

# Analiza kvalitete sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja alternativne i komplementarne terapije depresije

---

Vulić, Tea

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:924557>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-04**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**

**I**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Tea Vulić**

**ANALIZA KVALITETE SAŽETAKA RANDOMIZIRANIH KONTROLIRANIH  
KLINIČKIH ISTRAŽIVANJA ALTERNATIVNE I KOMPLEMENTARNE  
TERAPIJE DEPRESIJE**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2022./2023.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Josipa Bukić**

**Split, rujan 2023.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**

**I**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Tea Vulić**

**ANALIZA KVALITETE SAŽETAKA RANDOMIZIRANIH KONTROLIRANIH  
KLINIČKIH ISTRAŽIVANJA ALTERNATIVNE I KOMPLEMENTARNE  
TERAPIJE DEPRESIJE**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2022./2023.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Josipa Bukić**

**Split, rujan 2023.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

## DIPLOMSKI RAD

**Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet  
Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija  
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska**

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti

**Znanstveno polje:** Farmacija

**Tema rada:** prihvaćena je na 79. sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na 35. sjednici fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i 24. sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta

**Mentor:** doc. dr. sc. Josipa Bukić, mag.pharm

### ANALIZA KVALITETE SAŽETAKA RANDOMIZIRANIH KONTROLIRANIH KLINIČKIH ISTRAŽIVANJA ALTERNATIVNE I KOMPLEMENTARNE TERAPIJE DEPRESIJE

Tea Vulić, broj indeksa: 242

#### Sažetak

**Cilj:** Cilj istraživanja bio je procjena kvalitete sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja o alternativnoj i komplementarnoj terapiji depresije.

**Materijal i metode:** Za procjenu kvalitete sažetaka korišten je CONSORT-A alat koji je uključivao 17 stavki. Za pretraživanje sažetaka korišten je PubMed, a ključne riječi su bile “depression“ i “alternative therapy“.

**Rezultati:** U istraživanje je uključen 521 sažetak randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja o alternativnoj i komplementarnoj terapiji depresije. Vrijednost medijana za ukupni zbroj svih ispitivanih stavki CONSORT-A bila je 7, a IKR (interkvartilni raspon) 5-8. Najčešće prijavljene stavke istraživanja bile su cilj i ishod, uključene intervencije te zaključci. Stavke koje su najviše nedostajale su način randomizacije ispitanika, nuspojave, dizajn ispitivanja i izvor financiranja.

**Zaključak:** Provedeno istraživanje ukazuje na nisku kvalitetu sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja o alternativnoj i komplementarnoj terapiji depresije prema CONSORT-A listi zbog nedostataka informacija i transparentnosti rezultata. Sažetci budućih istraživanja o ovoj temi trebali bi biti kvalitetniji.

**Ključne riječi:** depresija, alternativne metode, randomizirano kontrolirano istraživanje, Consort

**Rad sadrži:** 37 stranica, 4 slike, 2 tablice i 53 literaturnih referenci

**Jezik izvornika:** hrvatski

#### Sastav Povjerenstva za obranu:

1. doc. dr. sc. Doris Rušić - predsjednik povjerenstva
2. doc. dr. sc. Dario Leskur
3. doc. dr. sc. Josipa Bukić - mentor

**Datum obrane:** 12.09.2023.

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Medicinskog fakulteta u Splitu, Šoltanska 2**

## BASIC DOCUMENTATION CARD

## GRADUATE THESIS

**Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine  
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy  
University of Split, Croatia**

**Scientific area:** Biomedical sciences

**Scientific field:** Pharmacy

**Thesis subject:** was approved by Council Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, no. 79 as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. 35 and Faculty Council of School of Medicine, session no. 24

**Mentor:** Josipa Bukić, asst. prof., PhD

### **THE REPORTING QUALITY OF ABSTRACTS OF RANDOMIZED CONTROLLED CLINICAL TRIALS ON ALTERNATIVE AND COMPLEMENTARY DEPRESSION THERAPY**

Tea Vulić, index number: 242

#### **Summary**

**Objectives:** The objective of the research was to assess the quality of summaries of randomized controlled clinical trials on alternative and complementary therapy for depression.

**Material and methods:** The CONSORT-A tool, which included 17 items, was used to assess the quality of abstracts. PubMed was used to search for abstracts, and the key words were "depression" and "alternative therapies".

**Results:** There were 521 abstracts of randomized controlled clinical trials on alternative and complementary therapy for depression included in the research. The median value for the total sum of all examined CONSORT-A items was 7, and the IQR (interquartile range) is 5-8. The most frequently reported items of research were the goal and outcome, included interventions and conclusions. The items that were missing the most time were the method of subject randomization, adverse effects, trial design, and funding source.

**Conclusion:** The conducted research indicates a low quality of summaries of randomized controlled clinical trials on alternative and complementary therapy for depression according to the CONSORT list due to the lack of information and transparency of results. Abstracts of future researches on this topic should be of better quality.

**Key words:** depression, alternative methods, randomized controlled trial, Consort

**Thesis contains:** 37 pages, 4 figures, 2 tables and 53 references

**Original in:** Croatian

#### **Defense committee:**

1. Doris Rušić, asst. prof., PhD - chair person
2. Dario Leskur, asst. prof., PhD
3. Josipa Bukić, asst. prof., PhD - supervisor

**Defense date:** 12.09.2023.

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in** Library of School of Medicine, Šoltanska 2.

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. DEPRESIVNI POREMEĆAJ .....	2
1.2. ETIOLOGIJA DEPRESIVNOG POREMEĆAJA .....	2
1.3. SIMPTOMI DEPRESIJE .....	3
1.4. DIJAGNOSTIKA DEPRESIJE .....	4
1.5. LIJEČENJE DEPRESIJE .....	5
1.5.1. FARMAKOLOŠKA TERAPIJA DEPRESIJE .....	5
1.5.2. ALTERNATIVNA I KOMPLEMENTARNA TERAPIJA DEPRESIJE .....	7
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	10
3. MATERIJALI I METODE .....	12
4. REZULTATI .....	15
5. RASPRAVA .....	20
6. ZAKLJUČCI .....	24
7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....	26
8. SAŽETAK .....	32
9. SUMMARY .....	34
10. ŽIVOTOPIS .....	36

## **Zahvala**

*Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Josipi Bukić na ukazanom povjerenju i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.*

*Hvala mojim prijateljima i kolegama na strpljenju i razumijevanju tijekom studija.*

*Najveće hvala mojoj mami koja bi danas zasigurno bila najponosnija.*

## **1. UVOD**



## 1.1. DEPRESIVNI POREMEĆAJ

Depresija je široko rasprostranjena kronična bolest koja može utjecati na misli, raspoloženje i fizičko zdravlje. Karakterizira je loše raspoloženje, nedostatak energije, tuga, nesanica i nemogućnost uživanja u životu (1,2). Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije na devetom je mjestu smrtnosti iza srčanih bolesti, moždanog udara i HIV-a. Uglavnom se ne dijagnosticira i ne liječi zbog stigme, nedostatka učinkovitih terapija i neadekvatnih resursa za mentalno zdravlje (3). Iako se često tako u javnosti predstavlja, depresija nije prolazan osjećaj. Točan uzrok depresije nije poznat, ali na njenu pojavu utječu promjene razina neurotransmitera, promjene endokrine funkcije, nasljeđe i psihosocijalni čimbenici. Dijagnoza počiva na anamnezi, a izbori liječenja počivaju na farmakoterapiji, psihoterapiji, kombiniranom liječenju i elektrokonvulzivnoj terapiji (4). Depresivni poremećaji mogu se pojaviti u svakoj životnoj dobi. Potrebno je razlikovati depresiju kao bolest i sam osjećaj lošeg raspoloženja koji se u literaturi naziva demoralizacijom. Demoralizacija je prolazna, dok je depresija karakteristično kronična (6).

## 1.2. ETIOLOGIJA DEPRESIVNOG POREMEĆAJA

Točan uzrok depresivnog poremećaja nije u potpunosti razjašnjen. Najčešće se radi o kombinaciji različitih čimbenika. Uz okolišne čimbenike, biološki također imaju bitnu ulogu u razvoju bolesti. Smanjena razina neurotransmitera koje živčane stanice koriste za međusobnu komunikaciju kao što su serotonin, noradrenalin i dopamin dovode do smanjene antidepresivne funkcije, a uz stres potiču nastanak depresivnih simptoma (4,5).

Dokazana je i genetska predispozicija vezana za oboljenje (7). Osobe koje imaju oboljele članove obitelji imaju veći rizik za nastanak bolesti. Kao podložniji spol navedene su žene zbog veće izloženosti stresu u svakodnevici i izraženosti endokrinih promjena tijekom menstruacije i menopauze. Spolna predispozicija je izražena kod odrasle populacije, dok u dječjoj dobi ne postoji razlika prevalencije (8). Također, anamneza depresivne epizode povećava rizik ponovnog pojavljivanja. Prva pojava pretežno je zabilježena između 25. i 50. godine života (9).

### 1.3. SIMPTOMI DEPRESIJE

Depresija izaziva rastrojenost čitavog organizma. Loše raspoloženje, promjene apetita, poteškoće sa spavanjem, napetost, umor i problemi s koncentracijom samo su jedni od simptoma koje uzrokuje te su prikazani na slici 1. Često je praćena i simptomima koje povezujemo s drugim psihičkim poremećajima kao što je anksioznost, što čini otežavajuću okolnost prilikom same dijagnostike. Zbog opće letargije dolazi do zapaštanja i nebrige za sebe što posljedično dovodi do pogoršanja zdravstvenog stanja i napredovanja komorbiditeta osobe (10).



Slika 1. Shematski prikaz simptoma depresije (11).

Klasifikacija simptoma:

1. Tipični simptomi (A-simptomi) su depresivno raspoloženje, gubitak interesa za obavljanje svakodnevnih aktivnosti i češće umaranje.
2. Drugi česti simptomi (B-simptomi) su smanjen ili povećan apetit, pesimističan pogled na svijet, želje za samoozljeđivanjem, nisko samopouzdanje, problemi sa spavanjem i koncentracijom.
3. Somatski simptomi su vidljivi gubitak tjelesne mase, umoran izgled, problemi s motorikom, usporenost ili nemir, smanjenje libida i anhedonija (12).

#### 1.4. DIJAGNOSTIKA DEPRESIJE

Dijagnoza depresije se zasniva na kliničkom razgovoru i prepoznavanju prethodno opisanih simptoma. Iako postoji nekoliko kratkih upitnika, oni se koriste za otkrivanje simptoma, ali ne i za postavljanje same dijagnoze. Opisana je i nekolicina laboratorijskih testova i pretraga koji su korisni u otkrivanju tjelesnih simptoma ove bolesti. Neki od tih testova su stimulacijski test tireoliberinom (TRH), supresijski test deksametazonom, određivanje razine tiroid-stimulirajućeg hormona (TSH) i elektrolita, vitamina B12 i folata. Prilikom postavljanja dijagnoze treba biti oprezan pri razlikovanju depresije od bipolarnog poremećaja, Parkinsonove bolesti ili demencije koji se mogu manifestirati sličnim simptomima (12,13).

U našem zdravstvenom sustavu koristi se MKB-10 (Međunarodna klasifikacija bolesti) klasifikacija. Depresija pripada skupu poremećaja F32 i F33 te se dalje specificirano dijeli kako je prikazano u Tablici 1. Depresija se pojavljuje u epizodama i kako bi se dijagnosticirala prvi put potrebno je da simptomi iste traju najmanje 15 dana. Za dijagnosticiranje nove depresivne epizode potrebno je razdoblje od minimalno dva mjeseca bez simptoma i tada se radi o povratnom depresivnom poremećaju (13).

**Tablica 1.** Prikaz MKB-10 podjele depresivnog poremećaja (12).

Šifra	Indikacija
F32.0	Blaga depresijska epizoda
F32.1	Umjerena depresijska epizoda
F32.2	Teška depresijska epizoda bez simptoma psihoze
F32.3	Teška depresijska epizoda sa simptomima psihoze
F32.8	Druge depresijske epizode
F32.9	Depresijska epizoda, nespecifična
F33.0	Blag povratni depresijski poremećaj
F33.1	Umjeren povratni depresijski poremećaj
F33.2	Težak povratni depresijski poremećaj bez simptoma psihoze
F33.3	Težak povratni depresijski poremećaj sa simptomima psihoze
F33.4	Povratni depresijski poremećaj, u remisiji
F33.8	Drugi povratni depresijski poremećaj
F33.9	Povratni depresijski poremećaj, nespecifičan

## 1.5. LIJEČENJE DEPRESIJE

Blaži depresivni poremećaj se može liječiti farmakoterapijom i kognitivno-bihevioralnom terapijom. Terapije se mogu provoditi individualno ili u grupama. Za umjereno do tešku depresiju najučinkovitija je kombinacija kognitivno-bihevioralne terapije i antidepresiva (12). Zbog nekoliko različitih hipoteza o patofiziologiji depresije, koje se međusobno ne isključuju, postoji veliki broj različitih antidepresiva. Na temelju kemijske razlike i razlike ciljnih molekula ovi lijekovi se mogu svrstati u nekoliko podskupina. Zbog različitih mehanizama djelovanja antidepresiva, oni se često kombiniraju i na taj način postižu bolji terapijski učinak s manje nuspojava (14).

U početku farmakološkog liječenja često se kombiniraju s anksioliticima. Liječenje možemo podijeliti u dvije faze. Akutna faza traje četiri do šest tjedana, a prvo poboljšanje se očekuje unutar dva do tri tjedna. Važno je istaknuti da antidepresivi djeluju s odmakom od nekoliko tjedana. Nakon postizanja željenog učinka slijedi faza održavanja koja traje godinu dana. Bitno je naglasiti da se terapija pije u istoj dozi i tijekom druge faze. Prekid terapije se mora provoditi postepeno. Subdoziranje je najčešći razlog neuspjeha liječenja antidepresivima, kao i prerani prekid terapije (15). Zbog neutemeljenog straha od razvoja ovisnosti o antidepresivima kao i današnjeg načina života sve više bolesnika pokušava liječenje alternativnim terapijama. Neke od njih su elektrokonvulzivna terapija, elektrostimulacija mozga i fitoterapija. Ističe se i pozitivan učinak fizičke aktivnosti u obliku joge, grupnih treninga i aerobnih vježbi, a potvrđeno je i da akupunktura ima dobar učinak u smanjenju simptoma depresije (16).

### 1.5.1. FARMAKOLOŠKA TERAPIJA DEPRESIJE

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina djeluju inhibirajući serotoninski transporter SERT. Ovoj skupini pripada šest trenutno dostupnih antidepresiva i čine najpropisivanije lijekove u liječenju depresivnog poremećaja. Fluoksetin, sertralin, citalopram, paroksetin, fluvoksamin i escitalopram koriste se i za liječenje bulimije, paničnih poremećaja, post-traumatskog stres sindroma i opsesivno kompulzivnog poremećaja. Jednostavna upotreba i doziranje, dobra sigurnost i podnošljivost opravdavaju njihovu čestu primjenu. Pojačavaju serotoninergički tonus u cijelom tijelu pa tako i u crijevima izazivaju probavne nuspojave poput mučnine i proljeva. Druge nuspojave koje se javljaju su smanjen seksualni interes, glavobolja i dobivanje na težini (17).

Nagli prekid terapije ovim lijekovima može dovesti do sindroma ustezanja kojeg karakteriziraju mučnina, nervoza i nesanica (16). Potreban je oprez kod primjene s drugim lijekovima poput NSAID-a (nesteroidnih protuupalnih lijekova) ili antikoagulansa jer mogu povećati rizik od krvarenja. Stupaju u interakciju i s drugim lijekovima zbog metabolizma preko CYP (citokrom P450) sustava enzima. Zbog farmakodinamske interakcije kontraindicirana je primjena zajedno s MAOi (inhibitorima monoaminooksidaze) (16).

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) su venlafaksin (njegovi metaboliti dezvenlafaksin i duloksetin) i milnacipran. Ovoj skupini lijekova pripadaju još i triciklički antidepresivi (TCA) imipramin i njegov metabolit, dezipramin. Vežu se za SERT i noradrenalinski (NAT) transporter. SNRI lijekovi nemaju značajan afinitet za druge receptore (histaminske, kolinergične i alfa adrenergične) kao što imaju TCA. SNRI antidepresivi imaju puno veći afinitet za SERT nego NAT. TCA se koriste za liječenje depresije na koju ne djeluju drugi lijekovi poput SSRI ili SNRI (18).

Zbog loše podnošljivosti i mogućnosti predoziranja koje može rezultirati smrću danas nisu više toliko popularni. Mogu se koristiti za liječenje nesаницe, enureze ili bolova. Neke od nuspojave koje uzrokuju SNRI su mučnina, seksualna disfunkcija, konstipacija, nesanica i glavobolja zbog djelovanja na serotoninске receptore, ali i povišenje krvnog tlaka, srčane frekvencije i nesаницe kao posljedica djelovanja na noradrenalinske receptore. Nuspojave TCA pripisuju se njihovim snažnom antimuskarinskom (suha usta, konstipacija i retencija urina), antihistaminskom (sedacija i debljanje) te antiadrenergičnom djelovanju (ortostatska hipotenzija). I TCA i SNRI kontraindicirani su u primjeni s MAOi (16).

Iduću skupinu lijekova čine antagonisti 5-HT<sub>2</sub> receptora. Najvažniji spojevi koji pripadaju ovoj skupini antidepresiva su trazodon i nafazodon. M-klorfenilpiperazin je primarni metabolit trazodona i ima snažno djelovanje na SERT. Nafazodon također ima aktivni metabolit, hidroksinefazodon. Trazodon izaziva jaku sedaciju i zbog toga se danas upotrebljava kao hipnotik i sedativ (19). Nafazodon se i dalje može pronaći na listi odobrenih lijekova, ali se više ne prepisuje zbog iznimne hepatotoksičnosti. Nuspojave koje izazivaju oba lijeka ove skupine su ortostatska hipotenzija, probavne tegobe i seksualna disfunkcija (16).

Tetracikličke antidepresive čine mirtazapin, amoksapin i maprotilin dok bupropion pripada monocikličkim spojevima. Bupropion zbog svoje kemijske sličnosti s amfetaminom aktivira središnji živčani sustav. Mehanizam djelovanja mu i dalje nije poznat, a nuspojave koje može izazvati su anoreksija, nesаница i jaka uznemirenost. Danas se uglavnom koristi u kombinaciji s drugim antidepresivima kao što su SSRI (16). Mirtazapin nema izražene seksualne posljedice djelovanja dok su amoksapin i maprotilin strukturno slični TCA pa dijele i iste nuspojave. Zbog toga se ovi spojevi danas ne propisuju često (20,21).

### 1.5.2. ALTERNATIVNA I KOMPLEMENTARNA TERAPIJA DEPRESIJE

Alternativna i komplementarna terapija uključuju pristup i metode koje povijesno nisu bile obuhvaćene konvencionalnom, takozvanom zapadnom medicinom. Dok se konvencionalna medicina temelji isključivo na znanstvenim dokazima, KAM (komplementarna i alternativna medicina) oslanja se na praksu i raspoložive dokaze neovisno o njihovoj kvaliteti i točnosti. Neke su terapije liječenja ipak potvrđene tradicionalnim znanstvenim dokazima kao što je korištenje biljaka i prirodnih dodataka prehrani (22).

Komplementarna terapija je nekonvencionalni pristup liječenju, definira se kao skup postupaka i metoda koje nadopunjuju konvencionalnu medicinu. Primjenom ovakve vrste terapije smanjuje se rizik od nuspojava i stres zbog provođenja farmakološke terapije. Primjer komplementarne terapije je akupunktura (23).

Alternativna terapija je liječenje koje se ne temelji na dokazima o djelotvornosti i štetnosti i ne primjenjuje se uz konvencionalnu terapiju već umjesto nje. Primjenjuje se u cilju izlječenja bolesti. Primjer alternativne terapije je aromaterapija (24). Učinkovitost alternativne i komplementarne terapije potvrđeno je u nekoliko kliničkih ispitivanja, ali i fiziološkim mehanizmom djelovanja (npr. utjecaj odoljena na GABA receptor u mozgu) (26).

Prema Stonu KAM se dijeli u šest skupina :

1. terapije položenih ruku koja obuhvaća kiropraktiku i masaže
2. invazivne terapije koje uključuju akupunkturu
3. terapije temeljene na proizvodima u koju spadaju homeopatija i aromaterapija
4. energetske terapije koju čine molitve, iscjeljivanje kristalima te duhovno iscjeljivanje
5. psihološke terapije, na primjer hipnoza
6. tehnike samopomoći koje uključuju jogu, meditaciju i vizualizaciju (25)

Unatoč znatnom rastu broja pacijenata koji se okreću KAM-u, u Hrvatskoj odnosno Europi i dalje ne postoji regulativa za ovo područje medicine. U Hrvatskoj je osnovano Hrvatsko društvo za akupunkturu koje omogućuje financiranje liječenja akupunkturom od strane Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (26).

Akupunktura je metoda koja je započela u drevnoj Kini i temelji se na stalnom protoku energije kroz naše tijelo. Vjeruje se da ta energija prolazi kroz 72 točke koje se nazivaju meridijani. Pritiskom pomoću finih, sterilnih igala na određene meridijane podražuje se i središnji živčani sustav (29). Na taj način olakšava nošenje sa svakodnevnim stresom, ali i smanjuje simptome depresivnog poremećaja. Iako je određenim studijama potvrđeno pozitivno djelovanje elektroakupunktura na oslobađanje endorfina, serotonina i dopamina i dalje ne postoji dovoljan broj istraživanja koja bi dokazala njenu sigurnu djelotvornost. Preko metabolizma triptofana i glutamata te biosinteze masnih kiselina također je vidljiv dobar učinak u liječenju depresije (30).

Amigdala je moždana jezgra koja je smještena ispod kore velikog mozga. Sudjeluje u procesima koji su važni za stvaranje, oblikovanje i kontroliranje emocija. Elektrostimulacijom susjedne regije mozga (ventralni striatum), koja je također povezana s nastankom pozitivnih emocija, uočeno je smanjenje simptoma depresije. Elektrostimulacija se provodi preciznim lociranjem aferentnih i eferentnih vlakana te smještanjem mikroelektrode (27).

Elektrostimulacija vagalnog živca prvo je razvijena kao terapija za liječenje epilepsije, ali je uočen i pozitivan utjecaj na emocije i raspoloženje. Transkutana stimulacija vagusa provodi se pomoću generatora koji je smješten u prsnoj koži i dviju elektrodi u vratu koje su povezane s vagalnim živcem. Odobreno je od strane FDA (engl. *Food and Drugs Administration*) kao pomoćna terapija u liječenju depresije ili za liječenje pacijenata koji ne reagiraju na četiri različite skupine antidepresiva (28).

Joga je disciplina i predstavlja vid fizičke aktivnosti koja obuhvaća različite položaje tijela, tehnike disanja i meditaciju. Povećava količinu energije, reducira nakupljen stres i poboljšava aktivnost mozga. Pri izvođenju svake poze fokus se stavlja na kontrolu pokreta, disanja i misli koji smiruju um. Provedene su studije koje dokazuju da prakticiranje joga smanjuje razine kortizola, a povećava razine serotonina za koji je poznato da ima važnu ulogu u regulaciji simptoma depresivnog poremećaja (33). Regulira rad autonomnog živčanog sustava, potiče aktivnost parasimpatikusa i razine GABA-e. Pojedine poze uključuju opuštanje mišića vrata i glave i pomažu pri rješavanju nesanice, jednog od simptoma depresije. Također, joga može pomoći i pri smanjenju tjelesne mase (34).

U literaturi su opisane brojne biljke kojima je pripisivan antidepresivni učinak, primjerice odoljen, gospina trava, kamilica, šafran i druge. Odoljen (lat. *Valeriana officinalis*) je prirodno sredstvo za smirenje. Sami naziv *valeriana* izveden je iz latinskih riječi koje znače „biti zdrav“. Pouzdan je sedativ koji se ipak koristi samo kao pomoćna terapija za anksiozne i depresivne poremećaje (35). Smiruje um, opušta mišiće i povoljno djeluje na probavni sustav. Može se pronaći u obliku kapsula, kapi i čaja (36). Gospina trava (lat. *Hypericum perforatum*) je najpopularnija biljka antidepresivnog učinka. Hipericin i hiperforin su aktivne tvari koje su odgovorne za anksiolitičko i antidepresivno djelovanje (37). Mehanizam djelovanja tih aktivnih komponenti sličan je mehanizmu djelovanja antidepresivnih lijekova. Prilikom kombiniranja s farmakološkom terapijom treba biti iznimno oprezan zbog interferencije s metabolizmom lijekova preko CYP sustava enzima (38).

Kamilica (lat. *Matricaria chamomilla*) djeluje povoljno na tjeskobu, depresiju i nesanicu. Aktivna tvar odgovorna za takav učinak je flavonoid, apigenin. Ne izaziva ovisnost i ne uzrokuje popratne nuspojave. Podiže razinu aminokiseline glicina koja je važna za proces opuštanja mišića. Najčešće se konzumira u obliku čaja od svježih ili sušenih cvjetova (39). Šafran (lat. *Crocus sativus*) osim antioksidativnog i protuupalnog djelovanja ima utjecaj i na razine serotonina, noradrenalina i dopamina. Najčešće se kombinira s antidepresivima jer njegova samostalna djelotvornost nije dokazana i kako bi se izbjegle moguće nuspojave (40). Dodavanje šafrana kao začina u hranu nema antidepresivan učinak (41).



## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj je ovog istraživanja utvrditi kvalitetu sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja u kojima se ispitala učinkovitost alternativne i komplementarne terapije u liječenju depresije.

### **3. MATERIJALI I METODE**

Provedeno je istraživanje procjene kvalitete dostupnih sažetaka randomiziranih kliničkih istraživanja alternativne i komplementarne terapije depresije. Odabrani pretraživač je bio *PubMed*, pretraživana baza MEDLINE, a ključne riječi za pretraživanje te baze bile su: *depression* i *alternative therapy*. *PubMed* je pretražen pomoću opcije naprednog istraživanja, a ograničen tipom članka, RCT (engl. *Randomized Controlled Trial*). Kriteriji uključena su bili: dostupnost sažetaka, engleski jezik te godine objavljivanja članka, od 2002. do 2022. godine. Pretraživanje dostupnih članaka je provedeno u svibnju 2023. godine.

Za ocjenu kvalitete sažetaka korištena je CONSORT-A (engl. *Consolidated Standards of Reporting Trials*) lista sa 17 ključnih točaka. Analizirani su sljedeći podaci: naslov članka, kontakt autora, dizajn ispitivanja (*parallel group, cluster randomized, crossover, factorial, superiority, equivalence or noninferiority*), ispitanici te kriteriji uključanja za ispitanike, broj ispitanika u pojedinoj skupini, intervencija, cilj istraživanja, ishod, trajanje istraživanja, zasljepljivanje ispitanika ili istraživača, randomizacija, broj ispitanika kojima se analizira primarni ishod, rezultati primarnog ishoda, nuspojave i štetni događaji, zaključak istraživanja i registracijski broj. Svi navedeni podaci prikazani su na Slici 2. (42).

Dodatni podaci koji su ispitani i obrađeni su: godina izdavanja članka, je li ukupan broj ispitanika manji ili veći od 100, kao i broj autora. Analizirana je i multicentričnost, je li istraživanje provedeno u bolnici, je li financirano od strane sveučilišta ili industrije i prikazuju li rezultati bolji učinak intervencije od placeba.

Svi ispitani i prikupljeni podaci uneseni su i prikazani u tablicu Microsoft Office Excel 2021. programa. Rezultati deskriptivne statističke analize predstavljeni su u obliku medijana, interkvartilnog raspona, postotka i cijelih brojeva. Pomoću MedCalc programa za Windows (v.11.5.1.0, MedCalc, Software, Ostend, Belgija) provedena je statistička analiza. Vrijednost  $p$  manja od 0,05 smatrala se statistički značajnom.

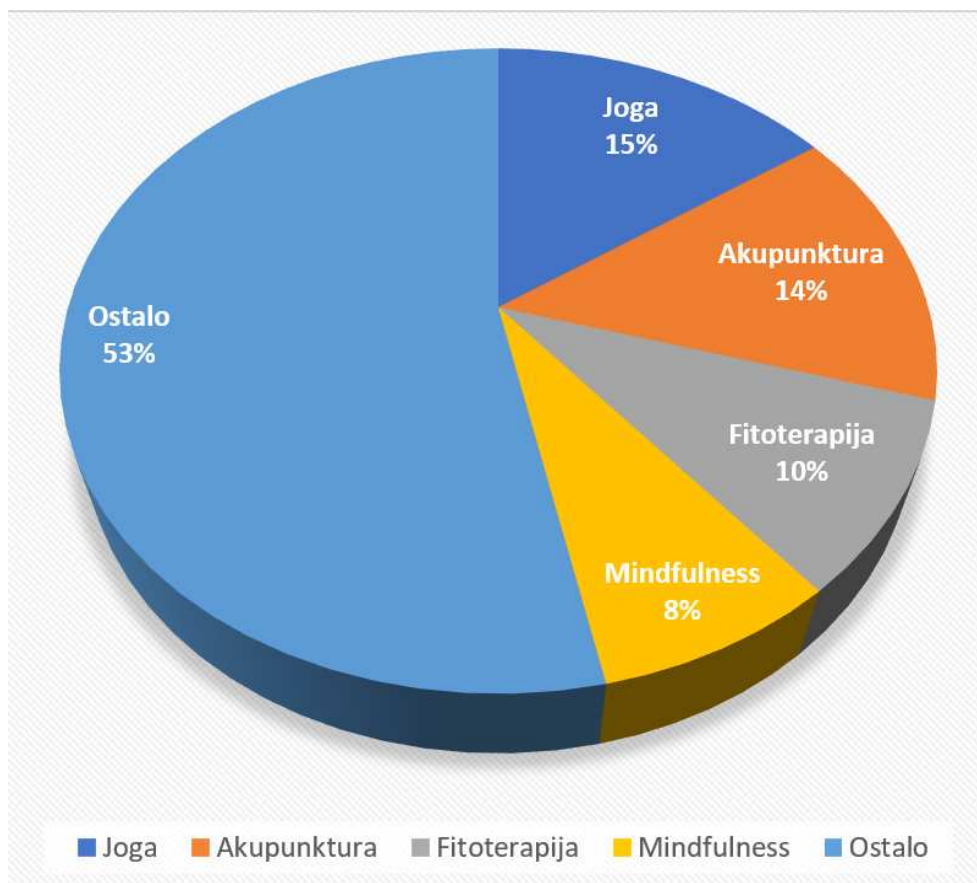
STAVKA	OBJAŠNENJE
naslov	identifikacija ustroja kao randomiziranog
autori	kontakt autora
dizajn ispitivanja	opis-paralelan, kružni, klasterirani
ispitanici	kriterij ispitivanja
intervencije	intervencije u pojedinoj skupini
cilj	cilj ili hipoteza
ishod	definiran primarni ishod
randomizacija	vrsta raspodjele u pojedinim grupama
zasljepljivanje	zasljepljenost ispitivača i sudionika
raspodjela ispitanika	broj ispitanika u kontrolnoj i pokusnoj skupini
regrutacija	trajanje ispitivanja
broj analiziranih ispitanika	broj ispitanika kojima se analizira primarni ishod
rezultati ishoda	rezultati primarnog ishoda, procjena veličine uzorka
štetni učinci	nuspojave
zaključak	zaključak interpretiranih rezultata
registracija istraživanja	registracijski broj i registar
financiranje	izvor financiranja

**Slika 2.** Ključne stavke u sažecima randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa (42).

## **4. REZULTATI**

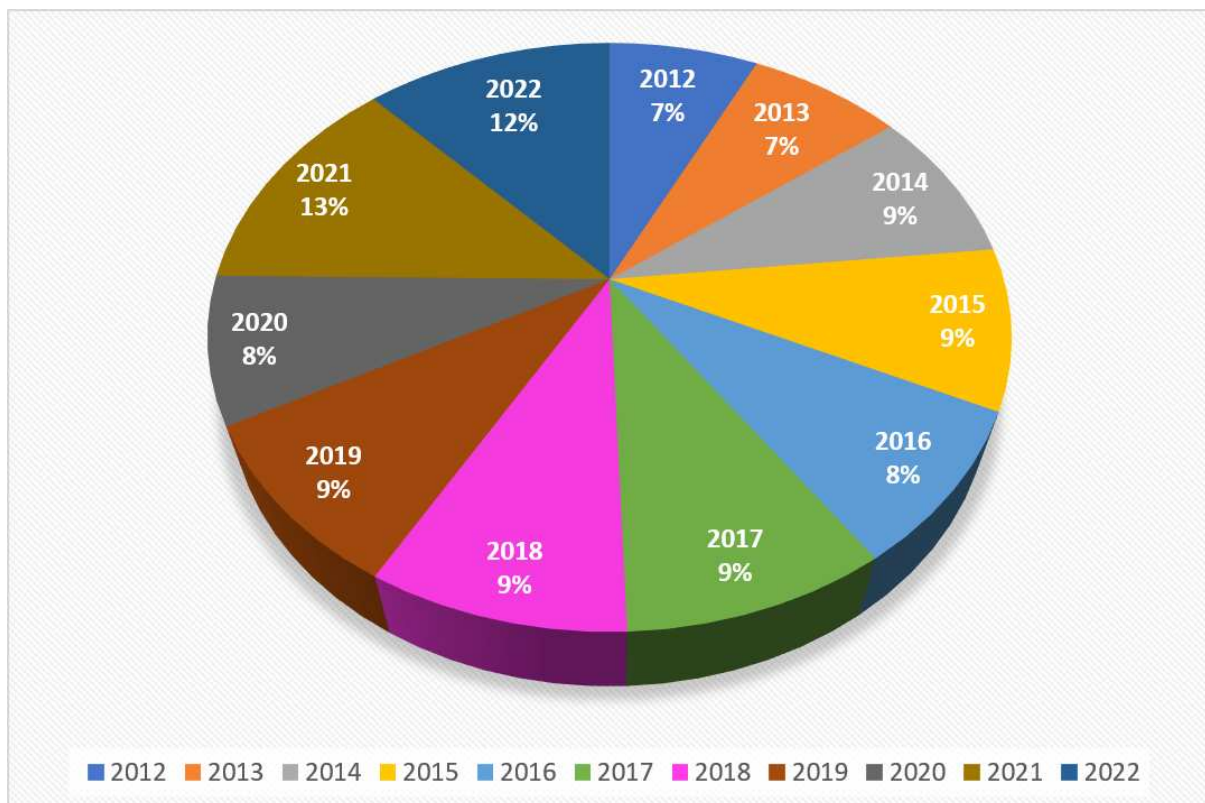
U vremenskom periodu od 2002. do 2022. godine ukupno je na PubMedu bilo dostupno 1026 radova koji su uključivali alternativnu i komplementarnu terapiju određenog stanja koje je uzrokovalo depresiju (primjerice artritis), no u ovo istraživanje su uključena samo ona istraživanja koja su uključivala depresiju kao primarnu dijagnozu prema MKB kriterijima, što je u konačnici rezultiralo s 521 analiziranim sažetkom.

Slika 3. prikazuje udjele različitih podvrsta alternativne i komplementarne terapije u liječenju depresije. Sažeci uključeni u ovo istraživanje su za intervenciju u najvećem udjelu imali jogu, u čak 80 istraživanja, a po broju istraživanja slijedile su intervencije akupunktura (75 istraživanja), fitoterapija (50 istraživanja) te *mindfulness* s 40 istraživanja. Drugu polovicu su činile brojne intervencije s manjim udjelima i ukupnim brojem istraživanja, a cijeli popis intervencija uključenih u istraživanje dostupan je na zahtjev autoru ovoga rada.



Slika 3. Najčešće alternativne i komplementarne terapije u liječenju depresije

Na Slici 4. prikazan je broj sažetaka prema godini objave istraživanja alternativne i komplementarne terapije depresije. Najveći broj, 67 i 63 istraživanja, objavljeno je u posljednje dvije promatrane godine, 2021. te 2022. godini, što ukupno čini 25% svih sažetaka uključenih u analizu. U promatranom periodu je uočen i blagi porast broja istraživanja iz ovog područja, sa 7% iz 2012. godine na 12% 2022. godine, izuzev 2020. godine, kada su objavljena 42 istraživanja (8%).



Slika 4. Udio istraživanja alternativne i komplementarne terapije depresije u promatranome periodu prema godini objave

Vrijednost medijana za ukupni zbroj svih stavki CONSORT-A iznosi 7, a interkvartilni raspon 5 do 8. Nisu uočene značajne razlike između medijana i IKR najčešćih komplementarnih i alternativnih intervencija u terapiji depresije. Vrijednosti medijana i interkvartilnog raspona su slijedom; joga 7 (6-8), akupunktura 7 (5-8), fitoterapija 7 (6-8) te *mindfulness* 6 (5-8),  $p=0,178$ .



Prema pregledanim sažetcima je veći udio istraživanja pokazao učinkovitost određene alternativne i komplementarne terapije depresije, 55,1% u usporedbi s 44,9%,  $p=0,027$ . Također je veći udio ovih sažetaka bio u strukturiranoj formi, njih čak 81,6%, u usporedbi s 18,4% sažetaka bez strukturirane forme,  $p<0,001$ . Samo je 10 istraživanja bilo ustrojeno kao multicentrično istraživanje, što čini 1,9% svih pregledanih sažetaka, u usporedbi s 98,1% istraživanja koja su bila provedena u jednome centru.

U Tablici 2. prikazane su razlike u CONSORT-A stavkama sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja koja su imala broj ispitanika manji ili jednak od 100 i istraživanja koja su uključivala više od 100 ispitanika. Istraživanja s brojem ispitanika većim od 100 u većem su udjelu sadržavala RTC u naslovu od istraživanja s brojem ispitanika manjim ili jednakim 100, 66,2% naspram 53,5%,  $p=0,011$ . Isto tako istraživanja koja su uključivala više od 100 ispitanika imala su i veći udio definiranih ishoda, 83,75% naspram 74,7%,  $p=0,041$ . Generalno u svim provedenim istraživanjima najčešće prijavljene stavke bile su: cilj i ishodi istraživanja, intervencije i zaključci dok su najmanje prijavljene stavke bile dizajn ispitivanja, način randomizacije, nuspojave i financiranje samih istraživanja.

Tablica 2. Razlike u učestalosti CONSORT-A stavki u istraživanjima s brojem ispitanika jednakim ili manjim od 100 i istraživanjima s brojem ispitanika većim od 100

	N (%) N=379	N (%) N=142	N (%) N=521	p vrijednost*
	≤100 ispitanika	>100 ispitanika	Ukupno	
RCT u naslovu	202 (53,5)	94 (66,2)	296 (56,8)	<b>0,011</b>
Kontakt autora	183 (48,3)	57 (40,1)	240 (46,1)	0,118
Dizajn	23 (6,1)	8 (5,7)	31 (6,0)	0,969
Ispitanici	59 (15,6)	22 (15,5)	81 (15,5)	0,908
Intervencija	369 (97,4)	140 (98,6)	509 (97,7)	0,613
Cilj	330 (87,1)	123 (86,6)	453 (86,9)	0,992
Definirani ishodi	283 (74,7)	117 (83,7)	400 (76,8)	<b>0,041</b>
Način randomizacije	1 (0,3)	2 (1,4)	3 (0,6)	0,374
Zasljepljivanje	58 (15,3)	21 (14,8)	79 (15,2)	0,993
Raspodjela ispitanika	174 (45,9)	65 (45,8)	239 (45,9)	0,943
Vremensko razdoblje	25 (6,6)	9 (6,3)	34 (6,5)	0,926
Broj analiziranih ispitanika	179 (47,5)	66 (46,5)	245 (47,2)	0,916
Ishod istraživanja	218 (57,5)	115 (81,0)	333 (63,9)	<b>&lt;0,001</b>
Nuspojave	1 (0,3)	2 (1,4)	3 (0,6)	0,679
Zaključci	348 (91,8)	135 (95,1)	483 (92,7)	0,279
Registracija	57 (15,0)	37 (26,1)	94 (18,0)	<b>0,005</b>
Financiranje	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,2)	0,609

RCT – randomizirani kontrolirani pokus

\*hi-kvadrat test

## **5. RASPRAVA**

Prema procjeni CONSORT-A alata sažetci istraživanja alternativne i komplementarne terapije depresije smatraju se sažetcima niske kvalitete. Sažetci istraživanja koja su uključivala više od 100 ispitanika imala su znatno više prijavljenih stavki CONSORT-A liste od onih koji su imali 100 ili manje ispitanika. Sažetci istraživanja s većim brojem ispitanika značajno češće su imala prijavljene stavke poput navođenja RTC-a u naslovu, definiranih ishoda istraživanja, opisanih intervencija i registracije istraživanja. Nuspojave i način randomizacije ispitanika navedeno je u vrlo malom broju sažetaka istraživanja no i ti podaci češće su bili navedeni u istraživanjima s više od 100 ispitanika.

Najmanje prijavljene stavke koje ocjenjuje CONSORT-A alat bile su način randomizacije, štetni učinci, financiranje i dizajn istraživanja. Financiranje je navedeno u samo jednom sažetku istraživanja koje je uključivalo 100 ili manje ispitanika, a ni u jednom sažetku istraživanja s više ispitanika. Slične rezultate dobili su i Kuriyama, Takahashi i Nakayama u svom istraživanju gdje je također učestalost navođenja načina randomizacije ispitanika bila jako niska (43). Rezultate ovog istraživanja potvrđuju i rezultati koje su dobili Cui Q i suradnici u istraživanju utjecaja CONSORT-A liste na kvalitetu sažetaka (44).

Najčešće prijavljene stavke CONSORT-A liste bile su cilj i ishod istraživanja, opisane intervencije te zaključci. To nam potvrđuje i istraživanje koje je proveo Ozlem S Can sa svojim suradnicima o kvaliteti sažetaka randomiziranih kliničkih ispitivanja o anesteziji. U njihovom istraživanju u čak 74% obuhvaćenih istraživanja bile su navedene intervencije, 72% od ukupnog broja istraživanja imala su zaključak, a cilj istraživanja je bio opisan u 92% istraživanja (45).

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da alternativna i komplementarna terapija ima brojne intervencije kojima se ispituje učinkovitost u pacijenata s dijagnozom depresije. Zanimljivo je da je u promatranom periodu najčešća intervencija bila joga, što se donekle može objasniti s činjenicom da je alternativna terapija popularnija u istočnijim državama svijeta, gdje je joga dio njihove dugogodišnje tradicije. Joga ne predstavlja samo jednu vrstu fizičke aktivnosti već obuhvaća i meditaciju i vježbe disanja. Izvođenjem pojedine poze joge naglasak se stavlja na kontrolu pokreta, ali i misli što dovodi k smirenju uma. Studijama je potvrđeno pozitivno djelovanje joge na tijelo na nekoliko različitih razina. Smanjuje razinu kortizola, hormona stresa, a povećava razinu serotonina, hormona sreće (46). Smanjuje stres i preko imunološkog sustava na način da povisuje koncentraciju imunoglobulina te smanjuje razinu upalnih citokina (47). Istraživanja o utjecaju pilatesa na depresiju i općenito mentalno zdravlje

znatno je manje u odnosu na istraživanja o jogi kao terapiji u liječenju depresije. Zanimljivo bi bilo u budućim istraživanjima usporediti učinak joga i pilatesa kao popularnijeg oblika aktivnosti u zapadnim državama.

U ovome je istraživanju uočen porast broja istraživanja alternativne i komplementarne terapije depresije u promatranome periodu. Međutim, najveći je porast u udjelu ove vrste istraživanja uočen u zadnje dvije godine promatranog perioda, 2021. i 2022. godini. Za pretpostaviti je da postoji poveznica između pandemije iz 2020. godine i porasta učestalosti anksiozno-depresivnih poremećaja što je posljedično moglo dovesti do potrebe za većim brojem istraživanja u ovome području. Strah od bolesti, strah od nepoznatog, društvena distanca kao i opterećenost budućnošću i mogućoj svjetskoj krizi dovele su do skoka u broju novooboljelih od anksioznosti, depresije i drugih psihičkih bolesti. To su potvrdili rezultati istraživanja koje je proveo Hawes sa svojim suradnicima (48). Hol-Hadulla i suradnici proveli su istraživanje o mentalnom zdravlju studenata prije i za vrijeme COVID-19 pandemije čiji su rezultati također potvrdili značajni porast oboljelih od depresije nakon pojave nove bolesti (49).

Porast broja istraživanja alternativne i komplementarne terapije depresije u posljednjih 20 godina možemo prepisati i povećanom broju oboljelih pacijenata (50). Sve se više pacijenata okreće što prirodnijem načinu življenja pa tako i prirodnijim, to jest alternativnim metodama liječenja. Isto tako veliki dio pacijenata i dalje odbija farmakoterapijsko liječenje ili odlazak k psihologu ili psihijatru zbog društvene stigme (51).

Kvaliteta dostupnih sažetaka o alternativnoj terapiji depresije također utječe i na primjenu novih znanja u kliničkoj praksi. Niska kvaliteta sažetaka to jest mali broj navedenih stavki CONSORT-A liste u sažetcima smanjuje mogućnost procjene ljekarnika o prikladnom pristupu za pojedinog pacijenta, na primjer ako nisu navedeni kriteriji isključenja ili nuspojave istraživanja. U istraživanju Le i sur. prikazano je kako su ljekarnici zdravstveni radnici s kojima pacijenti najmanje komuniciraju o biljnim pripravcima, koji predstavljaju alternativnu terapiju, i farmakoterapiji (52). Ung i suradnici su u svom istraživanju naveli pet inicijativa za poboljšanje skrbi o pacijentima koji koriste alternativne terapije liječenja. Neke od njih su povećanje kliničkih istraživanja i dostupnih informacija kao i edukacija i podrška od strane ljekarnika (53).

Istraživanje koje smo proveli ima i određena ograničenja. Za istraživanje sažetaka korištena je samo jedna baza, MEDLINE, a buduća istraživanja trebala bi uključivati i druge baze podataka poput *Web of science* ili *Scopus*. Drugo značajno ograničenje su ključne riječi prema kojima je pretraživana baza. "*Depression*" i "*alternative therapy*" su riječi koje obuhvaćaju dosta širok pojam, stoga bi se u budućim istraživanjima trebale koristiti specifičnije ključne riječi koje bi se odnosile na pojedine alternativne i komplementarne intervencije. Također, ovo istraživanje je obuhvatilo veliki broj različitih intervencija koje se ne mogu točno usporediti poput joga i fitoterapije ili glazbene terapije i akupunktura.

## **6. ZAKLJUČCI**

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da:

1. Prema CONSORT-A alatu kvaliteta ispitivanih sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa o alternativnoj i komplementarnoj terapiji depresije je niska
2. U periodu od 2002. do 2022. godine vidljiv je blagi porast broja istraživanja o alternativnoj i komplementarnoj terapiji depresije
3. Najveći udio istraživanja uključivao je utjecaj joge, akupunktura i fitoterapije na depresiju
4. Stavke u uključenim sažecima koje su najčešće nedostajale su način randomizacije, nuspojave, dizajn i financiranje ispitivanja



## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Cui R. Editorial: A Systematic Review of Depression. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13(4):480.
2. Clack S., Ward T. The classification and explanation of depression. *Behav. Chang*. 2019;36:41–55.
3. Smith K. Mental health: a world of depression. *Nature*. 2014;515(7526):181.
4. Medicinski priručnik [Internet]. Depresivni poremećaji. [pristupljeno, 15. prosinca 2022.]; Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/psihijatrija/poremecaji-raspolozenja/depresivni-poremecaji>.
5. Bernaras E, Jaureguizar J, Garaigordobil M. Child and Adolescent Depression: A Review of Theories, Evaluation Instruments, Prevention Programs, and Treatments. *Front Psychol*. 2019;10:543.
6. Rakel RE. Depression. *Prim Care*. 1999;(2):211-24.
7. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2000;157(10):1552-62.
8. Sassarini DJ. Depression in midlife women. *Maturitas*. 2016;94:149-54.
9. Park LT, Zarate CA Jr. Depression in the Primary Care Setting. *N Engl J Med*. 2019;380(6):559-68.
10. Kendler KS. The genealogy of major depression: symptoms and signs of melancholia from 1880 to 1900. *Mol Psychiatry*. 2017;(11):1539-53.
11. Shematski prikaz simptoma depresije [Internet]. [pristupljeno 19. prosinca 2022.]; Dostupno na: <https://www.verywellmind.com/top-depression-symptoms-1066910>.
12. Dijagnoza i tijek depresije [Internet]. [pristupljeno 1. ožujka 2023.]; Dostupno na : [Dijagnoza i tijek depresije - PLIVAzdravlje](#).
13. MKB šifre [Internet]. [pristupljeno 19. prosinca 2022.]; Dostupno na: <https://medately.co/hr/icd/F00-F99/set/F30-F39/cls/F32/Depresija>.

14. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y i sur. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018;391(10128):1357-66.
15. Cardozo-Batista L, Tucci AM. Effectiveness of an alternative intervention in the treatment of depressive symptoms. *J Affect Disord*. 2020;276:562-9.
16. Charles DeBattista Antidepresivi, U: Katzung BG, Mastrs SB, Trevor AJ, urednici, Temeljna I klinička farmakologija. 11. izdanje. Zagreb, Medicinska naklada. str. 509-30.
17. Ramic E, Prasko S, Gavran L, Spahic E. Assessment of the Antidepressant Side Effects Occurrence in Patients Treated in Primary Care. *Mater Sociomed*. 2020;32(2):131-4.
18. Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA, Nosè M, Purgato M, Omori IM i sur. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:006533.
19. Sivolap YP. Neirotransmissiia serotoninina i vozmozhnosti lecheniia depressii [Serotonin neurotransmission and treatment options for depression]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2017;117(11):174-7.
20. Croom KF, Perry CM, Plosker GL. Mirtazapine: a review of its use in major depression and other psychiatric disorders. *CNS Drugs*. 2009;23(5):427-52.
21. Rigal F, Zarifian E. MAO inhibitors in psychiatric therapy: effects and side effects. *Mod Probl Pharmacopsychiatry*. 1983;19:162-9.
22. HeMED-Hrvatska elektronska medicinska dokumentacija [Internet]. [pristupljeno 23. svibnja 2023.]; Dostupno na: [HeMED - Pregled integrativne, komplementarne i alternativne medicine](#).
23. Goldstein MS. h e Persistence and Resurgence of Med Pluralism. *J Health Politics, Policy, Law* 2004;4-5:925-45.
24. NIH – Nacional cancer institute [Internet]. [pristupljeno 23. svibnja 2023.]; Dostupno na : [Complementary and Alternative Medicine \(CAM\) - NCI \(cancer.gov\)](#)

25. Stone S. The Therapeutic Relationship and Complementary Alternative Medicine. U Heller T, Lee-Treweek G, Katz J, Stone S, Spurr J. Perspectives on Complementary and Alternative Medicine. Oxford: OUP, 2005. str.145.
26. Hrvatsko društvo za akupunturu [Internet]. [pristupljeno 23. svibnja 2023.];  
Dostupno na : [Kontakt - Hrvatsko društvo za akupunkturu \(akupunktura.hr\)](http://kontakt-hrvatsko-drustvo-za-akupunkturu.hr).
27. Young KD, Siegle GJ, Zotev V, Phillips R, Misaki M, Yuan H i sur. Randomized Clinical Trial of Real-Time fMRI Amygdala Neurofeedback for Major Depressive Disorder: Effects on Symptoms and Autobiographical Memory Recall. *Am J Psychiatry*. 2017;174(8):748-55.
28. Boland R. Lijekovi za liječenje depresije, U: Kaplan and Sadolc's Synopsis of psychiatry, Twelfth, North American, 2007. str.125-37.
29. Yang NN, Lin LL, Li YJ, Li HP, Cao Y, Tan CX i sur. Potential Mechanisms and Clinical Effectiveness of Acupuncture in Depression. *Curr Neuropharmacol*. 2022;20(4):738-50.
30. Li W, Sun M, Yin X, Lao L, Kuang Z, Xu S. The effect of acupuncture on depression and its correlation with metabolic alterations: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(43):22752.
31. Nakagawa A, Mitsuda D, Sado M, Abe T, Fujisawa D, Kikuchi T i sur. Effectiveness of Supplementary Cognitive-Behavioral Therapy for Pharmacotherapy-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(8):1126-35.
32. Driessen E, Van HL, Peen J, Don FJ, Twisk JWR, Cuijpers P i sur. Cognitive-behavioral versus psychodynamic therapy for major depression: Secondary outcomes of a randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol*. 2017;85(7):653-63.
33. de Manincor M, Bensoussan A, Smith CA, Barr K, Schweickle M, Donoghoe LL i sur. Individualized yoga for reducing depression and anxiety, and improving well-being: a randomized controlled trial. *Depress Anxiety*. 2016;33(9):816-28.
34. Lundt A, Jentschke E. Long-Term Changes of Symptoms of Anxiety, Depression, and Fatigue in Cancer Patients 6 Months After the End of Yoga Therapy. *Integr Cancer Ther*. 2019;18:1534735418822096
35. Kenda M, Kočevar Glavač N, Nagy M, Sollner Dolenc M. Medicinal Plants Used for Anxiety, Depression, or Stress Treatment: An Update. *Molecules*. 2022;27(18):6021.

36. Dimpfel W, Koch K, Weiss G. Early effect of NEURAPAS® balance on current source density (CSD) of human EEG. *BMC Psychiatry*. 2011;11:123.
37. Alvarez-Mon MA, Ortega MA, García-Montero C, Fraile-Martinez O, Monserrat J, Lahera G i sur. Exploring the Role of Nutraceuticals in Major Depressive Disorder (MDD): Rationale, State of the Art and Future Prospects. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(8):821.
38. Philipp M, Kohnen R, Hiller KO. Hypericum extract versus imipramine or placebo in patients with moderate depression: randomised multicentre study of treatment for eight weeks. *BMJ*. 1999;319(7224):1534-8.
39. Amsterdam JD, Li QS, Xie SX, Mao JJ. Putative Antidepressant Effect of Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) Oral Extract in Subjects with Comorbid Generalized Anxiety Disorder and Depression. *J Altern Complement Med*. 2020;26(9):813-9.
40. Moshiri M, Vahabzadeh M, Hosseinzadeh H. Clinical Applications of Saffron (*Crocus sativus*) and its Constituents: A Review. *Drug Res (Stuttg)*. 2015;65(6):287-95.
41. Mazidi M, Shemshian M, Mousavi SH, Norouzy A, Kermani T, Moghiman T i sur. A double-blind, randomized and placebo-controlled trial of Saffron (*Crocus sativus* L.) in the treatment of anxiety and depression. *J Complement Integr Med*. 2016;13(2):195-9.
42. Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG i sur. ; CONSORT Group. CONSORT for reporting randomized controlled trials in journal and conference abstracts: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2008;5(1):20.
43. Kuriyama A, Takahashi N, Nakayama T. Reporting of critical care trial abstracts: a comparison before and after the announcement of CONSORT guideline for abstracts. *Trials*. 2017;18(1):32.
44. Cui Q, Tian J, Song X, Yang K. Does the CONSORT checklist for abstracts improve the quality of reports of randomized controlled trials on clinical pathways? *J Eval Clin Pract*. 2014;(6):827-33.
45. Can OS, Yilmaz AA, Hasdogan M, Alkaya F, Turhan SC, Can Mf i sur. Has the quality of abstracts for randomised controlled trials improved since the release of Consolidated Standards of Reporting Trial guideline for abstract reporting? A survey of four high-profile anaesthesia journals. *Eur J Anaesthesiol*. 2011;(7):485-92.

46. Li AW, Goldsmith CA. The effects of yoga on anxiety and stress. *Altern Med Rev.* 2012;(1):21-35.
47. Estevao C. The role of yoga in inflammatory markers. *Brain Behav Immun Health.* 2022; 20:100421.
48. Hawes MT, Szenczy AK, Klein DN, Hajcak G, Nelson BD. Increases in depression and anxiety symptoms in adolescents and young adults during the COVID-19 pandemic. *Psychol Med.* 2022;52(14):3222-3230.
49. Holm-Hadulla RM, Klimov M, Juche T, Möltner A, Herpertz SC. Well-Being and Mental Health of Students during the COVID-19 Pandemic. *Psychopathology.* 2021;54(6):291-97.
50. Blazer DG. Depression in late life: review and commentary. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003;58(3):249-65.
51. Javed A, Lee C, Zakaria H, Buenaventura RD, Cetkovich-Bakmas M, Duailibi K i sur. Reducing the stigma of mental health disorders with a focus on low- and middle-income countries. *Asian J Psychiatr.* 2021;58:102601.
52. Le TQ, Smith L, Harnett J. A systematic review - Biologically-based complementary medicine use by people living with cancer - is a more clearly defined role for the pharmacist required? *Res Social Adm Pharm.* 2017;(6):1037-44.
53. Ung COL, Harnett J, Hu H. Development of a strategic model for integrating complementary medicines into professional pharmacy practice. *Res Social Adm Pharm.* 2018;(7):663-72.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj istraživanja bio je procjena kvalitete sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja o alternativnoj i komplementarnoj terapiji depresije.

**Materijali i metode:** Za procjenu kvalitete sažetaka korišten je CONSORT-A alat koji je uključivao 17 stavki. Za pretraživanje sažetaka korišten je PubMed, a ključne riječi su bile *“depression”* i *“alternative therapy”*.

**Rezultati:** U istraživanje je uključen 521 sažetak randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja o alternativnoj i komplementarnoj terapiji depresije. Vrijednost medijana za ukupni zbroj svih ispitivanih stavki CONSORT-A bila je 7, a IKR (interkvartilni raspon) 5-8. Najčešće prijavljene stavke istraživanja bile su cilj i ishod, uključene intervencije te zaključci. Stavke koje su najviše nedostajale su način randomizacije ispitanika, nuspojave, dizajn ispitivanja i izvor financiranja.

**Zaključak:** Provedeno istraživanje ukazuje na nisku kvalitetu sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja o alternativnoj i komplementarnoj terapiji depresije prema CONSORT-A listi zbog nedostataka informacija i transparentnosti rezultata. Sažetci budućih istraživanja o ovoj temi trebali bi biti kvalitetniji.



## **9. SUMMARY**

**Diploma Thesis Title:** The Reporting Quality of Abstracts of Randomized Controlled Trials on Alternative and Complementary Depression Therapy

**Objectives:** The objective of the research was to assess the quality of summaries of randomized controlled clinical trials on alternative and complementary therapy for depression.

**Materials and methods:** The CONSORT-A tool, which included 17 items, was used to assess the quality of abstracts. PubMed was used to search for abstracts, and the key words were "*depression*" and "*alternative therapies*".

**Results:** There were 521 abstracts of randomized controlled clinical trials on alternative and complementary therapy for depression included in the research. The median value for the total sum of all examined CONSORT-A items was 7, and the IQR (interquartile range) is 5-8. The most frequently reported items of research were the goal and outcome, included interventions and conclusions. The items that were missing the most time were the method of subject randomization, side effects, trial design, and funding source.

**Conclusion:** The conducted research indicates a low quality of summaries of randomized controlled clinical trials on alternative and complementary therapy for depression according to the CONSORT-A list due to the lack of information and transparency of results. Abstracts of future researches on this topic should be of better quality.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**Osobni podaci:**

- Ime i prezime: Tea Vulić
- Datum i mjesto rođenja: 18.01.1999., Split
- Državljanstvo: hrvatsko
- Adresa stanovanja: Kukuljevićeva 16, Split, Republika Hrvatska
- E-mail: teavulic18@gmail.com

**Obrazovanje:**

- 2005. – 2013. Osnovna škola Sućidar
- 2013. – 2017. V. Gimnazija „Vladimir Nazor“ Split
- 2017. – 2023. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet i Kemijsko-tehnološki fakultet, Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacije

**Radno iskustvo:**

- 1.1.2022. – 1.2.2023. Studentski posao u Galenskom laboratoriju Ljekarni Splitsko-dalmatinske županije
- 20.2.2023. – 25.8.2023. Stručno osposobljavanje u Ljekarnama Splitsko-dalmatinske županije, ljekarna Brda te u Galenskom i Analitičkom laboratoriju Ljekarni Splitsko-dalmatinske županije

**Posebne vještine:**

- Rad na računalu: Microsoft Office, Eskulap 2000
- Strani jezici: engleski – aktivno, talijanski – pasivno