (2023). Individual participant bord meta-analysis to compare EPDS accuracy to detect major depression with and without the self-harm item. *Scientific Reports* 13, 4026 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29114-w>
- Qobadi, M., Collier, C. i Zhang, L. (2016). The Effect of Stressful Life Events on Postpartum Depression: Findings from the 2009-2011 Mississippi Pregnancy Risk Assessment Monitoring System. *Maternal and Child Health Journal*, 20(Suppl 1), 164–172. <https://doi.org/10.1007/s10995-016-2028-7>
- Ramchandani, P. G., Richter, L. M., Stein, A. i Norris, S. A. (2009). Predictors of postnatal depression in an urban South African cohort. *Journal of Affective Disorders*, 113(3), 279–284. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.05.007>
- Rantalainen, V., Binder, E. B., Lahti-Pulkkinen, M., Czamara, D., Laivuori, H., Villa, P. M., Girchenko, P., Kvist, T., Hämäläinen, E., Kajantie, E., Lahti, J. i Räikkönen, K. (2020). Polygenic prediction of the risk of perinatal depressive symptoms. *Depression and Anxiety*, 37(9), 862–875. <https://doi.org/10.1002/da.23066>
- Reić Ercegovac I., Penezić Z. (2012). *Skala depresivnosti, anksioznosti i stresa [Depression, anxiety stress scale]*. In: Proroković A, Adorić VC, Penezić Z, Tucak Junaković I, editors. Zbirka psihologijskih skala i upitnika, svezak 6 [Collection of psychological scales questionnaires]. Vol. 6. Zadar: University of Zadar. P. 15–22
- Reić Ercegovac, I. i Penezić, Z. (2011). Zadovoljstvo životom, depresivnost i stress kod žena tijekom trudnoće i prve godine postpartalno- uloga osobina ličnosti, zadovoljstva brakom i socijalne podrške. *Klinička psihologija*, 4(1-2), 5-22.
- Reid, H. E., Pratt, D., Edge, D. i Wittkowski, A. (2022). Maternal Suicide Ideation and Behaviour During Pregnancy and the First Postpartum Year: A Systematic Review of Psychological and Psychosocial Risk Factors. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 765118. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.765118>
- Rezaie-Keikhaie, K., Arbabshastan, M. E., Rafiemanesh, H., Amirshahi, M., Ostadkelayeh, S. M. i Arbabisarjou, A. (2020). Systematic Review and Meta-Analysis of the Prevalence of the Maternity Blues in the Postpartum Period. *Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing : JOGNN*, 49(2), 127–136. <https://doi.org/10.1016/j.jogn.2020.01.001>
- Risch, N., Herrell, R., Lehner, T., Liang, K.Y., Eaves, L., Hoh, J., Griem, A., Kovacs, M., Ott, J. i Merikangas, K.R. (2009). Interaction between the serotonin transporter gene (5-

- HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA*. 301(23), 2462-71. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.878>
- Riseup-PPD Guidelines Development Group (2023). *Clinical practice guidelines: Identification, treatment and prevention of peripartum depression*. Pristupljeno 15. svibnja 2024. s <https://riseupppd18138.com/clinical-practice-guidelines.html/>
- Robertson, E., Grace, S., Wallington, T. i Stewart, D. E. (2004). Antenatal risk factors for postpartum depression: a synthesis of recent literature. *General Hospital Psychiatry*, 26(4), 289–295. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2004.02.006>
- Ross, L. E., Campbell, V. L. S., Dennis, C.-L. i Blackmore, E. R. (2006). Demographic characteristics of 178rend sin178t sin studies of risk factors, prevention, and treatment of postpartum depression. *The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue canadienne de psychiatrie*, 51(11), 704–710.
- Ross, L. E., Gilbert Evans, S. E., Sellers, E. M. i Romach, M. K. (2003). Measurement issues in postpartum depression part 1: anxiety as a feature of postpartum depression. *Archives of Women's Mental Health*, 6(1), 51–57. <https://doi.org/10.1007/s00737-002-0155-1>
- Rubertsson, C., Waldenström, U. i Wickberg, B. (2003). Depressive mood in early pregnancy: Prevalence and women at risk in a national Swedish sample. *Journal of Reproductive and Infant Psychology*, 21(2), 113–123. <https://doi.org/10.1080/0264683031000124073>
- Ruhé, H. G., Mason, N. S. i Schene, A. H. (2007). Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Molecular Psychiatry*, 12(4), 331–359. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001949>
- Safford, S. M., Alloy, L. B., Abramson, L. Y., i Crossfield, A. G. (2007). Negative cognitive style as a predictor of negative life 178rend sin depression-prone individuals: a test of the stress generation hypothesis. *Journal of Affective Disorders*, 99(1-3), 147–154. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.09.003>
- Saisto, T., Salmela-Aro, K., Nurmi, J. E. i Halmesmäki, E. (2001). Psychosocial characteristics of women and their partners fearing vaginal childbirth. *BJOG : an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 108(5), 492–498. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2001.00122.x>
- Saldanha, D., Kumar, N., Ryali, V., Srivastava, K., i Pawar, A. A. (2009). Serum Serotonin Abnormality in Depression. *Medical journal, Armed Forces India*, 65(2), 108–112. [https://doi.org/10.1016/S0377-1237\(09\)80120-2](https://doi.org/10.1016/S0377-1237(09)80120-2)
- Sales, A. J., Guimarães, F. S. i Joca, S. R. L. (2021). DNA methylation in stress and depression: from biomarker to therapeutics. *Acta Neuropsychiatrica* 1–25. <https://doi.org/10.1017/neu.2021.18>
- Sanjuan, J., Martin-Santos, R., Garcia-Esteve, L., Carot, J. M., Guillamat, R., Gutierrez-Zotes, A., Gornemann, I., Canellas, F., Baca-Garcia, E., Jover, M., Navines, R., Valles, V., Vilella, E., de Diego, Y., Castro, J. A., Ivorra, J. L., Gelabert, E., Guitart, M., Labad, A.,



- Mayoral, F., ... de Frutos, R. (2008). Mood changes after delivery: role of the serotonin transporter gene. *The British Journal of Psychiatry : the Journal of Mental Science*, 193(5), 383–388. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.045427>
- Scheid, J. M., Holzman, C. B., Jones, N., Friderici, K. H., Nummy, K. A., Symonds, L. L., Sikorskii, A., Regier, M. K., i Fisher, R. (2007). Depressive symptoms in mid-pregnancy, lifetime stressors and the 5-HTTLPR genotype. *Genes, Brain and Behavior*, 6(5), 453–464. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183x.2006.00272.x>
- Schildkraut J. J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *The American Journal of Psychiatry*, 122(5), 509–522. <https://doi.org/10.1176/ajp.122.5.509>
- Schiller, C. E., Cohen, M. J. i O'Hara, M. W. (2020). Perinatal mental health around the world: priorities for research and service development in the USA. *The British Journal of Psychiatry International*, 17(4), 87–91. <https://doi.org/10.1192/bji.2020.15>
- Schins, A., Hamulyák, K., Scharpé, S., Lousberg, R., Van Melle, J., Crijns, H. i Honig, A. (2004). Whole blood serotonin and platelet activation in depressed post-myocardial infarction patients. *Life sciences*, 76(6), 637–650. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.04.060>
- Seehusen, D. A., Baldwin, L. M., Runkle, G. P. i Clark, G. (2005). Are family physicians appropriately screening for postpartum depression?. *The Journal of the American Board of Family Practice*, 18(2), 104–112. <https://doi.org/10.3122/jabfm.18.2.104>
- Serati, M., Redaelli, M., Buoli, M. i Altamura, A. C. (2016). Perinatal Major Depression Biomarkers: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 193, 391–404. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.01.027>
- Sharma, V., Doobay, M. i Baczynski, C. (2017). Bipolar postpartum depression: An update and recommendations. *Journal of Affective Disorders*, 219, 105–111. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.014>
- Sheikh, H. I., Hayden, E. P., Singh, S. M., Dougherty, L. R., Olino, T. M., Durbin, C. E. i Klein, D. N. (2008). An examination of the association between the 5-HTT promoter region polymorphism and depressogenic attributional styles in childhood. *Personality and Individual Differences*, 45(5), 425–428. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2008.05.020>
- Shields, G. S., Fassett-Carman, A., Gray, Z. J., Gonzales, J. E., Snyder, H. R. i Slavich, G. M. (2023). Why is subjective stress severity a stronger predictor of health than stressor exposure? A preregistered two-study test of two hypotheses. *Stress and health : Journal of the International Society for the Investigation of Stress*, 39(1), 87–102. <https://doi.org/10.1002/smi.3165>
- Shorey, S. Y., Ng E. D. i Chee, C. Y. I. (2021). Anxiety and depressive symptoms of women in the perinatal period during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Scandinavian Journal of Public Health*. 49(7), 730-740. <https://doi.org/10.1177/14034948211011793>

- Shorey, S., Chee, C., Ng, E. D., Chan, Y. H., Tam, W. i Chong, Y. S. (2018). Prevalence and incidence of postpartum depression among healthy mothers: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, *104*, 235–248. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.08.001>
- Simonovich, S. D., Nidey, N. L., Gavin, A. R., Piñeros-Leaño, M., Hsieh, W.-J., Sbrilli, M. D., Ables-Torres, L. A., Huang, H., Ryckman, K. i Tabb, K. M. (2021). Meta-analysis of antenatal depression and adverse birth outcomes in US populations, 2010–20. *Health Affairs*, *40*(10), 1560–1565. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2021.00801>
- Skalkidou, A., Hellgren, C., Comasco, E., Sylvén, S. i Poromaa, I. S. (2012). Biological aspects of postpartum depression. *Women Health* *8*(6), 659–672
- Slavich, G. M. (2020). Social safety theory: A biologically based evolutionary perspective on life stress, health, and behavior. *Annual Review of Clinical Psychology*, *16*, 265–295. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032816-045159>
- Slomian, J., Honvo, G., Emonts, P., Reginster, J.-Y. i Bruyère, O. (2019). Consequences of maternal postpartum depression: A systematic review of maternal and infant outcomes. *Women's Health*, *15*, 174550651984404. <https://doi.org/10.1177/1745506519844044>
- Smith, D. A., Sadler, M. C. i Altman, R. B. (2023). Promises and challenges in pharmacoepigenetics. *Cambridge prisms. Precision Medicine*, *1*, e18. <https://doi.org/10.1017/pcm.2023.6>
- Smith, J., Sen, S., Weeks, R. J., Eccles, M. R. i Chatterjee, A. (2020). Promoter DNA Hypermethylation and Paradoxical Gene Activation. *180rend sin Cancer*, *6*(5), 392–406. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2020.02.007>
- Smythe, K. L., Petersen, I. i Schartau, P. (2022). Prevalence of Perinatal Depression and Anxiety in Both Parents: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*, *5*(6), e2218969. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.18969>
- Song, F., Parekh-Bhurke, S., Hooper, L., Loke, Y. K., Ryder, J. J., Sutton, A. J., Hing, C. B. i Harvey, I. (2009). Extent of publication bias in different categories of research cohorts: a meta-analysis of empirical studies. *BMC Medical Research Methodology*, *9*, 79. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-9-79>
- Sovulj, K., Šeremet, A. i Čivljak, M. (2024). Prevalence and Risk Factors for Postpartum Depression: A Cross-Sectional Study. *UniCath Journal of Biomedicine and Bioethics*
- Spry, A. E., Aarsman, S. R., Youssef, J. G., Patton, C. G., Macdonald, J. A., Sanson, A., Thomson, K., Hutchinson, D. i Letcher, M.P, i Olsson, C. (2020). Maternal and paternal depression and anxiety and offspring infant negative affectivity: A systematic review and meta-analysis. *Developmental Review*, *58*, 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.dr.2020.100934>
- Stanton, A. L., Lobel, M., Sears, S. i DeLuca, R. S. (2002). Psychosocial aspects of selected issues in women's reproductive health: current status and future directions. *Journal of*

- Consulting and Clinical Psychology*, 70(3), 751–770. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.70.3.751>
- Stepanikova, I., Baker, E., Oates, G., Acharya, S., Uddin, J., Thon, V., Svancara, J. i Kukla, L. (2019). Perinatal Maternal Stress and Susceptibility to Infectious Diseases in Later Childhood: An Early Life Programming Perspective. *The Journal of Psychology*, 153(1), 67–88. <https://doi.org/10.1080/00223980.2018.1483311>
- Sullivan, P. F., Fan, C. i Perou, C. M. (2006). Evaluating the comparability of gene expression in blood and brain. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 141B(3), 261–268. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30272>
- Sultan, P., Ando, K., Elkhateb, R., George, R. B., Lim, G., Carvalho, B., Chitneni, A., Kawai, R., Tulipan, T., Blake, L., Coker, J. i O'Carroll, J. (2022). Assessment of Patient-Reported Outcome Measures for Maternal Postpartum Depression Using the Consensus-Based Standards for the Selection of Health Measurement Instruments Guideline: A Systematic Review. *JAMA Network Open*, 5(6), e2214885. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.14885>
- Svjetska zdravstvena organizacija (2008). *The global burden of disease : 2004 update*. Svjetska zdravstvena organizacija. <https://iris.who.int/handle/10665/43942>
- Svjetska zdravstvena organizacija. (1992). *Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema, 10. revizija*. Geneva, Švicarska.
- Svjetska zdravstvena organizacija. (2015). *Thinking healthy: a manual for psychosocial management of perinatal depression, WHO generic field-trial version 1.0*. [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/152936/WHO MSD MER 15.1 eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/152936/WHO_MSD_MER_15.1_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- Svjetska zdravstvena organizacija. (2019). *Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema, 11. revizija*. <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>.
- Sweeney, S. i MacBeth, A. (2016). The effects of paternal depression on child and adolescent outcomes: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 205, 44–59. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.073>
- Swendsen, J. i Mazure, C. M. (2000). Life Stress as a Risk Factor for Postpartum Depression: Current Research and Methodological Issues. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 7, 17-31. 10.1093/clipsy/7.1.17.
- Szily, E., Bowen, J., Unoka, Z., Simon, L. i Kéri, S. (2008). Emotion appraisal is modulated by the genetic polymorphism of the serotonin transporter. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria : 1996), 115(6), 819–822. <https://doi.org/10.1007/s00702-008-0029-4>

- Tadinac, M. (2004). *Biopsihosocijalne odrednice bolesti i zdravlja*. U M.-S. Šebec, G., Sabol, M., Šakić, i M. Kotrla Topić (ur.) *Mozak i um - trajni izazov čovjeku*, Institut društvenih znanosti Ivo Pilar, str. 165-173
- Talajić, K. (2024). *Stigma, znanje i lokus kontrole kao odrednice stavova o traženju psihološke pomoći u kontekstu peripartalne depresivnosti*. [Diplomski rad]. Hrvatsko katoličko sveučilište.
- Tarafa, H., Alemayehu, Y., i Nigussie, M. (2022). Factors associated with pregnancy-related anxiety among pregnant women attending antenatal care follow-up at Bedelle general hospital and Metu Karl comprehensive specialized hospital, Southwest Ethiopia. *Frontiers in Psychiatry, 13*, 938277. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.938277>
- Taveras, E. M., Capra, A. M., Braveman, P. A., Jensvold, N. G., Escobar, G. J. i Lieu, T. A. (2003). Clinician support and psychosocial risk factors associated with breastfeeding discontinuation. *Pediatrics, 112*(1 Pt 1), 108–115. <https://doi.org/10.1542/peds.112.1.108>
- Taylor, B. L., Nath, S., Sokolova, A. Y., Lewis, G., Howard, L. M., Johnson, S. i Sweeney, A. (2022). The relationship between social support in pregnancy and postnatal depression. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 57*(7), 1435–1444. <https://doi.org/10.1007/s00127-022-02269-z>
- Tkalčić, M. (1998). *Psihoneuroimunološki aspekti bolesti alopecija areata*. [Neobjavljena doktorska disertacija]. Filozofski fakultet, Sveučilište u Zagrebu.
- Tolja, R., Nakić Radoš S. i Anđelinović M. (2020). The role of maternal mental health, infant temperament, and couple's relationship quality for mother-infant bonding. *Journal of Reproductive and Infant Psychology, 38*(4), 395–407. <https://doi.org/10.1080/02646838.2020.1733503>
- Torres, A., Gelabert, E., Roca, A., Navarro, P., Plaza, A., Subirà, S., Martin-Santos, R., Ascaso, C. i Garcia-Esteve, L. (2019). Course of a major postpartum depressive episode: A prospective 2 years naturalistic follow-up study. *Journal of Affective Disorders, 245*, 965–970. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.11.062>
- Tosto, V., Ceccobelli, M., Lucarini, E., Tortorella, A., Gerli, S., Parazzini, F. i Favilli, A. (2023). Maternity Blues: A Narrative Review. *Journal of Personalized Medicine, 13*(1), 154. <https://doi.org/10.3390/jpm13010154>
- Trizano-Hermosilla, I. i Alvarado, J. M. (2016). Best Alternatives to Cronbach's Alpha Reliability in Realistic Conditions: Congeneric and Asymmetrical Measurements. *Frontiers in Psychiatry, 7*, 769. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00769>
- Trudel, G. (2002). Sexuality and marital life: results of a survey. *Journal of Bord & Marital Therapy, 28*(3), 229-249. <https://doi.org/10.1080/009262302760328271>

- Turner, S., Mota, N., Bolton, J. i Sareen, J. (2018). Self-medication with alcohol or drugs for mood and anxiety disorders: A narrative review of the epidemiological literature. *Depression and Anxiety*, 35(9), 851–860. <https://doi.org/10.1002/da.22771>
- Uliaszek, A. A., Zinbarg, R. E., Mineka, S., Craske, M. G., Sutton, J. M., Griffith, J. W., Rose, R., Waters, A., i Hammen, C. (2010). The role of neuroticism and extraversion in the stress-anxiety and stress-depression relationships. *Anxiety, Stress, and Coping*, 23(4), 363–381. <https://doi.org/10.1080/10615800903377264>
- Uriko, K., Christoforou, A., Motrico, E., Moreno-Peral, P., Kömürçü Akik, B., Žutić, M. i Lambregtse-van den Berg, M. P. (2023). Paternal peripartum depression: emerging issues and questions on prevention, diagnosis and treatment. A consensus report from the cost action Riseup-PPD. *Journal of Reproductive and Infant Psychology*, 1–19. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/02646838.2023.2266470>
- VanderKruik, R., Barreix, M., Chou, D., Allen, T., Say, L., Cohen, L. S. i Maternal Morbidity Working Group (2017). The global prevalence of postpartum psychosis: a systematic review. *BMC Psychiatry*, 17(1), 272. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1427-7>
- Vaux, A., Phillips, J., Holly, L., Thompson, B., Williams, D. i Stewart, D. (1986). The social support appraisals (SS-A) scale: Studies of reliability and validity. *American Journal of community psychology*, 14(2), 195-219.
- Verreault, N., Da Costa, D., Marchand, A., Ireland, K., Dritsa, M., i Khalifé, S. (2014). Rates and risk factors associated with depressive symptoms during pregnancy and with postpartum onset. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology*, 35(3), 84–91. <https://doi.org/10.3109/0167482X.2014.947953>
- Vieta E. (2015). La medicina personalizada aplicada a la salud mental: la psiquiatría de precisión [Personalised medicine applied to mental health: Precision psychiatry]. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental*, 8(3), 117–118. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2015.03.003>
- Viktorin, A., Meltzer-Brody, S., Kuja-Halkola, R., Sullivan, P. F., Landén, M., Lichtenstein, P. i Magnusson, P. K. (2016). Heritability of Perinatal Depression and Genetic Overlap With Nonperinatal Depression. *The American Journal of Psychiatry*, 173(2), 158–165. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15010085>
- Vukšić, N., Žutić, M. i Nakić Radoš, S. (2022). Razlike u percipiranom temperamentu dojenčeta, povezivanju s dojenčetom i mentalnom zdravljju između majki koje doje i ne doje. *Psihologijske teme*, 31(2), 359-381. <https://doi.org.10.31820.pt.31.2.8>
- Vulić-Prtorić, A. i Macuka, L. (2004). Anksioznost i depresivnost – fenomenologija komorbidnosti. *Suvremena psihologija*, 7(1), 45-64
- Wang, R. C. i Wang, Z. (2023). Precision Medicine: Disease Subtyping and Tailored Treatment. *Cancers*, 15(15), 3837. <https://doi.org/10.3390/cancers15153837>

- Wang, Z., Liu, J., Shuai, H., Cai, Z., Fu, X., Liu, Y., Xiao, X., Zhang, W., Krabbendam, E., Liu, S., Liu, Z., Li, Z. i Yang, B. X. (2021). Correction: Mapping global prevalence of depression among postpartum women. *Translational Psychiatry*, *11*(1), 640. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01692-1>
- Wankerl, M., Miller, R., Kirschbaum, C., Hennig, J., Stalder, T. i Alexander, N. (2014). Effects of genetic and early environmental risk factors for depression on serotonin transporter expression and methylation profiles. *Translational Psychiatry*, *4*(6), e402. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.37>
- Webb, L. M., Phillips, K. E., Ho, M. C., Veldic, M. i Blacker, C. J. (2020). The Relationship between DNA Methylation and Antidepressant Medications: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(3), 826. <https://doi.org/10.3390/ijms21030826>
- Weinstein, S. R., Erickson, E. N., Molina, R. i Bell, A. F. (2023). Maternal outcomes related to Genetic and epigenetic Variation in the oxytocin system: A scoping review. *Comprehensive Psychoneuroendocrinology*, *16*, 100209. <https://doi.org/10.1016/j.cpnec.2023.100209>
- Wichman, C. L. i Stern, T. A. (2015). Diagnosing and Treating Depression During Pregnancy. *The primary care companion for CNS Disorders*, *17*(2), 10.4088/PCC.15f01776. <https://doi.org/10.4088/PCC.15f01776>
- Wikman, A., Axfors, C., Iliadis, S. I., Cox, J., Fransson, E. i Skalkidou, A. (2020). Characteristics of women with different perinatal depression trajectories. *Journal of Neuroscience Research*, *98*(7), 1268–1282. <https://doi.org/10.1002/jnr.24390>
- Wilcox, M., McGee, B. A., Ionescu, D. F., Leonte, M., LaCross, L., Reys, J. i Wildenhaus, K. (2021). Perinatal depressive symptoms often start in the prenatal rather than postpartum period: results from a longitudinal study. *Archives of Women's Mental Health*, *24*(1), 119–131. <https://doi.org/10.1007/s00737-020-01017-z>
- Wisner, K. L., Peindl, K. S., Gigliotti, T. i Hanusa, B. H. (1999). Obsessions and compulsions in women with postpartum depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *60*(3), 176–180. <https://doi.org/10.4088/jcp.v60n0305>
- Wisner, K. L., Perel, J. M., Peindl, K. S., Hanusa, B. H., Findling, R. L. i Rapport, D. (2001). Prevention of recurrent postpartum depression: a randomized clinical trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *62*(2), 82–86. <https://doi.org/10.4088/jcp.v62n0202>
- Wisner, K. L., Sit, D. K., McShea, M. C., Rizzo, D. M., Zoretich, R. A., Hughes, C. L., Eng, H. F., Luther, J. F., Wisniewski, S. R., Costantino, M. L., Confer, A. L., Moses-Kolko, E. L., Famy, C. S. i Hanusa, B. H. (2013). Onset timing, thoughts of self-harm, and diagnoses in postpartum women with screen-positive depression findings. *JAMA Psychiatry*, *70*(5), 490–498. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.87>

- Wu, M. S., Li, X. J., Liu, C. Y., Xu, Q., Huang, J. Q., Gu, S. i Chen, J. X. (2022). Effects of Histone Modification in Major Depressive Disorder. *Current Neuropharmacology*, 20(7), 1261–1277. <https://doi.org/10.2174/1570159X19666210922150043>
- Wulsin, L. R., Musselman, D., Otte, C., Bruce, E., Ali, S. i Whooley, M. A. (2009). Depression and whole blood serotonin in patients with coronary heart disease from the Heart and Soul Study. *Psychosomatic Medicine*, 71(3), 260–265. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31819cc761>
- Xiao, M., Hu, Y., Huang, S., Wang, G., Zhao, J. i Lei, J. (2022). Prevalence of suicidal ideation in pregnancy and the postpartum: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 296, 322–336. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.09.083>
- Xie, R., Xie, H., Krewski, D. i He, G. (2018). Plasma concentrations of neurotransmitters and postpartum depression. *Zhong nan da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Central South University. Medical Sciences*, 43(3), 274–281. <https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2018.03.007>
- Xu, R., Hong, X., Zhang, B., Huang, W., Hou, W., Wang, G., Wang, X., Igusa, T., Liang, L., i Ji, H. (2021). DNA methylation mediates the effect of maternal smoking on offspring birthweight: a birth cohort study of multi-ethnic US mother-newborn pairs. *Clinical epigenetics*, 13(1), 47. <https://doi.org/10.1186/s13148-021-01032-6>
- Yabut, J. M., Crane, J. D., Green, A. E., Keating, D. J., Khan, W. I. i Steinberg, G. R. (2019). Emerging Roles for Serotonin in Regulating Metabolism: New Implications for an Ancient Molecule. *Endocrine reviews*, 40(4), 1092–1107. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00283>
- Yang, K., Wu, J. i Chen, X. (2022). Risk factors of perinatal depression in women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 22(1), 63. <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03684-3>
- Yildiz, G., Senturk, M. B., Yildiz, P., Cakmak, Y., Budak, M. S. i Cakar, E. (2017). Serum serotonin, leptin, and adiponectin changes in women with postpartum depression: controlled study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 295(4), 853–858. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4313-0>
- Yim, I. S. i Dunkel Schetter, C. (2019). Biopsychosocial predictors of perinatal depressive symptoms: Moving toward an integrative approach. *Biological Psychology*, 147, 107720. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2019.107720>
- Yim, I. S., Tanner Stapleton, L. R., Guardino, C. M., Hahn-Holbrook, J. i Dunkel Schetter, C. (2015). Biological and psychosocial predictors of PPD: Systematic review and call for integration. *Annual Review of Clinical Psychology*, 11, 99-137. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-101414-020426>
- Yu, Y., Liang, H. F., Chen, J., Li, Z. B., Han, Y. S., Chen, J. X. i Li, J. C. (2021). Postpartum Depression: Current Status and Possible Identification Using Biomarkers. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 620371. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.620371>

- Yuan, M., Yang, B., Rothschild, G., Mann, J. J., Sanford, L. D., Tang, X., Huang, C., Wang, C. i Zhang, W. (2023). Epigenetic regulation in major depression and other stress-related disorders: molecular mechanisms, clinical relevance and therapeutic potential. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), 309. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01519-z>
- Zalsman, G., Huang, Y. Y., Oquendo, M. A., Burke, A. K., Hu, X. Z., Brent, D. A., Ellis, S. P., Goldman, D. i Mann, J. J. (2006). Association of a triallelic serotonin transporter gene promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with stressful life events and severity of depression. *The American Journal of Psychiatry*, 163(9), 1588–1593. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.9.1588>
- Zendehdel, M. i Elyasi, F. (2018). Biopsychosocial etiology of premenstrual syndrome: A narrative review. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 7(2), 346–356. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_336\\_17](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_336_17)
- Zhang, X., Wang, L., Huang, F., Li, J., Xiong, L., Xue, H. i Zhang, Y. (2015). Evaluation of the promoter region polymorphism (5-HTTLPR) in the serotonin transporter gene in females with postpartum depression. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 9(1), 245–249. <https://doi.org/10.3892/etm.2014.2043>
- Zhao, X. i Zhang, Z. (2020). Risk factors for postpartum depression: An evidence-based systematic review of systematic reviews and meta-analyses. *Asian Journal of Psychiatry*, 102353. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102353>
- Zhu, J. H., Bo, H. H., Liu, B. P. i Jia, C. X. (2023). The associations between DNA methylation and depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 327, 439–450. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.01.079>
- Zrinski Petrović, D. (2023). *Uloga socijalne podrške u odnosu između ruminacije, depresivnosti i povezivanja majke s dojenčecom*. [Diplomski rad]. Hrvatsko katoličko sveučilište.
- Zuckerman, B., Amaro, H., Bauchner, H. i Cabral, H. (1989). Depressive symptoms during pregnancy: relationship to poor health behaviors. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 160(5 Pt 1), 1107–1111. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(89\)90170-1](https://doi.org/10.1016/0002-9378(89)90170-1)
- Żyrek, J., Klimek, M., Apanasewicz, A., Ciochoń, A., Danel, D. P., Marcinkowska, U. M., Mijas, M., Ziomkiewicz, A. i Galbarczyk, A. (2024). Social support during pregnancy and the risk of postpartum depression in Polish women: A prospective study. *Scientific Reports*, 14(1), 6906. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-57477-1>
- Žutić, M. (2018). *Prediktori depresivnosti u trudnoći*. [Diplomski rad]. Hrvatsko katoličko sveučilište.
- Žutić, M. (2023). Biopsychosocial Models of Peripartum Depression: A Narrative Review. *Clínica y Salud*, 34(2), 91 - 99. <https://doi.org/10.5093/clysa2023a16>



- Žutić, M., Brekalo, M. i Nakić Radoš, S. (2023). Gestational weight gain as a predictor of postpartum depression: a longitudinal study. In M. Knežević (Ed.), *Coping with Crisis – Pathways Towards Resilience: Selected Proceedings of the 3rd International Scientific Conference of the Department of Psychology at the Catholic University of Croatia* (pp.133-152). Catholic University of Croatia.
- Žutić, M., Nakić Radoš, S. i Kuna, K. (2018). Predictors of depressive symptoms during pregnancy. In S. Nakić Radoš (Ed.), *Protection and promotion of the well-being of children, youth, and families: Selected Proceedings of the 1st International Scientific Conference of the Department of Psychology at the Catholic University of Croatia* (pp.155-172). Catholic University of Croatia.

## 8. PRILOZI

### PRILOG A: Prikazi statističkih analiza

**Tablica A1**

*Sociodemografska obilježja i razlike trudnica koje su sudjelovale samo u prvoj točki (N = 92) i koje su sudjelovale u obje točke mjerenja (N = 202)*

	Samo prva točka N (%)	Obje točke N (%)	$\chi^2(df)$	<i>p</i>
Bračni status <sup>a</sup>				.442
udane/izvanbračna zajednica	91 (98.9%)	194 (96.5%)		
neudane	1 (1.1%)	7 (3.5%)		
Obrazovanje žene			2.57(1)	.109
osnovna ili srednja škola	42 (45.7%)	72 (35.8%)		
viša škola, fakultet ili više	50 (63.2%)	129 (64.2%)		
Obrazovanje partnera			0.36(1)	.549
osnovna ili srednja škola	44 (50.0%)	90 (46.2%)		
viša škola, fakultet ili više	44 (50.0%)	105 (53.8%)		
Radni status žene			3.10(1)	.078
zaposlene (stalno/određeno)	78 (84.8%)	185 (91.6%)		
nezaposlene	14 (15.2%)	17 (8.4%)		
Radni status partnera			3.25(1)	.072
zaposlen (stalno/određeno)	82 (92.1%)	190 (96.9%)		
nezaposlen	7 (7.9%)	6 (3.1%)		
Mjesto stanovanja			1.02(1)	.313
ruralno	23 (25.8%)	41 (20.5%)		
urbano	66 (74.2%)	159 (79.5%)		
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>t(df)</i>	<i>p</i>
Dob (godine)	33.5 (5.1)	33.9 (4.7)	-0.61(292)	.545

*Napomena.* <sup>a</sup> Fisherov “egzaktni” test; ukupan broj odgovora razlikuje se između ispitanih varijabli radi vrijednosti koje nedostaju.

**Tablica A2**

*Opstetrička obilježja i razlike trudnica koje su sudjelovale samo u prvoj točki (N = 92) i koje su sudjelovale u obje točke mjerenja (N = 202)*

	Samo prva točka N (%)	Obje točke N (%)	$\chi^2(df)$	<i>p</i>
Paritet <sup>a</sup>			1.38(1)	.241
prvorodilje	29 (31.5%)	78 (38.6%)		
višerodilje	63 (68.5%)	124 (61.4%)		
Planiranost trudnoće			0.03(1)	.870
planirana	62 (68.1%)	135 (67.2%)		
neplanirana	29 (31.9%)	66 (32.8%)		
Način začeća <sup>a</sup>				0.624
spontano	87 (94.6%)	187 (92.6%)		
potpomognuto	5 (5.4%)	15 (7.4)		
Razlog carskog reza			2.73(2)	.255
prethodni carski rez	53 (57.6%)	97 (48.02%)		
položaj na zadak	11 (12.0%)	24 (11.9%)		
ostalo	28 (30.4%)	81 (40.1%)		
Spol novorođenčeta			1.38(1)	.240
dječak	47 (51.1%)	118 (58.4%)		
djevojčica	45 (48.9%)	84 (41.6%)		
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>t(df)</i>	<i>p</i>
Gestacijska dob u T1 (tjedni)	38.7 (0.9)	38.7 (1.0)	-0.39(292)	.701
Gestacijska dob na porođaju (tjedni)	39.1 (0.9)	39.1 (0.9)	-0.61(292)	.542

*Napomena.* <sup>a</sup> Fisherov “egzaktni test”; ukupan broj odgovora razlikuje se između ispitanih varijabli radi vrijednosti koje nedostaju.

**Tablica A3**

Zdravstvena i antropometrijska obilježja te razlike trudnica koje su sudjelovale samo u prvoj točki ( $N = 92$ ) i koje su sudjelovale u obje točke mjerenja ( $N = 202$ )

	Samo prva točka $N$ (%)	Obje točke $N$ (%)	$\chi^2(df)$	$p$
Kronične bolesti			0.29(1)	.592
ne	75 (83.3%)	163 (80.7%)		
da	15 (16.7%)	39 (19.3%)		
Bolesti tijekom trudnoće			1.46(1)	.227
ne	31 (36.0%)	87 (43.7%)		
da	55 (64.0%)	112 (56.3%)		
Vrsta bolesti tijekom trudnoće				
gestacijski dijabetes <sup>1</sup>	36 (39.1%)	76 (37.6%)	0.03(1)	.854
štitnjača <sup>1</sup>	15 (17.4%)	42 (21.1%)	0.50(1)	.478
povišeni krvni tlak <sup>1</sup>	17 (19.8%)	28 (14.1%)	1.57(1)	.226
debljina <sup>1a</sup>	4 (4.7%)	20 (10.1%)		.166
migrena <sup>1a</sup>	3 (3.5%)	13 (6.5%)		.407
Bolesti prije trudnoće			2.44(1)	.119
ne	65 (72.2%)	125 (62.8%)		
da	25 (27.8%)	74 (37.2%)		
Lijekovi i vitamini prije trudnoće			0.00(1)	.991
ne	62 (67.4%)	136 (67.3%)		
da	30 (32.6%)	66 (32.7%)		
Pušenje u trudnoći			0.34(1)	.561
ne	59 (65.6%)	138 (69.0%)		
da ili prestala u trudnoći	31 (34.4%)	62 (31.0%)		
Uporaba alkohola u trudnoći			0.12(1)	.725
ne	72 (91.1%)	166 (89.7%)		
da	7 (8.9%)	19 (10.3%)		
	$M$ ( $SD$ )	$M$ ( $SD$ )	t test	$p$
ITM prije trudnoće	25.4 (6.8)	25.9 (6.2)	-0.34(292)	.525
Dobitak tjelesne mase u trudnoći	13.3 (6.9)	13.1 (5.5)	0.33(292)	.740

*Napomena.* <sup>1</sup> postotak odgovora „Da“; <sup>a</sup> Fisherov “egzaktni test”; ITM = indeks tjelesne mase; ukupan broj odgovora razlikuje se između ispitanih varijabli radi vrijednosti koje nedostaju.

**Tablica A4***Opstetrička i zdravstvena obilježja sudionica nakon porođaja (N = 202)*

	<i>N (%)</i>
Komplikacije na porođaju <sup>1</sup>	17 (8.4%)
Zdravstveni problem bebe nakon porođaja	
ne	157 (77.7%)
imalo je, ali sada više nema	20 (9.9%)
ima	25 (12.4%)
Bolesti majke nakon porođaja <sup>1</sup>	60 (29.9%)
Način hranjenja novorođenčeta	
isključivo dojenje	86 (42.6%)
pretežito dojenje	2 (1.0%)
dojenje s uvedenom dohranom	40 (19.8%)
u potpunosti mliječnom formulom	74 (36.6%)

*Napomena.* <sup>1</sup> postotak odgovora „Da“.

**Tablica A5**

*Prosječna koncentracija serotonina i metilacije gena za serotoniniski prijenosnik te razlike trudnica koje su sudjelovale samo u prvoj i koje su sudjelovale u obje točke mjerenja*

	Samo prva točka		Obje točke		<i>t(df)</i>	<i>p</i>
	<i>N</i>	<i>M (SD)</i>	<i>N</i>	<i>M (SD)</i>		
5HT_μM/L <sup>1</sup>	66	1.04 (0.46)	178	1.12 (0.45)	-1.21 (242)	.229
5HT_ng/mL <sup>2</sup>	66	184.03 (80.33)	178	197.92 (79.75)	-1.21 (242)	.229
5HT_ng/PC <sup>3</sup>	66	855.16 (369.96)	178	939.78 (378.48)	-1.56 (242)	.120
5HT_ng/PV <sup>4</sup>	66	90.94 (35.87)	178	100.18 (38.52)	-1.70 (242)	.091
Srednja vrijednost metilacije	40	23.81 (2.10)	184	23.65 (2.45)	0.38 (222)	.707

*Napomena.* \*  $p < .05$ ; <sup>1</sup>5HT\_μM/L – molarna koncentracija serotonina u punoj krvi; <sup>2</sup>5HT\_ng/mL – masena koncentracija serotonina u punoj krvi; <sup>3</sup>5HT\_ng/PC – masa serotonina po broju trombocita; <sup>4</sup>5HT\_ng/PV – masa serotonina po volumenu trombocita.

**Tablica A6**

*Raspodjela genotipova bialelnog polimorfizma 5-HTTLPR i trialelnog polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531 te razlike između sudionika koje su sudjelovale samo u prvoj (N = 90) i u obje točke mjerenja (N = 197)*

Polimorfizam i grupiranje	Samo prva točka N (%)	Obje točke N (%)	$\chi^2(df)$	<i>p</i>
<i>5-HTTLPR</i>			.67 (2)	.714
S/S	12 (13.3%)	31 (15.7%)		
S/L	47 (52.2%)	93 (47.2%)		
L/L	31 (34.4%)	73 (37.1%)		
Binarno kodiranje			.18 (1)	.669
S/S + S/L	59 (65.6%)	124 (62.9%)		
L/L	31 (34.4%)	73 (37.1%)		
<i>5-HTTLPR/rs25531</i>			.18 (5)	.882
S/S	12 (13.3%)	31 (15.7%)		
S/L <sub>G</sub>	7 (7.8%)	12 (6.1%)		
S/L <sub>A</sub>	40 (44.4%)	81 (41.1%)		
L <sub>G</sub> /L <sub>G</sub>	0 (0%)	2 (1.0%)		
L <sub>G</sub> /L <sub>A</sub>	6 (6.7%)	16 (8.1%)		
L <sub>A</sub> /L <sub>A</sub>	25 (27.8%)	55 (27.9%)		
Binarno kodiranje			.001 (1)	.980
S/S + S/L <sub>A</sub> + S/L <sub>G</sub> + L <sub>G</sub> /L <sub>A</sub> + L <sub>G</sub> /L <sub>G</sub>	65 (72.2%)	142 (72.1%)		
L <sub>A</sub> /L <sub>A</sub>	25 (27.8%)	55 (27.9%)		

*Napomena.* S – kratka varijanta; L – duga varijanta; L<sub>A</sub> – duga varijanta s adeninom na šestom nukleotidu; L<sub>G</sub> – duga varijanta s gvaninom na šestom nukleotidu.

**Tablica A7**

*Psihosocijalna obilježja i razlike trudnica koje su sudjelovale samo u prvoj (N = 92) i koje su sudjelovale u obje točke mjerenja (N = 202)*

	Samo prva točka <i>M (SD)</i>	Obje točke <i>M (SD)</i>	<i>t(df)</i>	<i>p</i>
<i>Varijable u trudnoći</i>				
Depresivnost	5.79 (4.05)	5.81 (4.63)	-0.03 (292)	.974
Stresori prvo tromjesečje	0.68 (1.02)	1.03 (1.37)	-.2.19 (292)	<b>.030*</b>
Stresori drugo tromjesečje	1.09 (1.55)	1.03 (1.36)	0.32 (292)	.749
Stresori treće tromjesečje	1.07 (1.38)	1.00 (1.26)	0.37 (292)	.713
Doživljaj stresa	10.30 (8.00)	9.94 (8.01)	0.35 (284)	.727
Opća anksioznost	5.47 (5.29)	5.43 (5.71)	0.05 (284)	.961
Anksioznost specifična za trudnoću	14.87 (6.92)	15.45 (6.80)	-0.66 (282)	.510
Socijalna podrška obitelji	33.24 (3.17)	33.51 (2.69)	-0.77 (287)	.442
Socijalna podrška prijatelja	30.49 (4.31)	31.18 (3.89)	-1.34 (286)	.182
Socijalna podrška partnera	22.80 (2.63)	23.08 (2.04)	-0.97 (285)	.377
<i>Varijable poslije porođaja</i>				
Depresivnost	-	4.67 (4.31)	-	-
Doživljaj stresa	-	3.82 (4.28)	-	-
Opća anksioznost	-	1.46 (2.46)	-	-
Socijalna podrška obitelji	-	32.48 (3.93)	-	-
Socijalna podrška prijatelja	-	29.89 (4.98)	-	-
Socijalna podrška partnera	-	22.39 (2.78)	-	-

*Napomena.* \*  $p < .05$ ; različit je broj odgovora na upitnicima, za sudionice samo u prvoj točki mjerenja u rasponu 89-92, a za sudionice u obje točke mjerenja u rasponu 198-202.



**Tablica A8**

*Vrijeme vađenja krvi u trudnoći te ispunjavanja upitnika u trudnoći i poslije porođaja*

Vrijeme sudjelovanja	<i>N</i>	Raspon	<i>M</i>	<i>SD</i>
Vađenje krvi prije porođaja (dani) <sup>1</sup>	192	0-4	0.14	0.54
Ispunjavanje upitnika prije porođaja (dani) <sup>1</sup>	202	0-5	1.07	0.91
Ispunjavanje upitnika poslije porođaja (tjedni) <sup>1</sup>	202	6.11-21.26	14.42	3.44
Ispunjavanje upitnika poslije porođaja (mjeseci) <sup>1</sup>	202	1.41-4.9	3.32	0.79

*Napomena.* <sup>1</sup>u odnosu na datum porođaja.

**Tablica A9**

*Prikaz Kolmogorov-Smirnovljevog testa normalnosti distribucija te indeksa asimetričnosti i spljoštenosti distribucija za koncentraciju serotonina i metilaciju izmjerene u trudnoći*

	<i>N</i>	Kolmogorov-Smirnov <i>z</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	Indeks asimetričnosti	Indeks spljoštenosti
<i>Koncentracija</i>						
<i>serotonina</i>						
5HT_μM/L <sup>1</sup>	178	0.06	170	.08	1.00	2.12
5HT_ng/mL <sup>2</sup>	178	0.06	170	.08	1.00	2.12
5HT_ng/PC <sup>3</sup>	178	0.08	170	<b>.02*</b>	0.67	0.32
5HT_ng/PV <sup>4</sup>	178	0.06	170	.20	0.93	1.78
<i>Metilacija DNA</i>						
5405 <sup>5</sup>	190	0.06	170	.20	0.55	0.58
5410 <sup>6</sup>	191	0.06	170	.20	0.33	-0.29
5418 <sup>7</sup>	191	0.05	170	.20	0.51	0.26
5425 <sup>8</sup>	191	0.07	170	.06	0.64	0.36
5433 <sup>9</sup>	191	0.06	170	.20	0.20	-0.08
5447 <sup>10</sup>	190	0.09	170	<b>.00**</b>	0.52	-0.21
5455 <sup>11</sup>	191	0.07	170	.06	0.76	1.18
5462 <sup>12</sup>	189	0.05	170	.20	0.44	1.01
5465 <sup>13</sup>	190	0.09	170	<b>.00**</b>	0.50	0.42
5480 <sup>14</sup>	191	0.07	170	<b>.03*</b>	0.29	-0.26
5489 <sup>15</sup>	189	0.05	170	.20	0.25	-0.15
5665 <sup>16</sup>	191	0.04	170	.20	-0.04	0.46
5690 <sup>17</sup>	191	0.04	170	.20	0.16	-0.18
5734 <sup>18</sup>	191	0.06	170	.20	-0.06	-0.17
5736 <sup>19</sup>	191	0.04	170	.20	0.06	1.60
Srednja vrijednost metilacije	184	0.04	170	.20	0.21	0.18

*Napomena.* \*  $p < .05$ , \*\* $p < .01$ ; <sup>1</sup>5HT\_μM/L = molarna koncentracija serotonina u punoj krvi; <sup>2</sup>5HT\_ng/mL = masena koncentracija serotonina u punoj krvi; <sup>3</sup>5HT\_ng/PC = masa serotonina po broju trombocita; <sup>4</sup>5HT\_ng/PV = masa serotonina po volumenu trombocita; <sup>5-19</sup> metilacija gena za serotoninski prijenosnik na pripadajućim pozicijama 5405-5736.

**Tablica A10***Prikaz testova normalnosti distribucija psihosocijalnih varijabli u trudnoći i poslije porođaja*

	Kolmogorov-Smirnov test			Shapiro-Wilk test		
	Z	df	p	Statistik	df	p
<i>Varijable u trudnoći</i>						
Depresivnost	0.13	191	<.00**	0.93	191	<.00**
Stresori prvo tromjesečje	0.26	191	<.00**	0.76	191	<.00**
Stresori drugo tromjesečje	0.26	191	<.00**	0.76	191	<.00**
Stresori treće tromjesečje	0.28	191	<.00**	0.78	191	<.00**
Doživljaj stresa	0.11	191	<.00**	0.93	191	<.00**
Opća anksioznost	0.18	191	<.00**	0.85	191	<.00**
Anksioznost specifična za trudnoću	0.06	191	.083	0.99	191	.222
Socijalna podrška obitelji	0.31	191	<.00**	0.61	191	<.00**
Socijalna podrška prijatelja	0.18	191	<.00**	0.86	191	<.00**
Socijalna podrška partnera	0.21	191	<.00**	0.84	191	<.00**
<i>Varijable poslije porođaja</i>						
Depresivnost	0.14	196	<.00**	0.87	196	<.00**
Doživljaj stresa	0.18	196	<.00**	0.83	196	<.00**
Opća anksioznost	0.29	196	<.00**	0.66	196	<.00**
Socijalna podrška obitelji	0.30	196	<.00**	0.72	196	<.00**
Socijalna podrška prijatelja	0.15	196	<.00**	0.87	196	<.00**
Socijalna podrška partnera	0.17	196	<.00**	0.84	196	<.00**

*Napomena.* \*  $p < .05$ , \*\* $p < .01$ .

**Tablica A11***Analiza raspona te indeksa asimetričnosti i spljoštenosti psiholoških varijabli (N = 202)*

	Raspon		Indeks	Indeks
	Stvarni	Teorijski	asimetričnosti	spljoštenosti
<i>Varijable u trudnoći</i>				
Depresivnost	0-21	0-30	0.92	0.65
Stresori prvo tromjesečje	0-8	0-27	1.85	4.27
Stresori drugo tromjesečje	0-6	0-27	1.61	2.38
Stresori treće tromjesečje	0-6	0-27	1.32	1.46
Doživljaj stresa	0-20	0-21	0.91	0.76
Opća anksioznost	0-15	0-21	1.34	1.98
Anksioznost specifična za trudnoću	0-35	0-48	0.28	-0.12
Socijalna podrška obitelji	22-35	7-35	-2.29	4.99
Socijalna podrška prijatelja	17-35	7-35	-0.91	0.57
Socijalna podrška partnera	15-25	5-25	-1.25	1.41
<i>Varijable poslije porođaja</i>				
Depresivnost	0-27	0-18	1.55	2.72
Doživljaj stresa	0-21	0-21	1.58	6.21
Opća anksioznost	0-14	0-21	2.34	6.96
Socijalna podrška obitelji	9-35	7-35	-2.19	1.98
Socijalna podrška prijatelja	11-35	7-35	-1.19	2.75
Socijalna podrška partnera	10-25	5-25	-1.48	2.72

*Napomena.* Različit je broj odgovora na upitnicima, u rasponu 198-202.

**Tablica A12***Rezultati jednosmjernih analiza varijance koncentracije serotonina s obzirom na efekt serije*

	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	Parcijalna kvadrirana eta
5HT_ng/mL <sup>1a</sup>	191599.97	4	478899.97	12.032	<.000**	-
5HT_ng/PC <sup>2</sup>	5566649.73	4	1391662.43	12.166	<.000**	0.220
5HT_ng/PV <sup>3</sup>	58862.81	4	14715.70	12.494	<.000**	0.224

*Napomena.* <sup>1</sup>5HT\_μM/L = molarna koncentracija serotonina u punoj krvi; <sup>2</sup>5HT\_ng/mL = masena koncentracija serotonina u punoj krvi; <sup>3</sup>5HT\_ng/PC = masa serotonina po broju trombocita; <sup>4</sup>5HT\_ng/PV = masa serotonina po volumenu trombocita; <sup>a</sup>Welch analiza varijance.

**Tablica A13**

*Rezultati jednosmjernih analiza kovarijance koncentracije serotonina s obzirom na genotip gena za serotonininski prijenosnik, uz kontrolu efekta serije*

	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	Parcijalna kvadrirana eta
<i>Masena koncentracija serotonina</i>						
Efekt serije	161457.00	1	161457.00	29.776	<b>.000**</b>	0.145
Genotip	1478.94	1	1478.94	0.273	.602	0.002
<i>Masa koncentracije serotonina po broju trombocita</i>						
Efekt serije	4681486.95	1	4681486.95	41.105	<b>.000**</b>	0.190
Genotip	155507.92	1	155507.92	1.365	.244	0.008
<i>Masa koncentracije serotonina po volumenu trombocita</i>						
Efekt serije	51550.50	1	51550.50	43.795	<b>.000**</b>	0.200
Genotip	512.92	1	512.92	0.436	.510	0.002

*Napomena.* \*\*  $p < .01$ .

**Tablica A14**

*Frekvencije bialelnog polimorfizma 5-HTTLPR i trialelnog polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531 uz testiranje Hardy-Weinbergove ravnoteže na cijelom uzorku (N = 197)*

	Opaženi broj genotipova N (%)	Očekivani broj genotipova N (%)	$\chi^2(df)$	<i>p</i>
<i>5-HTTLPR</i>				
S/S	31 (15.7%)	30 (15.5%)	0.026(2)	.987
S/L	93 (47.2%)	94 (47.7%)		
L/L	73 (37.1%)	72 (36.8%)		
<i>5-HTTLPR/rs25531</i>				
S/S	31 (15.7%)	30 (15.5%)	0.427(5)	.995
S/L <sub>G</sub>	12 (6.1%)	13 (6.4%)		
S/L <sub>A</sub>	81 (41.1%)	81 (41.3%)		
L <sub>G</sub> /L <sub>G</sub>	2 (1.0%)	1 (0.7%)		
L <sub>G</sub> /L <sub>A</sub>	16 (8.1%)	17 (8.5%)		
L <sub>A</sub> /L <sub>A</sub>	55 (27.9%)	54 (27.6%)		

*Napomena.* S – kratka varijanta; L – duga varijanta. L<sub>A</sub> – duga varijanta s adeninom na šestom nukleotidu; L<sub>G</sub> – duga varijanta s gvaninom na šestom nukleotidu.

**Tablica A15***Prikaz učestalosti doživljenih stresora po tromjesečjima (N = 202)*

	1. tromjesečje 2. tromjesečje 3. tromjesečje		
	N (%)		
1. Problemi sa šefom	<b>34 (16.83%)</b>	8 (3.96%)	1 (0.50%)
2. Problemi sa svekrvom i svekrvom	<b>21 (10.40%)</b>	<b>22 (10.89%)</b>	<b>20 (9.90%)</b>
3. Ozbiljne svađe s mužem/partnerom	<b>20 (9.90%)</b>	<b>19 (9.41%)</b>	13 (6.44%)
4. Seksualne poteškoće	<b>14 (6.93%)</b>	<b>22 (10.89%)</b>	<b>35 (17.33%)</b>
5. Financijski problemi	10 (4.95%)	17 (8.42%)	<b>25 (12.38%)</b>
6. Ozbiljna osobna bolest ili povreda (ne računajući komplikacije u trudnoći)	3 (1.49%)	4 (1.98%)	2 (0.99%)
7. Smrt supružnika ili partnera	1 (0.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
8. Smrt bliskog člana obitelji (a da nije supružnik)	8 (3.96%)	6 (2.97%)	9 (4.46%)
9. Smrt bliskog prijatelja (ne člana obitelji)	0 (0.00%)	3 (1.49%)	5 (2.48%)
10. Dobivanje novog člana obitelji	8 (3.96%)	4 (1.98%)	8 (3.96%)
11. Velika promjena u zdravlju ili ponašanju bliskog člana obitelji	6 (2.97%)	12 (5.94%)	<b>20 (9.90%)</b>
12. Preseljenje unutar istog grada	13 (6.44%)	7 (3.47%)	7 (3.47%)
13. Preseljenje u drugi grad ili državu	0 (0.00%)	2 (0.99%)	1 (0.50%)
14. Vi ili Vaš muž/partner ste bili uhićeni	1 (0.50%)	1 (0.50%)	1 (0.50%)
15. Vjenčali ste se	1 (0.50%)	9 (4.46%)	5 (2.48%)
16. Razveli ste se	1 (0.50%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
17. Prestali ste živjeti s mužem/partnerom	1 (0.50%)	1 (0.50%)	0 (0.00%)
18. Doživljaj izvanrednog postignuća	5 (2.48%)	6 (2.97%)	6 (2.97%)
19. Doživjeli ste promjenu odgovornosti na poslu	13 (6.44%)	13 (6.44%)	4 (1.98%)
20. Muž/partner je doživio promjenu odgovornosti na poslu	12 (5.94%)	<b>18 (8.91%)</b>	12 (5.94%)
21. Dobili ste otkaz	3 (1.49%)	1 (0.50%)	1 (0.50%)
22. Muž/partner je dobio otkaz	2 (0.99%)	1 (0.50%)	0 (0.00%)
23. Muž/partner je prešao na novu vrstu posla	8 (3.96%)	10 (4.95%)	5 (2.48%)
24. Kredit ili hipoteka na manji iznos	5 (2.48%)	5 (2.48%)	6 (2.97%)
25. Kredit ili hipoteka na veći iznos	11 (5.45%)	3 (1.49%)	3 (1.49%)
26. Doživjeli ste ovrhu	0 (0.00%)	1 (0.50%)	1 (0.50%)
27. Životni uvjeti su se znatno promijenili	8 (3.96%)	13 (6.44%)	13 (6.44%)

*Napomena. Najviše frekvencije označene su podebljano.*



**Tablica A16**

*Rezultati jednosmjernih analiza kovarijance koncentracije serotonina s obzirom na povišenu depresivnost u trudnoći i nakon porođaja, uz kontrolu efekta serije*

	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	Parcijalna kvadrirana eta
<i>Masena koncentracija serotonina</i>						
Efekt serije	163859.92	1	163859.92	30.184	>.000**	0.149
Depresivnost u trudnoći	485.78	1	485.78	0.089	.765	0.001
Depresivnost poslije porođaja	8031.29	1	8031.29	1.479	.226	0.008
<i>Masa koncentracije serotonina po broju trombocita</i>						
Efekt serije	5222627.61	1	5222627.61	45.112	>.000**	0.207
Depresivnost u trudnoći	12762.44	1	12762.44	0.110	.740	0.001
Depresivnost poslije porođaja	22634.85	1	22634.85	0.196	.659	0.001
<i>Masa koncentracije serotonina po volumenu trombocita</i>						
Efekt serije	54876.93	1	54876.93	46.206	>.000**	0.211
Depresivnost u trudnoći	97.43	1	97.43	0.082	.775	0.000
Depresivnost poslije porođaja	825.13	1	825.13	0.695	.406	0.004

*Napomena.* \*\*  $p < .01$

**Tablica A17**

*Raspodjela genotipova bialelnog 5-HTTLPR i trialelnog polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531 i genotipova grupiranih s obzorom na literaturne podatke te razlike između sudionica sa i bez povišene depresivnosti u trudnoći (N = 197)*

Polimorfizam i grupiranje	Bez povišene depresivnosti N (%)	Povišena depresivnost N (%)	$\chi^2(df)$	<i>p</i>
<i>5-HTTLPR</i> <sup>1</sup>				
S/S	39 (19.8%)	4 (2.03%)		
S/L	131 (66.5%)	9 (4.6%)		
L/L	97 (49.2%)	7 (3.6%)		
Binarno kodiranje			0.025 (1)	.875
S/S + S/L	113 (62.8%)	11 (64.7%)		
L/L	67 (37.2%)	6 (35.3%)		
<i>5-HTTLPR/rs25531</i> <sup>1</sup>				
S/S	27 (13.7%)	4 (2.0%)		
S/L <sub>G</sub>	11 (5.6%)	1 (0.5%)		
S/L <sub>A</sub>	75 (38.1%)	6 (3.0%)		
L <sub>G</sub> /L <sub>G</sub>	2 (1.0%)	0 (0.0%)		
L <sub>G</sub> /L <sub>A</sub>	14 (7.1%)	2 (1.0%)		
L <sub>A</sub> /L <sub>A</sub>	51 (25.9%)	4 (2.0%)		
Binarno kodiranje <sup>1</sup>				
S/S + S/L <sub>A</sub> + S/L <sub>G</sub> + L <sub>G</sub> /L <sub>A</sub> + L <sub>G</sub> /L <sub>G</sub>	129 (71.7%)	13 (76.5%)		.784
L <sub>A</sub> /L <sub>A</sub>	51 (28.3%)	4 (23.5%)		

*Napomena.* <sup>1</sup>Fisherov „egzaktni“ test; S – kratka varijanta; L – duga varijanta; L<sub>A</sub> – duga varijanta s adeninom na šestom nukleotidu; L<sub>G</sub> – duga varijanta s gvaninom na šestom nukleotidu.

**Tablica A18**

*Raspodjela genotipova bialelnog 5-HTTLPR i trialelnog polimorfizma 5-HTTLPR/rs25531 i genotipova grupiranih s obzorom na literaturne podatke te razlike između sudionika sa i bez povišene depresivnosti poslije porođaja (N = 197)*

Polimorfizam i grupiranje	Bez povišene depresivnosti N (%)	Povišena depresivnost N (%)	$\chi^2(df)$	<i>p</i>
<i>5-HTTLPR</i> <sup>1</sup>				.782
S/S	30 (16.2%)	1 (8.3%)		
S/L	86 (46.5%)	7 (58.3%)		
L/L	69 (37.3%)	4 (33.3%)		
Binarno kodiranje				1.000
S/S + S/L	116 (62.7 %)	8 (66.7%)		
L/L	69 (37.3%)	4 (33.3%)		
<i>5-HTTLPR/rs25531</i> <sup>1</sup>				
S/S	30 (15.2%)	1 (0.5%)		
S/L <sub>G</sub>	11 (5.6%)	1 (0.5%)		
S/L <sub>A</sub>	75 (38.1%)	6 (3.0%)		
L <sub>G</sub> /L <sub>G</sub>	2 (1.0%)	0 (0.0%)		
L <sub>G</sub> /L <sub>A</sub>	16 (8.1%)	0 (0.0%)		
L <sub>A</sub> /L <sub>A</sub>	51 (25.9%)	4 (2.0%)		
Binarno kodiranje <sup>1</sup>				.741
S/S + S/L <sub>A</sub> + S/L <sub>G</sub> + L <sub>G</sub> /L <sub>A</sub> + L <sub>G</sub> /L <sub>G</sub>	134 (72.4%)	8 (66.7%)		
L <sub>A</sub> /L <sub>A</sub>	51 (27.6%)	4 (33.3%)		

*Napomena.* <sup>1</sup>Fisherov „egzaktni“ test; S – kratka varijanta; L – duga varijanta; L<sub>A</sub> – duga varijanta s adeninom na šestom nukleotidu; L<sub>G</sub> – duga varijanta s gvaninom na šestom nukleotidu.

**Tablica A19***Prikaz testova razlika u metilaciji između sudionica sa i bez povišene depresivnosti u trudnoći*

Metilacija <sup>1</sup>	Bez povišene depresivnosti <i>M (SD)</i>	Povišena depresivnost <i>M (SD)</i>	<i>t(df)</i>	<i>p</i>
5405	6.78 (1.30)	7.11 (1.32)	-0.856(188)	.393
5410	19.66 (2.73)	19.45 (3.16)	0.264(189)	.792
5418	28.12 (3.03)	28.74 (3.99)	-0.672(189)	.502
5425	19.68 (2.40)	20.00 (3.25)	-0.433(189)	.665
5433	30.22 (3.31)	30.70 (4.36)	-0.478(189)	.633
5447	13.16 (2.23)	12.52 (2.54)	0.961(188)	.338
5455	14.63 (2.58)	14.67 (2.99)	-0.060(189)	.953
5462	11.05 (2.01)	10.80 (1.64)	0.419(187)	.676
5465	13.18 (2.44)	12.40 (1.94)	1.096(188)	.275
5480	16.30 (2.84)	16.27 (3.14)	0.035(189)	.972
5489	18.27 (3.10)	17.88 (3.48)	0.414(187)	.679
5665	61.40 (6.03)	61.65 (6.31)	-0.138(189)	.890
5690	38.24 (5.48)	38.73 (5.42)	-0.298(189)	.766
5734	41.39 (5.89)	40.52 (6.60)	0.489(189)	.625
5736	23.87 (4.08)	24.23 (4.20)	-0.292(189)	.771
Srednja vrijednost metilacije	23.65 (2.42)	23.71 (2.97)	-0.090(182)	.929

*Napomena.* <sup>1</sup>Navedene su pozicije analiziranih CpG mjesta prema referentnom slijedu NG\_011747.2 (NCBI).

**Tablica A20**

*Prikaz testova razlika u metilaciji na različitim CpG mjestima između sudionica sa i bez povišene depresivnosti poslije porođaja*

Metilacija <sup>1</sup>	Bez povišene depresivnosti <i>M (SD)</i>	Povišena depresivnost <i>M (SD)</i>	<i>t(df)</i>	<i>p</i>
5405	6.77 (1.29)	7.03 (1.39)	-0.746 (188)	.456
5410	19.62 (2.70)	20.03 (3.30)	-0.577 (189)	.564
5418	28.11 (2.99)	28.71 (4.13)	-0.744 (189)	.458
5425	19.70 (2.37)	19.73 (3.32)	-0.056 (189)	.955
5433	30.21 (3.26)	30.76 (4.53)	-0.631 (189)	.529
5447	13.06 (2.25)	13.77 (2.22)	-1.203 (188)	.230
5455	14.54 (2.53)	15.64 (3.18)	-1.637 (189)	.103
5462	11.03 (2.00)	11.10 (1.89)	-0.138 (187)	.891
5465	13.10 (2.39)	13.48 (2.65)	-0.607 (188)	.545
5480	16.28 (2.81)	16.56 (3.32)	-0.378 (189)	.706
5489	18.16 (3.07)	19.11 (3.61)	-1.162 (187)	.247
5665	61.41 (6.07)	61.53 (5.79)	-0.074 (189)	.941
5690	38.18 (5.48)	39.31 (5.27)	-0.792 (189)	.429
5734	41.35 (5.96)	41.12 (5.70)	0.152 (189)	.879
5736	23.94 (4.09)	23.45 (4.10)	0.455 (189)	.650
Srednja vrijednost metilacije	23.62 (2.43)	24.03 (2.70)	-0.623 (182)	.534

*Napomena.* <sup>1</sup>Navedene su pozicije analiziranih CpG mjesta prema referentnom slijedu NG\_011747.2 (NCBI).

**Tablica A21**

Rezultati hijerarhijske regresijske analize s biološkim varijablama (koncentracija serotonina, bialelni polimorfizam 5-HTTLPR i metilacija gena za serotoninski prijenosnik) kao prediktorima depresivnosti u trudnoći (N = 154)

Prediktor	1. korak			2. korak		
	$\beta$	B	SE(B)	$\beta$	B	SE(B)
Konstanta		1.02	3.32		-4.43	5.05
Efekt serije	0.13	1.18	0.77	0.08	0.76	0.83
Majčina dob	0.05	0.05	0.08	0.04	0.04	0.09
ITM prije trudnoće	0.14	0.11	0.06	0.17	0.13	0.07
Gestacijski dijabetes	-0.10	-0.99	0.85	-0.12	-1.15	0.85
Pušenje u trudnoći	-0.06	-0.62	0.80	-0.09	-0.88	0.82
Alkohol u trudnoći	<b>0.16*</b>	2.31	1.16	<b>0.18*</b>	2.56	1.17
Koncentracija serotonina 5HT_ng/mL				0.15	0.01	0.01
Bialelni 5-HTTLPR				0.00	0.02	0.78
Srednja vrijednost metilacije				0.09	0.16	0.17
		$R^2 = 0.059$			$\Delta R^2 = 0.026$	
		$F(6, 147) = 1.53$			$R^2 = 0.085$	
					$F(9, 144) = 1.48$	

Napomena. \* $p < .05$ ; ITM – indeks tjelesne mase; 5HT\_ngL – masena koncentracija serotonina u punoj krvi.

**Tablica A22**

Rezultati hijerarhijske regresijske analize s biološkim varijablama (koncentracija serotonina, bialelni polimorfizam 5-HTTLPR i metilacija gena za serotoninski prijenosnik) kao prediktorima depresivnosti poslije porođaja ( $N = 154$ )

Prediktor	1. korak			2. korak		
	$\beta$	<i>B</i>	<i>SE(B)</i>	$\beta$	<i>B</i>	<i>SE(B)</i>
Konstanta		2.06	3.04		-3.71	4.65
Efekt serije	0.13	1.11	0.70	0.11	0.92	0.77
Majčina dob	0.05	0.05	0.08	0.03	0.03	0.08
ITM prije trudnoće	-0.01	-0.01	0.06	0.02	0.02	0.06
Gestacijski dijabetes	0.03	0.24	0.78	0.01	0.13	0.78
Pušenje u trudnoći	0.07	0.59	0.73	0.04	0.32	0.75
Alkohol u trudnoći	<b>0.22**</b>	2.84	1.07	<b>0.23**</b>	2.99	1.07
Koncentracija serotonina 5HT_ng/mL				0.10	0.01	0.00
Bialelni 5-HTTLPR				0.01	0.05	0.72
Srednja vrijednost metilacije				0.12	0.21	0.15
		$R^2 = 0.065$ $F(6, 147) = 1.70$			$\Delta R^2 = 0.021$ $R^2 = 0.086$ $F(9, 144) = 1.50$	

*Napomena.* \*\* $p < .01$ ; ITM – indeks tjelesne mase; 5HT\_ng/mL – masena koncentracija serotonina u punoj krvi.

**Tablica A23**

*Rezultati hijerarhijske regresijske analize biološkim i psihosocijalnim varijablama iz trudnoće kao prediktorima depresivnosti poslije porođaja (N = 144)*

<i>Prediktor</i>	<i>1. korak</i>			<i>2. korak</i>			<i>3. korak</i>			
	$\beta$	<i>B</i>	<i>SE(B)</i>	$\beta$	<i>B</i>	<i>SE(B)</i>	$\beta$	<i>B</i>	<i>SE(B)</i>	
Konstanta		1.99	2.69		-1.08	4.21		5.43	8.18	
Efekt serije	0.06	0.48	0.63	0.04	0.32	0.69	0.05	0.40	0.69	
Majčina dob	0.01	0.01	0.07	0.00	0.00	0.07	-0.01	-0.01	0.07	
ITM prije trudnoće	-0.09	-0.07	0.05	-0.07	-0.05	0.06	-0.10	-0.07	0.06	
Gestacijski dijabetes	0.07	0.60	0.69	0.06	0.51	0.71	0.02	0.20	0.74	
Pušenje u trudnoći	0.08	0.72	0.65	0.06	0.51	0.69	0.05	0.45	0.70	
Alkohol u trudnoći	0.13	1.70	0.93	0.14	1.84	0.95	0.14	1.84	0.97	
Depresivnost u trudnoći	<b>0.53**</b>	0.49	0.07	<b>0.52**</b>	0.48	0.07	<b>0.34**</b>	0.32	0.11	
Koncentracija serotonina 5HT_ng/mL				0.07	0.00	0.00	0.09	0.01	0.00	
Bialelni 5-HTTLPR				-0.01	-0.09	0.66	-0.01	-0.05	0.67	
Srednja vrijednost metilacije				0.06	0.11	0.14	0.05	0.09	0.14	
Opća anksioznost u trudnoći							0.17	0.26	0.17	
Anksioznost specifična za trudnoću							0.07	0.05	0.06	
Doživljaj stresa u trudnoći							0.02	0.02	0.15	
Stresori drugo tromjesečje							-0.15	-0.48	0.29	
Stresori treće tromjesečje							0.09	0.29	0.29	
Socijalna podrška obitelji u trudnoći							-0.02	-0.03	0.13	
Socijalna podrška prijatelja u trudnoći							-0.09	-0.10	0.09	
Socijalna podrška partnera u trudnoći							-0.03	-0.06	0.19	
		$R^2 = 0.332$ $F(7, 136) = 9.65^{**}$			$\Delta R^2 = 0.007$ $R^2 = 0.339$ $F(10, 133) = 6.83^{**}$			$\Delta R^2 = 0.050$ $R^2 = 0.389$ $F(18, 125) = 4.16^{**}$		

*Napomena.* \*\* $p < .01$ ; ITM – indeks tjelesne mase; 5HT\_ng/mL – masena koncentracija serotonina u punoj krvi.



**Tablica A24**

*Rezultati regresijskih analiza pri provjeri moderacijske uloge bialelnog polimorfizma 5-HTTLPR između varijabli doživljaj stresa u trudnoći te stresori u 1., 2. i 3. tromjesečju i depresivnost u trudnoći*

	<i>B</i>	<i>SE (B)</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>IP donji</i>	<i>IP gornji</i>
(Konstanta) <sup>1</sup>	5.97	0.27	21.84	.000	5.43	6.51
Doživljaj stresa	0.98	0.07	13.12	<b>.000**</b>	0.83	1.12
Bialelni genotip 5-HTTLPR	-0.26	0.45	-0.58	.566	-1.15	0.63
Interakcija doživljaja stresa i bialelnog genotipa 5-HTTLPR	-0.25	0.11	-2.26	<b>.025*</b>	-0.46	-0.03
<i>R</i> <sup>2</sup> = 0.575						
<i>F</i> (3, 190) = <b>85.62**</b>						
(Konstanta) <sup>2</sup>	6.05	0.40	15.19	.000	5.27	6.84
Stresori 1. tromjesečje	0.64	0.29	2.21	<b>.028*</b>	0.07	1.21
Bialelni genotip 5-HTTLPR	-0.57	0.65	-0.88	.382	-1.86	0.72
Interakcija stresora u 1. tromjesečju i bialelnog genotipa 5-HTTLPR	0.70	0.48	1.46	.145	-0.24	1.64
<i>R</i> <sup>2</sup> = 0.086						
<i>F</i> (3, 193) = <b>6.06**</b>						
(Konstanta) <sup>2</sup>	6.08	0.39	15.57	.000	5.31	6.84
Stresori 2. tromjesečje	0.61	0.30	2.02	<b>.045*</b>	0.01	1.20
Bialelni genotip 5-HTTLPR	-0.68	0.64	-1.07	0.287	-1.95	0.58
Interakcija stresora u 2. tromjesečju i bialelnog genotipa 5-HTTLPR	1.00	0.46	2.19	<b>.029*</b>	0.10	1.90
<i>R</i> <sup>2</sup> = 0.124						
<i>F</i> (3, 193) = <b>9.07**</b>						
(Konstanta) <sup>2</sup>	6.10	0.40	15.28	.000	5.31	6.89
Stresori 3. tromjesečje	0.92	0.34	2.72	<b>.007**</b>	0.25	1.58
Bialelni genotip 5-HTTLPR	-0.73	0.66	-1.12	.265	-2.03	0.56
Interakcija stresora u 3. tromjesečju i bialelnog genotipa 5-HTTLPR	0.23	0.51	0.45	.651	-0.77	1.23
<i>R</i> <sup>2</sup> = 0.083						
<i>F</i> (3, 193) = <b>5.84**</b>						

*Napomena.* <sup>1</sup>*N* = 194; <sup>2</sup>*N* = 197; \**p* < .05; \*\**p* < .01.

## Tablica A25

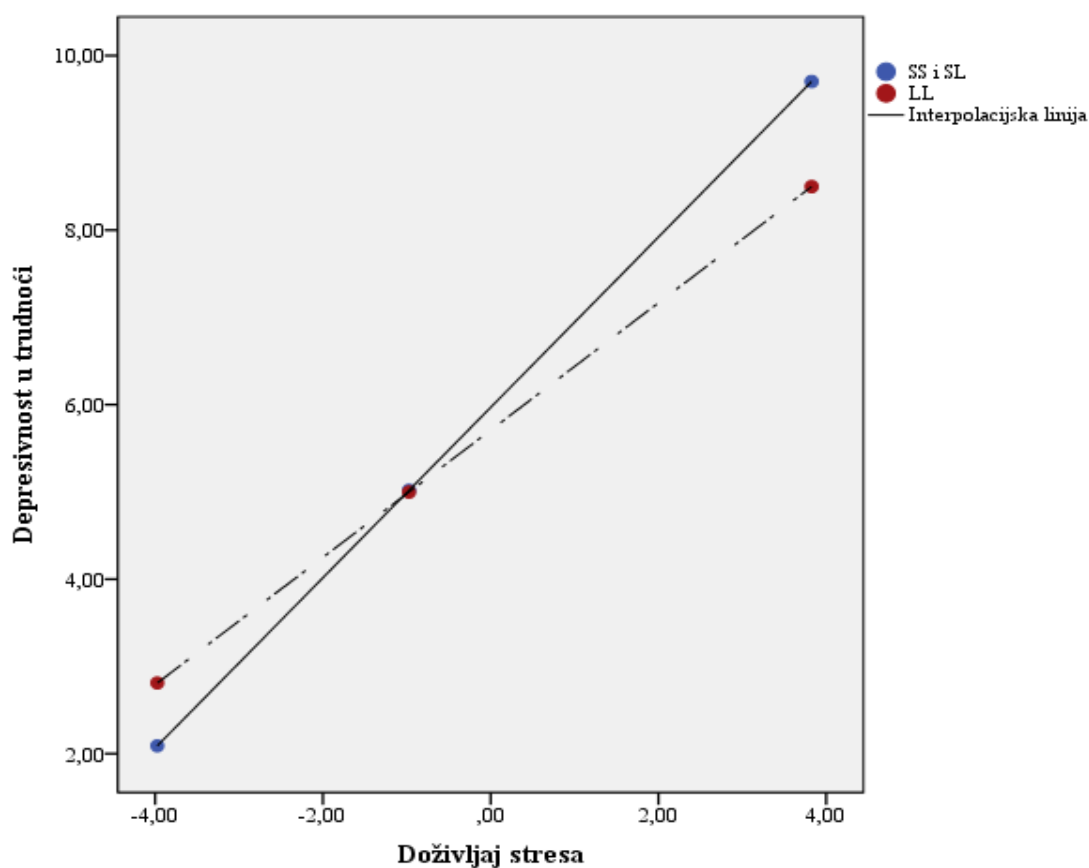
*Uvjetni efekti prediktora doživljaja stresa na različitim vrijednostima moderatora bialelnog polimorfizma 5-HTTLPR za depresivnost u trudnoći*

Vrijednost moderatora 5-HTTLPR	Efekt	Standardna pogreška	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>IP donji</i>	<i>IP gornji</i>
0 (S/S + S/L)	0.98	0.07	13.12	<b>.000**</b>	0.83	1.12
1 (L/L)	0.73	0.08	9.13	<b>.000**</b>	0.57	0.89

*Napomena.* \*\**p* < .01.

## Slika A1

*Grafički prikaz interakcije bialelnog polimorfizma 5-HTTLPR i doživljaja stresa za depresivnost u trudnoći.*



## Tablica A26

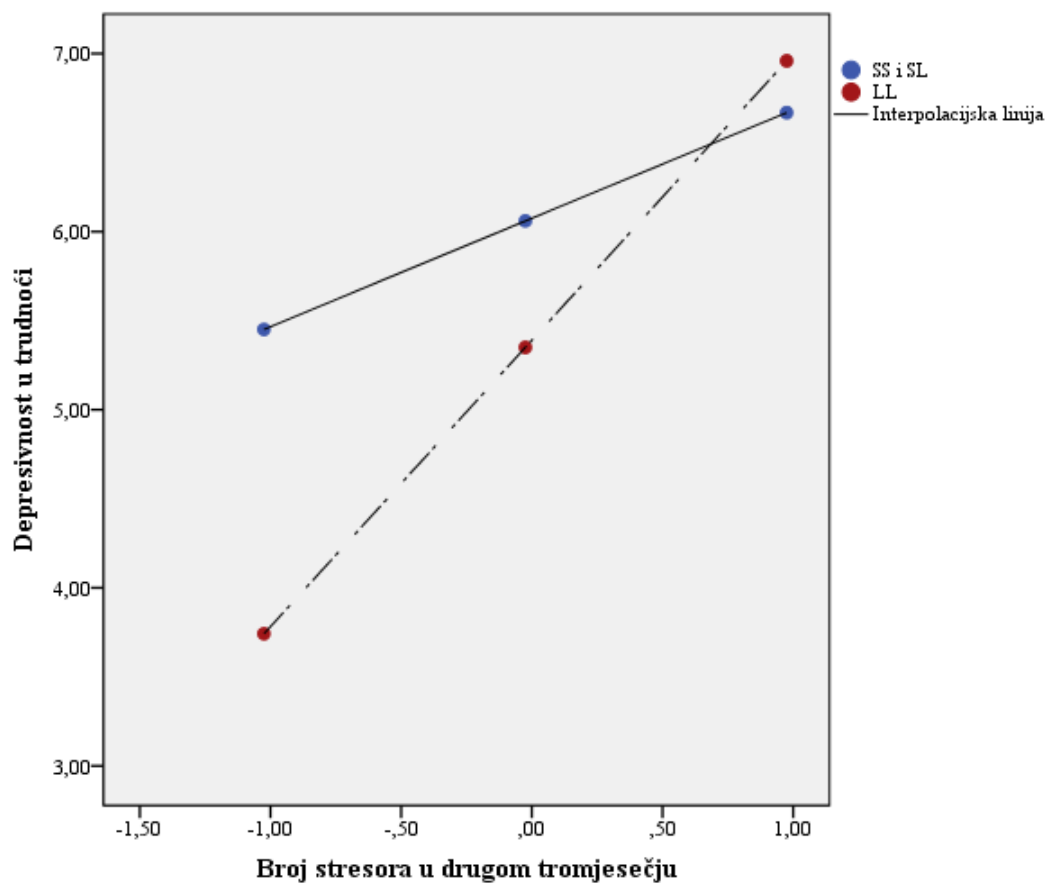
Uvjetni efekti prediktora broja stresora u drugom tromjesečju na različitim vrijednostima moderatora bialelnog polimorfizma 5-HTTLPR za depresivnost u trudnoći

Vrijednost moderatora 5-HTTLPR	Efekt	Standardna pogreška	<i>t</i>	<i>p</i>	IP donji	IP gornji
0 (S/S + SL)	0.61	0.30	2.01	<b>.045*</b>	0.01	1.20
1 (L/L)	1.61	0.34	4.71	<b>.000**</b>	0.94	2.28

Napomena. \* $p < .05$ ; \*\* $p < .01$ .

## Slika A2

Grafički prikaz interakcije bialelnog polimorfizma 5-HTTLPR i broja stresora u drugom tromjesečju za depresivnost u trudnoći.



**Tablica A27**

Rezultati regresijskih analiza pri provjeri moderacijske uloge bialelnog polimorfizma 5-HTTLPR u odnosu između varijabli doživljaj stresa u trudnoći te stresori u 1., 2. i 3. tromjesečju i depresivnost poslije porođaja

	<i>B</i>	<i>SE (B)</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>IP donji</i>	<i>IP gornji</i>
(Konstanta) <sup>1</sup>	4.75	0.35	13.74	.000	4.07	5.44
Doživljaj stresa	0.45	0.09	4.73	<b>.000**</b>	0.26	0.63
Bialelni genotip 5-HTTLPR	-0.16	0.57	-0.28	.779	-1.29	0.97
Interakcija doživljaja stresa i bialelnog genotipa 5-HTTLPR	0.06	0.14	0.41	.682	-0.22	0.33
<i>R</i> <sup>2</sup> = 0.199						
<i>F</i> (3, 190) = <b>15.77**</b>						
(Konstanta) <sup>2</sup>	4.76	0.38	12.55	.000	4.01	5.51
Stresori 1. tromjesečje	0.31	0.28	1.13	.259	-0.23	0.85
Bialelni genotip 5-HTTLPR	-0.33	0.62	-0.53	.598	-1.56	0.90
Interakcija stresora u 1. tromjesečju i bialelnog genotipa 5-HTTLPR	0.36	0.45	0.79	.432	-0.54	1.25
<i>R</i> <sup>2</sup> = 0.025						
<i>F</i> (3, 193) = 1.67						
(Konstanta) <sup>2</sup>	4.77	0.38	12.68	.000	4.03	5.51
Stresori 2. tromjesečje	0.23	0.29	0.78	.434	-0.35	0.80
Bialelni genotip 5-HTTLPR	-0.39	0.62	-0.62	.534	-1.60	0.83
Interakcija stresora u 2. tromjesečju i bialelnog genotipa 5-HTTLPR	0.66	0.44	1.50	.136	-0.21	1.53
<i>R</i> <sup>2</sup> = 0.041						
<i>F</i> (3, 193) = 2.73						
(Konstanta) <sup>2</sup>	4.78	0.38	12.59	.000	4.03	5.53
Stresori 3. tromjesečje	0.31	0.31	1.01	.315	-0.31	0.95
Bialelni genotip 5-HTTLPR	-0.41	0.62	-0.66	.510	-1.64	0.82
Interakcija stresora u 3. tromjesečju i bialelnog genotipa 5-HTTLPR	0.37	0.48	0.77	.443	-0.58	1.32
<i>R</i> <sup>2</sup> = 0.026						
<i>F</i> (3, 193) = 1.69						

Napomena. <sup>1</sup>*N* = 194; <sup>2</sup>*N* = 197; \*\**p* < .01.

## **PRILOG B: Prikazi korištenih mjernih instrumenata**

### **Korišteni mjerni instrumenti**

U nastavku su priloženi svi mjerni instrumenti koji su bili korišteni u ovom istraživanju: Skala procjene socijalne prilagodbe (SRRS), Ljestvica zabrinutosti u trudnoći (LJZT), Edinburški upitnik poslijeporođajne depresivnosti (EPDS), Skala depresivnosti, anksioznosti i stresa (DASS-21), Ljestvica percipirane socijalne podrške (SS-A) - podljestvice socijalna podrška obitelji i prijatelja i Ljestvica percipirane podrške partnera (LJPPP). U obje točke mjerenja, unutar upitnika koje su ispunjavale sudionice, bile su prikazane samo kratice korištenih upitnika, ali ne i njihovi puni nazivi.

## Skala procjene socijalne prilagodbe (SRRS)

Pred Vama je popis različitih životnih događaja. Molimo Vas da u kućicama desno označite  one događaje koji su se Vama dogodili **u prvom, drugom ili trećem tromjesečju ove trudnoće**. Ako se nešto javilo u samo jednom tromjesečju, označite samo to tromjesečje. Ako se nešto događalo u više tromjesečja, označite sva tromjesečja u kojima se događalo.

	1. tromjesečje	2. tromjesečje	3. tromjesečje
1. Problemi sa šefom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Problemi sa svekrom i svekrvom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ozbiljne svađe s mužem/partnerom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Seksualne poteškoće	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Financijski problemi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Ozbiljna osobna bolest ili povreda (ne računajući komplikacije u trudnoći)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Smrt supružnika ili partnera	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Smrt bliskog člana obitelji (a da nije supružnik)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Smrt bliskog prijatelja (ne člana obitelji)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Dobivanje novog člana obitelji	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Velika promjena u zdravlju ili ponašanju bliskog člana obitelji	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Preseljenje unutar istog grada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Preseljenje u drugi grad ili državu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Vi ili Vaš muž/partner ste bili uhićeni	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Vjenčali ste se	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Razveli ste se	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Prestali ste živjeti s mužem/partnerom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Doživljaj izvanrednog postignuća	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Doživjeli ste promjenu odgovornosti na poslu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Vaš muž/partner je doživio promjenu odgovornosti na poslu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Dobili ste otkaz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Vaš muž/partner je dobio otkaz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Vaš muž/partner je prešao na novu vrstu posla	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Uzeli ste kredit ili hipoteku na manji iznos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Uzeli ste kredit ili hipoteku na veći iznos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Doživjeli ste ovrhu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Vaši životni uvjeti znatno su se promijenili	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Ljestvnica zabrinutosti u trudnoći (LJZT)

Svakodnevno nam se događaju stvari koje nas mogu malo zabrinuti, ali nam mogu predstavljati i velike teškoće, probleme i pritiske. Takvi se događaji mogu i češće ponavljati. Ovdje je popis nekih događaja te specifičnih misli i problema koji se javljaju tijekom trudnoće, a koji mogu zabrinuti osobu. Dok čitate, procijenite koliko ste u **posljednjih mjesec dana** brinuli o svakom od navedenih problema.

	Uopće me nije brinulo	Malo me brinulo	Prilično me brinulo	Izrazito me brinulo
1. Financijske teškoće	0	1	2	3
2. Briga oko dugovanja novca	0	1	2	3
3. Strah od ozljeda koje mogu ugroziti trudnoću	0	1	2	3
4. Problemi s roditeljima	0	1	2	3
5. Problemi s partnerom	0	1	2	3
6. Zabrinutost je li trudnoća normalna	0	1	2	3
7. Strah od spontanog pobačaja	0	1	2	3
8. Strah od debljanja i gubitka figure	0	1	2	3
9. Zabrinutost pri pomisli na majčinstvo	0	1	2	3
10. Briga oko zdrave prehrane	0	1	2	3
11. Nezadovoljstvo vlastitim izgledom	0	1	2	3
12. Strah od porođaja	0	1	2	3
13. Zabrinutost hoće li se dijete roditi zdravo	0	1	2	3
14. Briga za vlastito zdravlje	0	1	2	3
15. Strah od dojenja	0	1	2	3
16. Strah od mogućih zdravstvenih komplikacija nakon porođaja	0	1	2	3

## Edinburški upitnik poslijeporodajne depresivnosti (EPDS)

Molimo Vas označite odgovore koji najbolje opisuju kako se osjećate **posljednjih 7 dana** (a ne samo danas). Ovdje je primjer:

Osjećala sam se sretno.

Da, cijelo vrijeme

Da, uglavnom      Ovo bi značilo: „Uglavnom sam se osjećala sretno

Ne, ne baš često      tijekom posljednjih tjedan dana.”

Ne uopće

Molimo Vas popunite upitnik na isti način.

---

### U posljednjih 7 dana:

1. Mogla sam se smijati i vidjeti smiješnu stranu stvari:

kao i inače

ne toliko često kao inače

sigurno manje nego inače

ne uopće

2. Radovala sam se stvarima unaprijed:

kao i inače

ne toliko često kao inače

sigurno manje nego inače

jedva uopće

3. Nepotrebno sam se okrivljavala kad bi stvari krenule krivo:

da, većinu vremena

da, dio vremena

ne baš često

ne, nikad

4. Bila sam uznemirena ili zabrinuta bez pravog razloga:

ne uopće

jedva ikad

da, ponekad

da, vrlo često

5. Osjećala sam se uplašeno ili uspaničeno bez pravog razloga:

da, prilično često

da, ponekad

ne baš često

ne uopće

6. Stvari su me opterećivale:

da, većinu vremena nisam bila sposobna nositi se sa stvarima

da, ponekad se nisam mogla nositi sa stvarima kao što inače znam

ne, većinu vremena sam se nosila sa stvarima prilično dobro

ne, nosila sam se sa stvarima jednako kao i uvijek

7. Bila sam tako nesretna da sam imala poteškoća sa spavanjem:

da, većinu vremena

da, ponekad

ne baš često

ne uopće

8. Osjećala sam se tužno ili jadno:

da, većinu vremena

da, prilično često

ne baš često

ne uopće

9. Bila sam toliko nesretna da sam plakala:

da, većinu vremena

da, prilično često

samo povremeno

ne, nikad

10. Pala mi je na pamet misao da se ozlijedim:

da, prilično često

ponekad

gotovo nikad

nikad



### Skala depresivnosti, anksioznosti i stresa (DASS-21)

Molimo Vas da za svaku tvrdnju zaokružite broj u stupcu koji najbolje opisuje kako ste se osjećali u zadnjih tjedan dana.

	Uopće se nije odnosilo na mene.	Odnosilo se na mene u određenoj mjeri ili neko vrijeme.	Odnosilo se na mene u većoj mjeri ili dobar dio vremena.	Gotovo u potpunosti/većinu vremena se odnosilo na mene.
1. Bilo mi je teško smiriti se.	0	1	2	3
2. Sušila su mi se usta.	0	1	2	3
3. Doživjela sam teškoće s disanjem (npr. ubrzano disanje, gubitak daha bez fizičkog napora).	0	1	2	3
4. Bila sam sklona pretjeranim reakcijama na događaje.	0	1	2	3
5. Doživljavala sam drhtanje (npr. u rukama).	0	1	2	3
6. Osjećala sam se jako nervozno.	0	1	2	3
7. Zabrinjavale su me situacije u kojima bih mogla paničariti ili se osramotiti.	0	1	2	3
8. Osjetila sam da postajem uznemirena.	0	1	2	3
9. Bilo mi je teško opustiti se.	0	1	2	3
10. Nisam podnosila da me išta ometa u onome što sam radila.	0	1	2	3
11. Osjetila sam da sam blizu panici.	0	1	2	3
12. Događalo mi se da sam bila prilično osjetljiva.	0	1	2	3
13. Bila sam svjesna rada svog srca bez fizičkog napora (npr. osjećaj preskakanja i ubrzanog rada srca).	0	1	2	3
14. Bila sam uplašena bez opravdanog razloga.	0	1	2	3

**Ljestvica percipirane socijalne podrške (SS-A)- podljestvice socijalna podrška obitelji i prijatelja**

U ovom upitniku naveden je niz tvrdnji za koje Vas molimo da procijenite u kolikoj se mjeri odnose na Vas. Pažljivo pročitajte svaku tvrdnju i zaokružite uz nju odgovarajući broj. Brojevi imaju sljedeće značenje:

**1 – uopće se ne slažem**

**2 – ne slažem se**

**3 – niti se slažem, niti se ne slažem**

**4 – slažem se**

**5 – potpuno se slažem**

1. Prijatelji me poštuju.	1	2	3	4	5
2. Moji prijatelji i ja činimo mnogo jedni drugima.	1	2	3	4	5
3. Obitelj me poštuje.	1	2	3	4	5
4. Moji prijatelji i ja smo važni jedni drugima.	1	2	3	4	5
5. Moja obitelj će mi uvijek, kada to smatram potrebnim, priskočiti u pomoć na bilo koji način.	1	2	3	4	5
6. Prijatelji se brinu za mene.	1	2	3	4	5
7. Pouzdajem se u članove svoje obitelji.	1	2	3	4	5
8. Vrlo sam povezana sa svojim prijateljima.	1	2	3	4	5
9. Važna sam svojoj obitelji.	1	2	3	4	5
10. Moja me obitelj jako voli.	1	2	3	4	5
11. Prijatelji me prihvaćaju onakvu kakva jesam.	1	2	3	4	5
12. Moja se obitelj brine za mene.	1	2	3	4	5
13. Mogu se pouzdati u svoje prijatelje.	1	2	3	4	5
14. Moja me obitelj prihvaća sa svim mojim dobrim i lošim stranama.	1	2	3	4	5

### Ljestvica percipirane podrške partnera (LJPPP)

Zaokružite odgovarajući broj uz svako pitanje, pri čemu broj 1 označava odgovor „uopće ne“, a 5 označava odgovor „u potpunosti“. Ako niste u vezi, stavite "x" u kvadratić ispod i prijedite na sljedeću stranu.

nije primjenjivo

	uopće ne	uglavnom ne	ni da, ni ne	uglavnom da	u potpunosti
1. Koliko ste općenito zadovoljni odnosom s Vašim partnerom?	1	2	3	4	5
2. Koliko se možete povjeriti svom partneru?	1	2	3	4	5
3. Koliko Vam emocionalne podrške pruža partner?	1	2	3	4	5
4. Koliko Vam partner pomaže u kućanskim poslovima i drugim obvezama?	1	2	3	4	5
5. Koliko se možete pouzdati u svog partnera kad Vam je potrebna pomoć?	1	2	3	4	5

## 9. ŽIVOTOPIS

Maja Žutić rođena je 17. prosinca 1993. godine u Zagrebu gdje je završila osnovnu školu i VII. opću gimnaziju. Studij psihologije upisala je 2012. godine na Hrvatskom katoličkom sveučilištu, a diplomirala je 2018. godine među najboljima u generaciji s temom „*Prediktori depresivnosti u trudnoći*“. Tijekom studija završila je i Program za stjecanje nastavničkih kompetencija.

Nakon pripravništva u Osnovnoj školi Rapska, 2020. godine zaposlila se kao asistentica na Hrvatskom katoličkom sveučilištu na projektu „*Utjecaj majčinog metaboličkog stanja na serotoninški sustav posteljice i neonatusa: od metilacije DNA do funkcije proteina*“ te u izvođenju nastave na prijediplomskom i diplomskom studiju psihologije iz područja biološke, kliničke i zdravstvene psihologije. Autorica je i koautorica dvanaest znanstvenih radova i preko trideset priopćenja na međunarodnim konferencijama. Završila je prvi stupanj bihevioralno-kognitivnih terapija i tečaj mindfulnessa za stručnjake te se usavršavala na edukacijama o peripartalnom mentalnom zdravlju i naprednoj statistici na poznatim europskim sveučilištima i institucijama u Belgiji, Portugalu, Nizozemskoj, Bugarskoj, Albaniji i na Malti.

Doktorski studij upisala je 2021. godine, otkada je bila suradnica na dva domaća i četiri međunarodna projekta te COST Akcije o peripartalnom mentalnom zdravlju, pri čemu je obnašala nekoliko rukovodećih pozicija, uključujući suvoditeljicu radne skupine i koordinatoricu za mlade istraživače. Sudjelovala je u organizaciji četiri međunarodne konferencije te održala brojna predavanja i radionice o peripartalnom mentalnom zdravlju za zdravstvene djelatnike i širu javnost. Od 2018. godine volonterski je uključena u rad udruge Centar za reproduktivno mentalno zdravlje, a od 2020. godine kao voditeljica administrativnih poslova i koordinatorica rada volontera. Članica je Hrvatske psihološke komore, Hrvatskog psihološkog društva, Society for Reproductive and Infant Psychology i Europskog društva za zdravstvenu psihologiju te je dobitnica četiri američke stipendije za mlade istraživače.

## 10. POPIS OBJAVLJENIH RADOVA

### Radovi u znanstvenim časopisima:

**Žutić, M.**, Matijaš, M., Štefulj, J., Brekalo, M. i Nakić Radoš, S. (u tisku). Gestational diabetes mellitus and peripartum depression: a longitudinal study of a bidirectional relationship. *BMC Pregnancy and Childbirth*.

Nakić Radoš, S., Brekalo, M., **Žutić, M.**, Matijaš, M., Habek, D., Marton, I., Tikvica Luetić, A., Prka, M., Ujević, B., Štefulj, J., Pačić-Turk, Lj., Čivljak, M., Bošnjaković, J., Čartolovni, A. i Ayers, S. (2024). Prospective study of individual characteristics and post-traumatic stress disorder (PTSD) symptoms following childbirth: birth satisfaction as a moderator. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*. *Advance online publication*. <https://doi.org/10.1037/tra0001823>

**Žutić, M.**, Matijaš, M. i Nakić Radoš, S. (2024). Dysphoric Milk Ejection Reflex: Measurement, Prevalence, Clinical Features, Maternal Mental Health, and Mother-Infant Bonding. *Breastfeeding Medicine : the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine*, 10.1089/bfm.2024.0172. *Advance online publication*. <https://doi.org/10.1089/bfm.2024.0172>

Nakić Radoš, S., Matijaš, M., Brekalo, M. i **Žutić, M.** (2024). Development and validation of the Peripartum depression scale. *Journal of Affective Disorders Report*, 17, 100820. <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2024.100820>

Nakić Radoš, S., Kömürcü Akik, B., **Žutić, M.**, Rodriguez-Muñoz, M. F., Uriko, K., Motrico, E., Moreno-Peral, P., Apter, G. i Lambregtse-van den Berg, M. (2024). Diagnosis of peripartum depression disorder: A state-of-the-art approach from the COST Action Riseup-PPD. *Comprehensive Psychiatry*, 130, 152456. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2024.152456>

Uriko, K., Cristoforou, A., Motrico, E., Moreno-Paral, P., Kömürcü Akik, B., **Žutić, M.** i Lambregtse-van den Berg, M. P. (2023). Paternal peripartum depression: emerging issues and questions on prevention, diagnosis and treatment. A consensus report from the cost action Riseup-PPD. *Journal of Reproductive and Infant Psychology*, 1–19, <https://10.1080/02646838.2023.2266470>

**Žutić, M.** (2023). Biopsychosocial Models of Peripartum Depression: A Narrative Review. *Clínica y Salud*, 34(2), 91–99. <https://doi.org/10.5093/clysa2023a16>

Motrico, E., Moreno-Peral, P., Uriko, K., Hancheva, C., Brekalo, M., Ajaz, E., Apter, G., Bramante, A., Conejo-Cerón, S., Christoforou, A., Dikmen-Yildiz, P., Evagorou, O., Fonseca, A., Lupattelli, A., Radoš, S. N., Al Maach, N., Rodriguez-Muñoz, M. F., **Žutić, M.** i Lambregtse-van den Berg, M. P. (2022). Clinical practice guidelines with recommendations for peripartum depression: A European systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 146(4), 325–339. <https://doi.org.10.1111.acps.13478>

Horvatiček, M., Perić, M., Bečeheli, I., Klasić, M., **Žutić, M.**, Kesić, M., Desoye, G., Nakić Radoš, S., Ivanišević, M., Hranilovic, D. i Štefulj, J. (2022). Maternal Metabolic State and Fetal Sex and Genotype Modulate Methylation of the Serotonin Receptor Type 2A Gene (HTR2A) in the Human Placenta. *Biomedicines*, 10(2), 467. <https://doi.org.10.3390.biomedicines10020467>

Vukšić, N., **Žutić, M.** i Nakić Radoš, S. (2022). Razlike u percipiranom temperamentu dojenčeta, povezivanju s dojenčetom i mentalnom zdravljom između majki koje doje i ne doje. *Psihološke teme*, 31(2), 359-381. <https://doi.org.10.31820.pt.31.2.8>

#### **Radovi u zbornicima konferencija:**

**Žutić, M.**, Brekalo, M. i Nakić Radoš, S. (2023). Gestational weight gain as a predictor of postpartum depression: a longitudinal study. U M. Knežević (Ur.), *Coping with Crisis – Pathways Towards Resilience: Selected Proceedings of the 3rd International Scientific Conference of the Department of Psychology at the Catholic University of Croatia* (str.133–152). Catholic University of Croatia.

**Žutić, M.**, Nakić Radoš, S. i Kuna, K. (2018). Predictors of depressive symptoms during pregnancy. U S. Nakić Radoš (Ur.), *Protection and promotion of the well-being of children, youth, and families: Selected Proceedings of the 1st International Scientific Conference of the Department of Psychology at the Catholic University of Croatia* (str.155–172). Catholic University of Croatia.

### **Stručni radovi:**

**Žutić, M.**, Kuhar, L. i Nakić Radoš, S. (2020). Trudnoća i rano majčinstvo – smjernice za očuvanje mentalnog zdravlja tijekom pandemije. U Hrvatska psihološka komora (Ur.), *Koronavirus i mentalno zdravlje: Psihološki aspekti, savjeti i preporuke* (str. 284–287).

Kuljanac, A., **Žutić, M.**, Kuljanac, I. i Cvitanović, H. (2019). Maligne bolesti kod djece i psihološke posljedice za dijete i obitelj. *Acta Medica Carolostadii*, 7 (str. 30–33).

### **Knjige i uredništva:**

Pačić-Turk, Lj. i **Žutić, M.** (Ur.). (2021). *3. međunarodni znanstveno-stručni skup Odjela za psihologiju Hrvatskog katoličkog sveučilišta: Promjenjive životne okolnosti – prilika za rast pojedinca i zajednice – Knjiga sažetaka*. Hrvatsko katoličko sveučilište.