

# Dodaci prehrani i suportivna terapija u liječenju depresije

---

**Klobučar, Ena**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:483494>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-23**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Ena Klobučar**

**Dodaci prehrani i suportivna terapija u liječenju  
depresije**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za prehranu i dijetoterapiju pod stručnim vodstvom dr.sc. Kristine Radić.

*Ovim putem, želim se zahvaliti svojoj mentorici dr.sc. Kristini Radić na posvećenom vremenu i trudu.*

*Želim se zahvaliti svojim prijateljima Dori i Mislavu koji su mi bili velika podrška i motivacija tijekom studiranja i pisanja rada.*

*Također, zahvaljujem se i Hani jer bez njezinog prijateljstva i potpore puno toga ne bi bilo ostvarivo.*

*Najveću zahvalnost posvećujem onim osobama koje su mi bile podrška tijekom ovih 5 godina, čak i prije toga. Stoga, hvala mojim roditeljima, bratu i sestri.*

# SADRŽAJ

<b>1.1 UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1. Definicija depresije.....	1
1.2. Epidemiologija depresije.....	1
1.3. Etiopatogeneza depresije.....	1
1.3.1. Monoaminska hipoteza .....	2
1.3.2. Endokrinološka hipoteza .....	2
1.3.3. Cirkadijani ritam .....	3
1.3.4. Neuroplastičnost mozga .....	3
1.3.5. Utjecaj genetike.....	4
1.4. Dijagnostički kriterij određivanja depresivnih poremećaja.....	4
1.4.1. Veliki depresivni poremećaj.....	4
1.4.2. Perzistentni depresivni poremećaj.....	5
1.4.3. Premenstrualni disforični poremećaj.....	5
1.4.4. Postporođajni depresivni poremećaj .....	6
1.4.5. Depresivni poremećaj prouzročen psihoaktivnom tvari/lijekom .....	6
1.5. Liječenje depresije.....	6
1.5.1. Psihoterapija u liječenju depresije.....	7
1.5.1.1. Kognitivno – biheviorna terapija.....	7
1.5.1.2. Interpersonalna terapija .....	8
1.5.1.3. Psihodinamska terapija.....	8
1.5.2. Farmakoterapija u liječenju depresije.....	9
1.5.2.1. Antidepresivi u liječenju depresije .....	9
1.5.2.2. Litij u liječenju depresije .....	10
1.5.2.3. Antipsihotici u liječenju depresije .....	10
1.5.3. Suportivna terapija u liječenju depresije .....	11
<b>2. OBRAZLOŽENJE TEME</b> .....	<b>12</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	<b>13</b>
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA</b> .....	<b>14</b>
4.1. Nefarmakološka terapija u liječenju depresije.....	14
4.1.1. L-5-hidroksitriptofan (5-HTP).....	17
4.1.2. Acetil-L-karnitin (ALC).....	17
4.1.3. Korijen indijskoga duda (Ba Ji Tian) .....	18
4.1.4. Dehidroepiandrosteron (DHEA) .....	19
4.1.5. Eikozapentaenska kiselina (EPA) .....	20
4.1.6. Folna kiselina .....	21

4.1.7. Lavanda .....	22
4.1.8. Matičnjak .....	23
4.1.9. Šafran .....	24
4.1.10. S-adenozil-L-metionin (SAME).....	25
4.1.11. Kurkuma.....	26
4.1.12. Cink.....	27
4.1.13. Akupunktura.....	28
4.1.14. Art terapija.....	29
4.1.15. Terapija glazbom.....	29
4.1.16. Svjetlosna terapija .....	30
4.1.17. Mindfulness .....	31
4.1.18. Relaksacijska terapija.....	31
4.1.19. Joga .....	32
<b>5. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>34</b>
<b>6. POPIS KRATICA .....</b>	<b>35</b>
<b>7. LITERATURA .....</b>	<b>37</b>
<b>8. SAŽETAK.....</b>	<b>54</b>
<b>TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA</b>	

## 1.1 UVOD

### 1.1. Definicija depresije

Depresivni poremećaj ili depresija oblik je mentalnog poremećaja karakteriziran osjećajem bezvoljnosti i smanjenog zadovoljstva. Dolazi do potpunog gubitka interesa za svakidašnje aktivnosti i javlja se osjećaj beznada. Ovo stanje potrebno je razlikovati od klasičnih promjena raspoloženja čije je trajanje kratkotrajno. Za razliku od njih, simptomi depresije imaju izraženiji tijek. Traju minimalno dva tjedna, a pojedinac ih proživljava svakodnevno. Perzistiraju i, nerijetko, završavaju smrtnim ishodom (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>).

### 1.2. Epidemiologija depresije

Porast učestalosti depresije vrlo je značajan i kreće se oko 15% u općoj populaciji (Begić i sur., ured., 2022).

Prevalencija je dvostruko veća u žena u odnosu na muškarce. Pretpostavlja se da uzrok tome jesu hormonalne varijacije, utjecaj porođaja kod žena kao i različiti psihosocijalni čimbenici. Učestalost depresije u muškaraca iznosi oko 11%, dok je kod žena ona veća i iznosi 19%. Iako se najčešće pojavljuje u dobnoj skupini od 40 godina, uočeno je pomicanje trenda prema mlađoj generaciji (Abdijadid i Bains, 2023).

Također, depresivni pacijenti imaju 2 do 4 puta veću šansu za razvoj kardiovaskularnih bolesti, a godišnje 10 do 15% pacijenata počini samoubojstvo (Uehara, 2011).

### 1.3. Etiopatogeneza depresije

Sama etiologija depresije nije u potpunosti razjašnjena. Vrlo je kompleksna te se nastoji objasniti brojnim modelima i teorijama. Heterogenost kliničke slike rezultira primjenjivošću određenih modela na specifične tipove depresije. S tim u svezi, ne postoji jedinstveni model koji bi bio primjenjiv na sve tipove.

### 1.3.1. Monoaminska hipoteza

Monoaminski sustav uključen je u regulaciju širokog spektra funkcija, uključujući raspoloženje, san, pozornost, apetit i kogniciju. Kako je deplecija monoamina povezana s razvojem brojnih simptoma depresije, tako se ova hipoteza stavlja u središte i postaje farmakološki najrelevantnijom.

U središtu proučavanja nalazi se serotonin kao ključni neurotransmiter. Smanjena koncentracija serotonina u amigdalama povezana je s gubitkom zadovoljstva i osjećaja sreće, poremećaj spavanja s promjenama koncentracije serotonina u području centra za spavanje, a pesimizam s padom koncentracije serotonina u prefrontalnom korteksu (PFC) (Begić i sur., ured., 2022). Također, uočene su promjene i na serotoninergičkim receptorima, specifično 1A receptoru, koji regulira djelovanje serotonina. Smanjena brojnost ovih receptora zapažena je kod pacijenata s razvijenim velikim depresivnim poremećajem (Hasler, 2010).

Tjelesni simptomi depresije poput anoreksije, gubitka energije i libida, povezani su sa smanjenom koncentracijom noradrenalina u hipokampusu i hipotalamusu (Begić i sur., ured., 2022).

S druge strane, smanjena razina dopamina u striatumu osoba oboljelih od Parkinsonove bolesti rezultirala je pojavom velikog depresivnog poremećaja u polovici slučajeva (Hasler, 2010).

### 1.3.2. Endokrinološka hipoteza

Smatra se kako disregulacija HPA osi (hipotalamo-pituitarno-adrenalna os) ima ulogu u nastanku depresije. Kod 50% oboljelih pacijenata, utvrđena je hiperaktivnost HPA osi koja se očituje povećanom razinom kortizola u plazmi.

Kortizol predstavlja glukokortikoidni hormon koji regulira neuralnu ekscitabilnost kao i neurogenezu i stjecanje pamćenja. Povišene razine kortizola doprinose manifestaciji simptoma depresije oštećujući navedene funkcije mozga.

Također, postoje naznake da su i abnormalnosti u glukokortikoidnim receptorima (GR) povezane s razvojem simptoma depresije budući da oni utječu na ekspresiju neurotrofnih faktora poput BDNF-a (engl. *brain-derived neurotrophic factor*), induciraju staničnu smrt te uzrokuju promjene na hipokampusu. Oslabljena funkcija GR-a potiče hiperreaktivnost HPA osi u depresivnih pacijenata jer je promijenjena regulacija negativnom povratnom spregom. Stoga

je hiperreaktivnost HPA osi objašnjena oslabljenom povratnom inhibicijom glukokortikoida radi smanjene funkcije receptora (Anacker i sur., 2011).

### 1.3.3. Cirkadijani ritam

Poremećaj spavanja predstavlja važni dijagnostički kriterij velikog depresivnog poremećaja. Procjenjuje se da 90% oboljelih pacijenta ima problema s usnivanjem kao i sa sveukupnom kvalitetom sna.

Uočena je skraćena latencija između početka spavanja i pojave REM faze sna (ubrzano gibanje očiju) u odnosu na zdrave pacijente. Povećana je zastupljenost REM faze u odnosu na druge faze sna i smanjeno je sporovalno spavanje. Ove promjene utječu na osilacije u raspoloženju depresivnih pacijenata.

Kronoterapija, uključujući svjetlosnu terapiju i uskraćivanje sna, pokazuje učinak na normalizaciju cirkadijanog ritma kod oboljelih pacijenata (Varinthra i Liu, 2019).

### 1.3.4. Neuroplastičnost mozga

Veliki broj istraživanja povezuje depresiju s neuroplastičnim promjenama određenih regija mozga. Te se promjene nalaze u korelaciji s težinom simptoma i negativnim emocionalnim razmišljanjem.

Sama hipoteza polaže svoje temelje na plastičnosti, odnosno promjenjivosti mozga. Drugim riječima, mozak je podložan stvaranju novih neurona utjecajem vanjskih i unutarnjih čimbenika. Promjene nastaju uslijed jačanja i slabljenja sinaptičke transmisije, kao i grananja i regeneracije aksona i dendrita.

Primarno se povezuje s atrofijom neurona, u kortikalnom i limbičkom području mozga, koji kontroliraju raspoloženje i emocije. Značajne promjene u volumenu hipokampusa potvrđene su kod depresivnih pacijenata i povezuju se s razvojem negativnih emocija i smanjenjem kognicije. Učestala je pojava i prefrontalnih lezija kao i smanjenje sive tvari tog područja mozga. Navedene promjene utječu na regulaciju raspoloženja, pozornost, donošenje odluka i motivaciju. Dodatno je uočeno smanjenje volumena talamusa odgovornog za emocije i uzbuđenje, kao i striatuma, čije se promjene očituju povećanjem suicidalnosti (Rădulescu i sur., 2021).



### 1.3.5. Utjecaj genetike

Istraživanja provedena unutar obitelji, posebice na blizancima, pružaju dosljedne dokaze o genetskom utjecaju na razvoj depresivnog poremećaja. Premda još uvijek nisu utvrđeni specifični geni uključeni u patofiziologiju, sam genetski doprinos iznosi 30–40% i ukazuje na povećanu učestalost oboljenja unutar nekih obitelji (Hasler, 2010).

### 1.4. Dijagnostički kriterij određivanja depresivnih poremećaja

Premda slični, vezani tužnim, ispraznim raspoloženjem, depresivni poremećaji razlikuju se s obzirom na prisutnost određenih simptoma, tijeku bolesti i težini kliničke slike. Kako bi se pravilno klasificirali, razvijeni su dijagnostički kriteriji kojima se olakšava identifikacija i omogućava pravilan pristup liječenju.

Najznačajniji dijagnostički kriteriji jesu DSM-V (Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje) i MKB-11 (Međunarodna statistička klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema). Kako su navedeni kriteriji slični, u daljnjem tekstu bit će korišten DSM-V za karakterizaciju navedenih poremećaja. Kriteriji kojima se procjenjuje klinička slika kategorizirani su (A,B,C,D,..) i sukladno zadovoljavanju istih uspostavlja se dijagnoza.

#### 1.4.1. Veliki depresivni poremećaj

Pet ili više navedenih simptoma mora biti prisutno dva tjedna te jedan od simptoma mora uključivati ili depresivno raspoloženje ili gubitak zanimanja. Pri tome, takvo raspoloženje mora perzistirati veći dio dana te ono mora biti prisutno gotovo svaki dan. Javlja se smanjeno uživanje u uobičajenim aktivnostima te dolazi do promjena u tjelesnoj težini. Kod nekih pacijenata, zabilježeno je smanjenje apetita koje je, popratno, praćeno gubitkom tjelesne težine. S druge strane, zabilježene su i promjene koje obuhvaćaju povećanje apetita i, specifično, sklonosti prema određenim oblicima hrane. Uz to, nerijetko se javljaju disregulacije vezane uz san gdje pojedini pacijenti imaju problem s usnivanjem ili buđenjem tijekom noći, odnosno nesanicom i manjkom sna. Drugi dio pacijenata pokazuje sklonosti vezane uz učestalo spavanje i smanjenju mogućnost buđenja. Također, smanjenje energije i poteškoće u obavljanju svakodnevnih aktivnosti predstavljaju čestu pojavu među depresivnim pacijentima. Uz sve

navedeno, zabilježeno je i smanjenje koncentracije kao i nemogućnost donošenja odluka. Učestala je i pojava osjećaja krivnje i smanjenog mišljenja prema sebi. Razvija se osjećaj bezvrijednosti i pobuđuju se misli vezane uz smrt koje mogu dovesti do povećanog razmišljanja o suicidu (kriterij A). Navedena obilježja mogu se preslikati na druge segmente života pacijenta i tako utjecati na njegov socijalni ili poslovni život (kriterij B). Važno je isključiti pojavnost navedenih simptoma uslijed konzumacije psihoaktivnih tvari ili prisutnosti drugog zdravstvenog stanja (kriteriji C). Kako bi se mogao dijagnosticirati veliki depresivni poremećaj, potrebno je eliminirati shizoafektivni poremećaj kao i pojavnost maničnih epizoda (kriterij D i E) (Američka psihijatrijska udruga, 2014).

#### 1.4.2. Perzistentni depresivni poremećaj

Ovaj poremećaj izraženijeg je tijeka nego prethodno opisani. Simptomi, prvenstveno, depresivno raspoloženje, perzistiraju veći dio dana i traju minimalno dvije godine te značajno utječu na socijalne i radne funkcije pojedinca (kriteriji A i H). Uz to, često se javljaju promjene vezane uz apetit koje se očituju njegovim smanjenjem ili povećanjem. Pacijenti često imaju problema s nesanicom ili pretjeranim spavanjem. Javlja se umor i gubitak energije. Izraženo je smanjeno mišljenje o sebi i gubitak samopoštovanja. Zabilježene su i promjene vezane uz koncentraciju i javlja se osjećaj beznađa. Kako bi se navedeni poremećaj okarakterizirao, barem dva navedena simptoma moraju biti prisutna tijekom 2 mjeseca u periodu od dvije godine (kriterij B i C). Također, potrebno je isključiti druge poremećaje koji mogu prouzročiti slične simptome (kriteriji E, F, G) (Američka psihijatrijska udruga, 2014).

#### 1.4.3. Premenstrualni disforični poremećaj

Karakteriziraju ga simptomi poput promjene raspoloženja, razdražljivost ili ljutnja, osjećaj tuge, tjeskobe ili napetosti. Navedeni simptomi često su prisutni tijekom većine menstrualnih ciklusa i najčešće je prisutan samo jedan simptom, a može ih biti i više (kriteriji A i B). Uz navedene simptome, javljaju se i drugi koji uključuju smanjenje interesa za uobičajene aktivnosti ili promjene vezane uz koncentraciju ili apetit. Nerijetko, obuhvaćene su i fizičke promjene koje utječu na pacijenticu i doprinose sveopćem raspoloženju (kriterij C) (Američka psihijatrijska udruga, 2014).

#### 1.4.4. Postporođajni depresivni poremećaj

Kako bi se ovaj poremećaj okarakterizirao, simptomi depresivnog raspoloženja i gubitka interesa za svakidašnje aktivnosti moraju biti prisutni svakodnevno kroz dva tjedna nakon poroda ili duže. Uz to, često se razvija osjećaj bezvrijednosti i krivnje. Uočene su promjene vezane uz san i apetit kao i gubitak koncentracije i smanjenje energije. Smanjen je interes za interakciju s drugim ljudima i može se javiti osjećaj suicidalnosti. Također, potrebno je isključiti pojavu halucinacija, zbunjenosti i poremećaja raspoloženja budući da se oni pripisuju bipolarnom poremećaju (Sit i sur., 2009).

#### 1.4.5. Depresivni poremećaj prouzročen psihoaktivnom tvari/lijekom

Razvijaju se simptomi slični teškom depresivnom poremećaju, koji uključuju depresivno raspoloženje kao i smanjenje interesa za većinu aktivnosti (kriteriji A i E). Međutim, navedene promjene raspoloženja i ponašanja pacijenta vezane su uz primjenu psihoaktivne tvari, najčešće tijekom perioda sustezanja od iste ili one nastupaju nakon primjene određenog lijeka (kriterij B). Ovaj oblik najbolje se određuje na temelju anamneze ili laboratorijskih nalaza. Također, važno je isključiti druge depresivne poremećaje kao moguće uzroke pri čemu se uzima u obzir vremenski okvir nastanka navedenih simptoma (kriterij C). Kako bi se u postigla potpuna sigurnost u dijagnozu, važno je isključiti pojavnost simptoma tijekom razdoblja delirija (kriterij D) (Američka psihijatrijska udruga, 2014).

#### 1.5. Liječenje depresije

Prilikom odabira odgovarajućeg oblika terapije, važna je pravilna komunikacija od strane psihijatra kako bi se postigli ispravni ciljevi liječenja. Pri tome, važno je pokazati empatiju i suosjećajnost kako bi se uvjerilo pacijenta u djelotvornost terapije (Nacionalni institut za zdravlje i kliničku izvrsnost, 2018). Važno je odrediti plan liječenja i postaviti zajednički cilj. Kako bi se poboljšali ishodi liječenja, potrebno je uzeti u obzir druge zdravstvene probleme pacijenta te ga upoznati s odgođenim početkom djelovanja lijekova kao i mogućom pojavom nuspojava (Bschor i sur., 2008).

Samo liječenje može se podijeliti prema fazama gdje razlikujemo akutnu fazu, fazu održavanja kao i profilaktičku fazu. Liječenje, najčešće, predstavlja kombinaciju farmakoterapije i psihoterapije. U većini slučajeva, svi oblici liječenja pokazuju latenciju početka djelovanja u

vremenskom trajanju od nekoliko tjedana. Također, u 30 do 50% slučajeva dolazi do nereagiranja na terapiju. Tada se moraju poduzeti određene mjere kojima se prelazi na idući korak liječenja (Bschor i sur., 2008).

Kako bi se osigurala adekvatna kvaliteta liječenja, važno je pratiti ishod liječenja nakon 2 do 4 tjedna od početka terapije (Nacionalni institut za zdravlje i kliničku izvrsnost, 2018).

### 1.5.1. Psihoterapija u liječenju depresije

Postoji nekoliko oblika psihoterapije koji se primjenjuju u liječenju depresije. Osnova svih jest razgovor s terapeutom koji osigurava siguran prostor za iznošenje vlastitih osjećaja. Određeni oblici terapije mogu se provoditi samostalno ili grupno ovisno o vrsti depresivne epizode i željama pacijenta. Značajno je pojasniti pacijentu njegovo stanje kao rezultat bolesti, posebno u akutnoj fazi depresivne epizode, kako bi se olakšao pristup liječenju.

U praksi, najčešće se primjenjuju kognitivno-bihevioralna i interpersonalna terapija. Uz njih, značajna je još i psihodinamska terapija. Ostali oblici terapije mogu se primjenjivati sukladno odlukama terapeuta.

#### 1.5.1.1. Kognitivno - bihevioralna terapija

Zasniva se na kognitivnim teorijama depresije. One predlažu kako negativni načini razmišljanja u stresnim situacijama povećavaju vjerojatnost razvoja depresije. Pojedinci, koji posjeduju takve kognitivne obrasce, skloniji su depresiji budući da su skloni negativnom promišljanju o sebi i svojim iskustvima (McGinn, 2000).

Temelji se na kognitivnoj, bihevioralnoj i psihološkoj domeni. Kognitivnom domenom nastoji se utjecati na negativan način promišljanja primjenom specifičnih tehnika. Planiranjem aktivnosti i učenjem socijalnih vještina, u sklopu bihevioralne domene, nastoji se utjecati na socijalno povlačenje pojedinca (McGinn, 2000).

Premda je za njezinu potpunu učinkovitost potrebno 6 do 12 mjeseci, ona pokazuje jednaku učinkovitost kao i farmakoterapija na samom početku liječenja, dok u trajanju od 12 mjeseci ona postiže veću učinkovitost. Pokazano je kako je kombinacija s farmakoterapijom učinkovitija u odnosu na farmakoterapiju (Cuijpers i sur., 2023).

### 1.5.1.2. Interpersonalna terapija

Temelji se na dvama principima prema kojima su raspoloženje i životne situacije međusobno povezane. S tim u svezi, depresija se promatra iz perspektive bolesti, a raspoloženje pacijenta ima direktan utjecaj na njegove životne okolnosti (Markowitz i sur., 2004).

Strukturirana je kao terapija u trajanju od 12 do 16 tjedana i podijeljena je u tri faze. Tijekom prve faze, nastoje se identificirati trenutni depresivni simptomi kao i osobne problematike vezane uz socijalne odnose pacijenta. Cilj je povezati pojavnost simptoma depresije s promjenama u privatnom životu pacijenta. Tijekom srednje faze, pacijenta se nastoji aktivno uključiti u rješavanje problematike i postići razrješenje iste. Na kraju, u zadnjim fazama terapije, nastoji se potaknuti na samostalno funkcioniranje (Law, 2011).

Može se upotrebljavati kao samostalan oblik liječenja ili u kombinaciji s farmakoterapijom (Cuijpers i sur., 2011).

### 1.5.1.3. Psihodinamska terapija

Zasniva se na 6 psihoanalitičkih teorija koje objedinjuju osnovne socijalne potrebe. Neadekvatnim zadovoljavanjem istih, u ranom djetinjstvu, pridonosi se razvoju loših socijalnih obrazaca (Dekker i sur., 2014). Utjecajem terapeuta, pomaže se pacijentu postići uvid u ponavljajuće obrasce ponašanja. Nesvjesne radnje, poput obrambenih mehanizama ili impulsa, postaju jasno oslikane i prepoznatljive (Ribeiro i sur., 2018).

Ovaj oblik terapije pogodan je kod onih pacijenta koji imaju problema s emotivnim i razvojnim poteškoćama u privatnim odnosima. Terapija je usmjerena na otkrivanje problematičnih osjećaja vezanih uz određeni privatni odnos ili stresnu situaciju (NICE, 2022).

## 1.5.2. Farmakoterapija u liječenju depresije

Propisuje se nakon pažljive procjene stanja pacijenta pri čemu se uzima u obzir: rizik od suicida, potreba za hospitalizacijom, indikacija te postojeći komorbiditeti (Gabriel i sur., 2020).

Kako se liječenje započinje antidepresivima, značajno je istaknut odgođeni početak djelovanja u trajanju od 4 tjedna kao i moguća pojava nuspojava. Stoga, s premisom poboljšanog ishoda liječenja, postavlja se dogovor za praćenje i evaluaciju stanja pacijenta (NICE, 2022).

### 1.5.2.1. Antidepresivi u liječenju depresije

Postoje različiti oblici lijekova koji se nazivaju antidepresivima. Podijeljeni su u kategorije, a najznačajniji među njima jesu: selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) te triciklički antidepresivi (TCA). Osim njih, postoje i drugi oblici lijekova, međutim njihovo propisivanje i primjena manje su izraženi u odnosu na prethodno navedene.

Ove, naizgled različite, lijekove povezuje sličnost u mehanizmu djelovanja, kao i odgođeni početak djelovanja. Svi utječu na povećanje neurotransmitera u sinaptičkoj pukotini, ali na različit način i uz različit spektar nuspojava (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK361016/>).

#### 1.5.2.1.1. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)

Inhibiraju ponovnu pohranu serotonina selektivnim i potentnim blokiranjem serotoninskog transportera (SERT). Sprječava se pohrana serotonina u presinaptički neuron i dolazi do njegove povećane koncentracije u sinaptičkoj pukotini (Stahl, 2021).

Najznačajniji lijekovi ove skupine jesu: sertralin, fluoksetin, imipramin te citalopram. Primjenjuju se kao prva linija liječenja, a njihova upotreba karakterizirana je odgođenim početkom djelovanja i ranom pojavom nuspojava. Od nuspojava najčešće uzrokuju gastrointestinalne tegobe, seksualnu disfunkciju, povećanje tjelesne težine te probleme sa spavanjem. Osim toga, njihova upotreba može biti problematična kod adolescenta budući da neki od njih povećavaju rizik od suicida. Stoga, prilikom primjene kod mlađe populacije, važan je odabir adekvatnog lijeka kao i dodatno praćenje pacijenta (Edinoff i sur., 2022).

#### 1.5.2.1.2. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)

Blokiraju serotoninski (SERT) i noradrenalinski transporter (NET) pri čemu pridonose povećanju koncentracije serotonina i noradrenalina u sinaptičkoj pukotini. Pretpostavka je da postoje prednosti u primjeni ovih lijekova budući da je spektar djelovanja proširen i na noradrenalinski sustav (Stahl, 2021).

Najznačajniji lijekovi ove skupine jesu: duloksetin i venlafaksin. Primjenjuju se u prevenciji i liječenju depresivnih epizoda. Od nuspojava najčešće uzrokuju mučninu, suhoću usta i

hipertenziju. Također, venlafaksin u visokim dozama može dovesti do tahikardije, tremora i anksioznosti (Fanelli i sur., 2021).

#### 1.5.2.1.3. Triciklički antidepresivi (TCA)

Djeluju na ponovnu pohranu serotonina i noradrenalina blokirajući SERT i NET pri čemu se povećava njihova koncentracija u sinaptičkoj pukotini. Također, svoj učinak pokazuju djelujući kao i antagonisti 5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>2C</sub> receptora. Njihov spektar djelovanja proširen je i na druge sustave te djeluju kao i antagonisti muskarinskih kolinergičkih receptora, histaminskih H<sub>1</sub> te  $\alpha$ <sub>1</sub>- adrenergičkih receptora. Dodatno, blokiraju i o naponu ovisne natrijeve kanale. Upravo zbog toga, povećava se raspon nuspojava, a primjena im se ograničava. Upotrebljavaju se onda kada nema odgovora na prethodnu opisanu terapiju u liječenju rezistentne depresije (Stahl, 2021).

#### 1.5.2.2. Litij u liječenju depresije

Premda se primarno upotrebljava u liječenju bipolarnog poremećaja, njegova upotreba proširena je i na depresivni poremećaj. Koristi se kao opcija u liječenju rezistentnih oblika depresije kad se odgovor ne postiže niti kombinacijom antidepresiva i psihoterapije (NICE, 2022).

Prilikom započinjanja liječenja važna je titracija doze, kao i praćenje serumskih razina. Postoje brojni lijekovi s kojima on stupa u interakciju stoga je važno obratiti pozornost na druge komorbiditete pacijenta kako bi se izbjegli njegovi toksični učinci. Dugoročna primjena litija može uzrokovati povećanje tjelesne težine, dijabetes insipidus, smanjenje glomerularne filtracije te hiperparatireodizam (Ercis i sur., 2023).

#### 1.5.2.3. Antipsihotici u liječenju depresije

Upotreba antipsihotika svedena je na augmentacijsku terapiju, odnosno kao dodatak terapiji antidepresivima u liječenju rezistentnih oblika depresije. Dodatno, upotrebljavaju se kao terapija u liječenju depresije s psihotičnim epizodama (NICE, 2022).

Najčešće se upotrebljavaju aripiprazol, olanzapin, kvetiapin te risperidon. Prilikom započinjanja terapije, važno je uzeti u obzir: dijetu, krvni tlak, puls, tjelesnu težinu kao i status pojedinih nutrijenata. Također, pacijenta se mora upozoriti na moguće nuspojave koje su povezane s ovom skupinom lijekova. Spektar i težina nuspojava su raznoliki. Mogu uzrokovati suhoću usta, konstipaciju, sedaciju kao i povećanje tjelesne težine. Dodatno, uzrokuju ozbiljne nuspojave poput agranulocitoze, miokarditisa i tardivne diskinezije (NICE, 2022; Stroup i sur., 2018).

### 1.5.3. Suportivna terapija u liječenju depresije

Kako je prethodno navedeno, glavni terapijski pristup liječenja depresije predstavlja kombinacija farmakoterapije i psihoterapije. Premda navedeni pristup postiže smanjenje simptoma, ulazak u remisiju još uvijek predstavlja nedostižan cilj za pojedine pacijente.

Glavnu prepreku predstavlja odgođeni početak djelovanja farmakoterapije. U većini slučajeva, potrebno je minimalno 4 tjedna do početka djelovanja i pojave prvih znakova poboljšanja. Uz sve navedeno, rana pojava nuspojava dodatno pridonosi smanjenju adherencije, a često i odustajanju od terapije. Kako bi se poboljšali ishodi liječenja, pacijentima je potrebno ponuditi dodatne opcije čija je primjena sigurna i prihvatljiva.

Sve više dokaza je da se terapijski pristup može se upotpuniti dodatnim oblicima terapije kao što su joga, terapija glazbom, art terapija ili akupunktura, ali i upotreba pojedinih dodataka prehrani. Prednosti navedenih terapija su sigurna i učinkovita primjena, a njihovo prakticiranje doprinosi učinkovitosti standardne terapije i poboljšanje kvalitete života pacijenata s depresijom.



## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Premda se svijest o depresiji kao bolesti sve više širi i prihvaća, njezino je liječenje i dalje izazovno i nailazi na mnoge prepreke. Farmakoterapija, uz psihoterapiju, predstavlja glavni oblik liječenja depresije, no često ne ispoljava zadovoljavajuće učinke za sve pacijente. Naime, dugotrajnost liječenja, kao i vremenski period do pojave prvih znakova remisije, često dovode do preranog odustajanja od terapije, a smanjenju adherencije pridonose i nuspojave koje se javljaju u ranoj fazi liječenja, čineći proces još zahtjevnijim.

Kako bi se poboljšala adherencija i time postigao pozitivniji ishod liječenja, potrebno je osigurati dodatne oblike terapije. U tom kontekstu, sve je više dokaza o pozitivnim učincima pojedinih dodataka prehrani i suportivnih terapija u liječenju depresije s potencijalno blažim nuspojavama u odnosu na konvencionalne terapije.

Stoga je svrha ovog diplomskog rada istražiti dodatke prehrani i suportivne terapije koje mogu pridonijeti kvalitetnijem i uspješnijem liječenju depresije, poboljšavajući ukupnu kvalitetu života pacijenata i povećavajući šanse za dugotrajnu remisiju. Konkretno, u sklopu rada napraviti će se sustavni pregled učinkovitosti, mehanizama djelovanja, doziranja, interakcija i mogućih nuspojava dodataka prehrani te učinkovitosti suportivne terapije s višom razinom dokaza u liječenju depresije. Fokus će pritom biti na relevantnim istraživanjima (kvalitetnim opservacijskim i intervencijskim istraživanjima te dostupnim sustavnim preglednim radovima i meta-analizama) kako bi se pružile jasne smjernice za pacijente i zdravstvene djelatnike o učinkovitim opcijama koje mogu poboljšati ishode liječenja i kvalitetu života pacijenata oboljelih od depresije.

### 3. MATERIJALI I METODE

U svrhu izrade ovog diplomskog rada napravljen je pregled dostupne stručne i znanstvene literature u dostupnim bibliografskim bazama podataka (Pubmed i NatMed Pro). Baze podataka pretraživane su prema ključnim riječima: *depression, depressive disorder, antidepressants, nonpharmacologic treatment* i sl.

Dodatno, upotrijebljene su knjige u fizičkom obliku i određena *online* izdanja te znanstveni radovi objavljeni u časopisima. Također, korištene su i monografije, objavljene na službenim stranicama Europske agencije za lijekove (EMA), kao i podatci dostupni na stranicama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO/WHO). Isto tako, kao dodatni izvor informacija, korištene su smjernice poput NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence*) smjernica. Za izradu ovog diplomskog rada korišteni su programi Microsoft Office Word i Mendeley Cite.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Nefarmakološka terapija u liječenju depresije

Premda primjena standardne terapije utječe na smanjenje simptoma depresije, iz perspektive pacijenta njezina primjena može biti izazovna. Kako je riječ o stanju u kojem je pojedinac obavijen osjećajem beznađa, odgođeni početak djelovanja farmakoterapije može povećati sumnju na neučinkovitost terapije. Iz tog razloga, pacijenti, nerijetko, gube interes za liječenje i često odustaju od terapije. U takvim okolnostima, važno je osigurati dodatne opcije koje pacijent može isprobati i na taj način ostati ustrajan u liječenju.

Prije svega, riječ je o terapijskim opcijama koje nadopunjuju standardnu terapiju i doprinose njezinoj učinkovitosti. Najčešće su to oblici dobiveni iz prirodnih izvora, te često, njihova tradicionalna upotreba dodatno potvrđuje njihovu učinkovitost. Osim toga, postoje i klinički dokazi koji potvrđuju učinkovitost i sigurnost njihove primjene. Dobro se podnose, a zabilježene nuspojave blagog su karaktera i rijetke pojavnosti. Neki od njih, utječu i na nuspojave uzrokovane farmakoterapijom te na taj način niveliraju negativne strane standardne terapije. Osim dodataka prehrani, postoje i druge opcije koje se mogu primjenjivati. Najčešće su to tehnike kojima se utječe na kognitivno i emotivno stanje pacijenta. Određene tehnike omogućavaju opuštanje u stresnim situacijama, doprinose poboljšanju slike o sebi te smanjuju utjecaj negativnih misli na psihičko stanje pacijenta. Samim time, njihova upotreba poboljšava kvalitetu života.

Stoga, ovo poglavlje poslužit će kao podloga za upoznavanje s dodatnim terapijskim opcijama koje su sumirane u Tablici 1 (dodaci prehrani) i Tablici 2 (suportivne terapije). Detaljnije u raspravi razraditi će se način primjene, doziranje, kao i moguće nuspojave uzrokovane dodacima prehrani. Pojasnit će se posebnosti suportivne terapije i mogućnosti njihove primjene.

*Tablica 1. Sustavni prikaz dodataka prehrani s višim razinama dokaza o učinkovitosti u liječenju depresije*

	<b>DODATAK PREHANI</b>	<b>DOZE</b>	<b>DULJINA TRAJANJA PRIMJENE</b>	<b>REFERENCA</b>
1.	L-5-hidroksitriptofan (5-HTP)	150 – 800 mg dnevno	8 tjedana	(Javelle i sur., 2020)
2.	Acetil-L-karnitin (ALC)	1 – 4 g dnevno	3 – 24 tjedna	(Veronese i sur., 2018).
3.	Ba Ji Tian (oligosaharidi)	300 – 800 mg dnevno	6 – 8 tjedana	(Du i sur., 2021).
4.	Dehidroepiandrosteron (DHEA)	50 – 300 mg dnevno	6 – 8 tjedana	(Rabkin i sur., 2000; Schmidt i sur., 2005; Wolkowitz i sur., 1999)
5.	Eikozapentaenska kiselina (EPA)	500 – 1000 mg, 2 x dnevno	2 – 4 tjedna	(Nemets i sur., 2002; Peet i sur., 2002)
6.	Folna kiselina	0,2 – 15 mg dnevno	6 mjeseci	(Coppen i sur., 1989; Coppen i sur., 2000; Sharpley i sur., 2014)
7.	Lavanda (čaj; oralne kapsule, Silexan kapsule)	2 g; 1 g; 80 mg dnevno	2 tjedna; 8 tjedana; 70 dana	(Firoozeei i sur., 2021)
8.	Matičnjak	1200 – 3000 mg dnevno	3 – 56 dana	(Ghazizadeh i sur., 2021)
9.	Šafran	20 – 100 mg	6 – 12 tjedana	(Tóth i sur., 2019)

Tablica 1. (nastavak)

10.	<b>S-adenozil-L-metionin (SAME)</b>	<b>800 – 1200 mg dnevno</b>	<b>6 tjedana</b>	<b>(Bressa, 1994)</b>
11.	Kurkuma (kurkumin)	1 g dnevno	6 tjedana	(Fusar-Poli i sur., 2020)
12.	Cink	7 – 25 mg dnevno	12 tjedana	(Da Silva i sur., 2021)

Tablica 2. Sustavni prikaz suportivnih terapija s višim razinama dokaza o učinkovitosti u liječenju depresije

	<b>SUPPORTIVNA TERAPIJA</b>	<b>DULJINA TRAJANJA PRIMJENE</b>	<b>REFERENCA</b>
1.	Akupunktura	28 – 36 termina	(Xu i sur., 2022)
2.	Art terapija	20 tjedana	(Ciasca i sur., 2018; Jenabi i sur., 2023)
3.	Terapija glazbom	6 – 8 tjedana	(Hanser i sur., 1994)
4.	Svjetlosna terapija	8 tjedana	(Tao i sur., 2020)
5.	Mindfulness	60 tjedana	(Kuyken i sur., 2016)
6.	Relaksacijska terapija	8 tjedana	(Li i sur., 2020)
7.	Joga	8 tjedana	(Gong i sur., 2015)

#### 4.1.1. L-5-hidroksitriptofan (5-HTP)

L-5-hidroksitriptofan nastaje u tijelu konverzijom aminokiseline triptofan pomoću enzima triptofan-hidroksilaze (TPH). Daljnjom dekarboksilacijom prevodi se u neurotransmiter serotonin pri čemu se on dalje prevodi do melatonina, hormona sna. Stoga 5-HTP, pomoću svojih metabolita, ima učinak na raspoloženje, kogniciju, učenje, pamćenje i san (Maffei, 2021).

Oralna primjena 5-HTP-a pokazuje učinak na smanjenje simptoma depresije. Provedena meta-analiza, potvrdila je njegovu učinkovitost za raspon doza od 150 do 800 mg dnevno kroz period od 8 tjedana primjene. Zajednička stopa remisije simptoma depresije, unutar 13 istraživanja, iznosila je 65% (Javelle i sur., 2020). Također, uočeno je kako kombinacija 5-HTP-a s karbidopom pokazuje povoljniji učinak u odnosu na njegovu samostalnu primjenu. Karbidopa inhibira djelovanje periferne dekarboksilaze i time smanjuje prevođenje 5-HTP do serotonina u perifernim tkivima. Na taj način, povećava se koncentracija 5-HTP-a u SŽS i poboljšava mu se učinkovitost (Iovieno i sur., 2011).

Primjena 5-HTP-a najčešće se dobro podnosi, a razvoj nuspojava ovisan je o dozi. Uglavnom su zabilježene nuspojave poput: povraćanja, dijareje, abdominalne boli, vrtoglavice, anoreksije, glavobolje i mučnine (Trouillas i sur., 1995; Yousefzadeh i sur., 2020). Isto tako, oprez je potreban u kombinaciji s određenim lijekovima zbog mogućih interakcija. Prvenstveno, u kombinaciji s karbidopom povećava se rizik od hipomanije, nemira, anksioznosti i nesаницe. Kombinacija s depresorima SŽS-a može doprinijeti razvoju somnolencija, dok primjena sa serotoninergičkim lijekovima pogoduje razvoju serotoniniskog sindroma (Cangiano i sur., 1992; Den Boer i sur., 1990).

#### 4.1.2. Acetil-L-karnitin (ALC)

Acetil-L-karnitin derivat je aminokiseline L-karnitin. U tijelu nastaje acetilacijom pomoću enzima karnitin-acetiltransferaze. Svoju fiziološku funkciju ostvaruje djelovanjem na acetil-koenzim A i dugolančane masne kiseline. Djeluje kao njihov transporter u mitohondrij pri čemu, posredno, potiče  $\beta$ -oksidaciju dugolančanih masnih kiselina i stvaranje energije. Osim toga, vezanjem organskih i slobodnih masnih kiselina, štiti stanicu od oštećenja (Baek i sur., 2015; Bruno i sur., 2016).

Također, ALC ima značajan učinak na mozak gdje ostvaruje svoje neuroprotektivno djelovanje. Prvenstveno, djeluje protuupalno i dovodi do stabilizacije staničnih membrana. Djeluje kao

antioksidans i štiti stanicu od oksidativnog stresa. Dodatno, u određenim regijama mozga, utječe na neuroplastičnost te uzrokuje povećanje dopamina i serotonina (Baek i sur., 2015; Ferreira i sur., 2017; Veronese i sur., 2018).

Provedena klinička istraživanja upućuju na učinkovitost ALC-a na smanjenje simptoma depresije. Konkretno, učinkovitost je potvrđena meta-analizom za raspon doza od 1 do 4 grama dnevno primijenjenih tijekom 3 do 24 tjedna. (Veronese i sur., 2018). Prednost suplementacije predstavlja njezino dobro podnošenje. Nuspojave se rijetko javljaju, a najčešće nastupa glavobolja, agitacija, suhoća usta, nesanica te smanjenje apetita. Osim njih, zabilježena je i pojava neugodnog mirisa mokraće, sline i znoja. Navedeni miris podsjeća na ribu, a uzrokovan je metabolitom ALC-a (Brennan i sur., 2013; Evans i sur., 2003). Također, istovremena primjena s određenim lijekovima može povećati rizik od nastanka nuspojava. Stoga, potreban je oprez u kombinaciji sa serotoninergičkim lijekovima, varfarinom i acenokumarolom. Isto tako, primijenjen s hormonom štitnjače djeluje kao antagonist te smanjuje njegovu učinkovitost (Benvenista i sur., 2004; Veronese i sur., 2018).

#### 4.1.3. Korijen indijskog duda (Ba Ji Tian)

Riječ je o korijenu biljke *Morinda officinalis*. Upotrebljava se tradicionalno, kao dio kineske medicine, u liječenju različitih bolesti poput osteoporoze, dijabetesa, neredovityh menstruacija, artritisa, Alzheimerove bolesti te depresije (Bao i sur., 2011).

Za njegovo djelovanje, odgovorne su aktivne sastavnice poput morindolida (iridoidni lakton), monoterpena (iridoidni glukozid), antrakinona, monoterpenkih glikozida, sterola i drugih (Liang i sur., 2017; Yang i sur., 1992). Smatra se kako su za antidepresivni učinak odgovorni oligosaharidi izolirani iz korijena biljke. Mehanizam djelovanja nije u potpunosti razjašnjen, međutim učinak se povezuje s povećanjem razine serotonina. Utječe na povećanje količine enzima triptofan-hidroksilaze (TPH) u crijevima i na taj način doprinosi povećanju koncentracije L-5-hidroksitriptofana (5-HTP), prekursora serotonina. Dodatno, inhibira djelovanje 5-hidroksitriptofan-dekarboksilaze i smanjuje njegovu konverziju u serotonin u perifernim tkivima. 5-HTP ulazi u krvotok, prolazi krvno-moždanu barijeru i prevodi se do serotonina u SŽS i na taj način povećava njegovu koncentraciju (Zhang i sur., 2022). Također, oligosaharidi slični inulinu pokazuju antidepresivni učinak djelujući na neuroupalu u hipokampusu (Lai i sur., 2013).

Prema meta-analizi, koja je uključivala 7 istraživanja i 1.384 sudionika, utvrđena je djelotvornost oligosaharida *Morinde officinalis* u liječenju depresivnog poremećaja. Korišteni su oligosaharidi u dozama od 300 do 800 mg dnevno u trajanju od 6 do 8 tjedana. Antidepresivi, korišteni kao kontrola, bili su: fluoksetin u dozama od 20 do 40 mg dnevno, duloksetin u dozi od 120 mg dnevno te escitalopram u dozama od 10 do 20 mg dnevno. Rezultati su pokazali kako je učinak oligosaharida na smanjenje simptoma bio istovjetan navedenim antidepresivima (Du i sur., 2021).

Sukladno svemu navedenom, Kineska administracija za hranu i lijekove (CFDA) 2012. godine odobrila je korištenje oligosaharida *Morinde officinalis* u liječenju blagog do umjerenog depresivnog poremećaja. Premda se primjena smatra sigurnom, potreban je oprez kod istovremene primjene s antidijabetičkim lijekovima jer ostvaruje aditivni učinak (Li i sur., 2021; Soon i sur., 2002).

#### 4.1.4. Dehidroepiandrosteron (DHEA)

Dehidroepiandrosteron predstavlja endogeni hormon koji se primarno sintetizira u adrenalnim žlijezdama. U manjim količinama nastaje u jajnicima i testisima djelovanjem adrenokortikotropnog hormona (ACTH). Sinteza se odvija u nekoliko koraka te ona započinje kolesterolom. Na kraju, nastaje DHEA koji se prevodi do androstendiona, prekursora testosterona. Budući da djeluje kao prekursor brojnih hormona, naziva se još i „majkom“ steroida (Souza-Teodoro i sur., 2022; Wellman i sur., 1999).

Osim toga, DHEA djeluje i kao neurosteroid, hormon koji se lokalno sintetizira u mozgu. Premda mehanizam djelovanja nije u potpunosti razjašnjen, njegov učinak povezuje se s djelovanjem na određene receptore. Prvenstveno, djeluje kao antagonist GABA<sub>A</sub> (engl. *γ-Aminobutyric acid type A*) receptora te kao agonist sigma-1 receptora. Na taj način potiče neurogenezu i djeluje neuroprotektivno. Uključen je u preživljavanje neurona te štiti od neurotoksičnosti uzrokovane aktivacijom NMDA (N-metil-D-aspartat) receptora (Prough i sur., 2016; Souza-Teodoro i sur., 2022).

Upotreba DHEA pokazala se učinkovitom u smanjenju simptoma depresije. Većina kliničkih istraživanja potvrđuje učinkovitost za raspon doza od 50 do 300 mg dnevno tijekom 6 do 8 tjedana primjene (Rabkin i sur., 2000; Schmidt i sur., 2005; Wolkowitz i sur., 1999).



Suplementacija DHEA-om smatra se sigurnom i dobro podnošljivom. Od nuspojava najčešće uzrokuje: akne, glavobolju, nesanicu, promjene raspoloženja i mučninu. Kod žena, može dovesti do maskulinizacije glasa, povećanja spolnih organa, smanjenja grudi te abnormalnog rasta dlaka. Kod muškaraca, može uzrokovati ginekomastiju, agresiju, pojačano mokrenje te propadanje testisa (Crosbie i sur., 2007; Jankowski i sur., 2006). Dodatno, potreban je oprez prilikom primjene jer postoji mogućnost interakcije s drugim lijekovima. Prvenstveno s antikoagulansima jer povećava rizik od krvarenja te antidepresivima jer može pogoršati psihičke nuspojave (Bertoni i sur., 2012).

#### 4.1.5. Eikozapentaenska kiselina (EPA)

Eikozapentaenska kiselina polinezasićena je, esencijalna, omega-3 masna kiselina. Kako ju organizam ne može samostalno sintetizirati, ona se, zajedno s dokozaheksaenskom kiselinom (DHA), unosi hranom. Prisutna je u morskoj ribi poput lososa i sardine te u određenim vrstama mikroalgi (Jesionowska i sur., 2023). Na staničnoj razini, EPA i DHA imaju važne uloge. Izgrađuju stanične membrane te utječu na njihovu viskoznost i pokazuju protuupalna svojstva. Osim toga, važne su za razvoj fetusa. Prvenstveno utječu na razvoj retine kao i na neuralni razvoj. Povoljno utječu na kardiovaskularni sustav te smanjuju mogućnost nastanka kardiovaskularnog događaja (Swanson i sur., 2012).

Uz sve navedeno, meta-analiza, provedena 2019. godine, potvrdila je njezinu učinkovitost u smanjenju simptoma depresije. Analiza je uključivala 2,160 sudionika, odnosno 26 kliničkih istraživanja. Prvenstveno, učinkovitost je potvrđena za suplemente koji sadrže koncentraciju EPA  $\geq$  60% te se primjenjuju u dozama  $\leq$  1 g dnevno (Liao i sur., 2019). Dodatno, učinkovitost je potvrđena i za one suplemente koji sadrže etinil-EPA. Kombinacija etinil-EPA sa standardnom terapijom pomaže smanjenju osjećaja bezvrijednosti, krivnje i nesanice. Navedeno je potvrđeno za raspon doza od 500 mg do 1 g, primijenjenih 2 puta dnevno tijekom 2 do 4 tjedna primjene (Nemets i sur., 2002; Peet i sur., 2002).

Premda mehanizam djelovanja nije u potpunosti razjašnjen, njezin učinak povezuje se s protuupalnim djelovanjem. Primarno, utječe na proupalno djelovanje arahidonske kiseline. EPA konkurira s arahidonskom kiselinom za aktivno mjesto na ciklooksigenazi i time onemogućava stvaranje proupalnih citokina. Osigurava protuupalno djelovanje i smanjuje utjecaj arahidonske kiseline na raspoloženje (Liao i sur., 2019; Wani i sur., 2015).

EPA primijenjena *per os*, kao i njezini derivata, dobro se podnosi. Nuspojave su zabilježene tek u dozama većim od 3 g dnevno. Najčešće zabilježene nuspojave jesu: dijareja, mučnina, epigastrična nelagoda kao i nelagodan osjećaj u ustima (Frangou i sur., 2006; Rao i sur., 2020). Uz sve navedeno, potreban je oprez u kombinaciji s određenim lijekovima. Specifično, stupa u interakciju s antikoagulansima i time povećava rizik od krvarenja. Dodatno, u kombinaciji s antihipertenzivima, dovodi do aditivnog učinka te može uzrokovati hipotenziju (Prisco i sur., 1998; Sacks i sur., 1994).

#### 4.1.6. Folna kiselina

Folna kiselina, kao i folat, predstavlja oblik vitamina B9. Osnova razlika između njih jest ta da je folat prirodno prisutan u određenoj vrsti hrane, dok je folna kiselina sintetski oblik folata. Stoga, folat najčešće pronalazimo u namirnicama poput zelenog lisnatog povrća i leguminoza. S druge strane, folna kiselina je, samostalno ili u kombinaciji s drugim vitaminima B skupine, prisutna u suplementima (Sharpley i sur., 2014).

U hepatocitima i enterocitima, folna kiselina reducira se do dihidrofolata (DHF), a potom do tetrahidrofolata (THF) djelovanjem enzima dehidrofolat-reduktaze. THF se, u nekoliko koraka, prevodi do 5-metil-tetrahidrofolata (5-MTHF). Upravo THF i 5-MTHF predstavljaju biološki najznačajnije oblike folata. Sudjeluju u sintezi deoksiribonukleinske kiseline (DNA) kao i u metabolizmu aminokiselina. Doprinosu sintezi S-adenozil-L-metionina (SAME) te sudjeluju u maturaciji crvenih krvnih stanica (Liwinski i sur., 2023; Shulpekova i sur., 2021). Također, folna kiselina značajna je za metilaciju tetrahidrobiopterina, esencijalnog kofaktora u sintezi neurotransmitera (Sacks i sur., 1994).

Suplementacija folnom kiselinom pokazala se značajnom za smanjenje simptoma depresije. Specifično, meta-analiza, provedena 2021. godine, potvrđuje kako suplementacija folnom kiselinom doprinosi učinku standardne terapije. Utvrđeno je kako je odgovor na terapiju, kao i stopa remisije, poboljšana za 36%, odnosno 39% (Altaf i sur., 2021; Coppen i sur., 1989). Primjenjuje se u dozama od 0,2 do 15 mg dnevno, tijekom 6 mjeseci u kombinaciji sa standardnom terapijom. Suplementi najčešće sadrže folnu kiselinu, ali mogu sadržavati i njezine reducirane oblike poput L-metiltetrahidrofolata, poznatog kao i 5-metiltetrahidrofolat (Coppen i sur., 1989; Sharpley i sur., 2014).

Prednost folne kiseline predstavlja njezina dobra podnošljivost i sigurnost. Tome ide u prilog njezina upotreba kod djece, trudnica i dojilja. Suplementacija folnom kiselinom smatra se sigurnom u dozama manjim od 1 mg dnevno. Nuspojave su ovisne o dozi te u dozi od 5 mg uzrokuje: abdominalne grčeve, dijareju i osip. Pri dozi od 15 mg razvijaju se mučnina, gorak okus u ustima, problemi sa spavanjem, hiperaktivnost te iritabilnost. Od ozbiljnijih nuspojava, zabilježena je pojava karcinoma, kardiovaskularnih komplikacija, oštećenje jetre te pojava napadaja. Ove nuspojave pripadaju spektru rijetkih i neučestalih nuspojava (Bønaa i sur., 2006; Lange i sur., 2004).

Uz sve navedeno, potreban je oprez kod istovremene primjene folne kiseline i određenih lijekova. Tako, istovremena primjena folne kiseline i metotreksata smanjuje njezinu koncentraciju, a time i učinkovitost. S druge strane, folna kiselina može potencirati toksičnost 5-fluorouracila i kapecitabina (Chan i sur., 2018; Leeb i sur., 1995; Morgan i sur., 1998).

#### 4.1.7. Lavanda

Lavanda, poznata pod latinskim nazivom *Lavandula angustifolia* ili *Lavandula officinalis*, mediteranska je biljka. Raste na području Italije, Francuske i Španjolske. Tradicionalno se upotrebljava za smanjenje simptoma mentalnog stresa i za poboljšanje sna (Prusinowska R, Smigielski KB).

Oralna primjena lavande u obliku čaja, tinkture, praha ili ulja (Silexan), doprinosi smanjenju simptoma depresije. Prema meta-analizi, provedenoj 2021. godine, potvrđena je učinkovitost lavande u odnosu na kontrolnu skupinu. Istraživanje je uključivalo različite puteve primjene lavande, poput oralne primjene, aroma-terapije, aroma-masaže te dermalne primjene. Kontrolne skupine varirale su ovisno o načinu primjene te su postojale demografske varijacije među sudionicima. Doze, primijenjene tijekom istraživanja, ovisile su o vrsti pripravka koji je primijenjen. Uključivale su čaj lavande koji je sadržavao 2 g lavande, oralne kapsule lavande u dozi od 1 g, te Silexan kapsule u dozi od 80 mg dnevno. Duljina primjene ovisila je o vrsti pripravka, te je iznosila 2 tjedna za čaj, 8 tjedana za kapsule te 70 dana za Silexan kapsule. Kod inhalacijske primjene, korišteno je ulje lavande inhalirano na različite načine, najčešće putem difuzora. Korištene su 2 do 3 kapi, a interval primjene varirao je ovisno o indikaciji. Premda je potvrđena učinkovitost lavande, navedena analiza imala je određena ograničenja te su, shodno tome, potrebna dodatna istraživanja (Firoozeei i sur., 2021).

Lavanda sadrži nekoliko potencijalno aktivnih komponenti. Eukaliptol, iz eteričnog ulja lavande te borneol i kamfor iz listova lavande (Hajhashemi i sur., 2003). Premda mehanizam djelovanja nije u potpunosti razjašnjen, istraživanja, provedena na animalnim modelima, pokazuju potencijalne mete djelovanja. Prema njima, lavanda svoj antidepresivni učinak postiže modulacijom NMDA receptora i blokiranjem SERT-a (López i sur., 2017).

Lavanda se dobro podnosi prilikom oralne i topikalne primjene. Od nuspojava, najčešće se razvijaju konstipacija, dijareja, glavobolja, mučnina i povraćanje. Kod topikalne primjene, najčešća je pojava kontaktnog dermatitisa. Dodatno, od ozbiljnijih nuspojava, zabilježeni su i slučajevi ginekomastije kod dječaka uslijed primjene ulja lavande (Akhondzadeh i sur., 2003; Hajhashemi i sur., 2003; Woelk i sur., 2010).

Od lijekova, najčešće stupa u interakciju s depresorima središnjeg živčanog sustava, pri čemu doprinosi nastanku nuspojava (Donelli i sur., 2019).

#### 4.1.8. Matičnjak

Poznat pod latinskim nazivom *Melissa officinalis*, biljka je karakteristična za područje južne Europe, Male Azije i sjeverne Afrike (Kennedy i sur., 2002). Prema Europskoj agenciji za lijekove, listovi matičnjaka upotrebljavaju se za ublažavanje blagih simptoma stresa i nesаницe. Dodatno se koriste za smanjenje probavnih smetnji poput nadutosti i flatulencije. Biljni lijekovi najčešće dolaze u obliku čajeva pri čemu se listovi mogu usitniti u prah te koristiti za izradu tinktura i ekstrakata (EMA, 2013).

Primjena matičnjaka pokazala se učinkovitom kod pacijenata oboljelih od anksioznosti i depresije. Provedena je meta-analiza 2020. godine s ciljem utvrđivanja njegove učinkovitosti. Pri tome, matičnjak se najčešće upotrebljavao oralnim putem u dozama od 1200 mg do 3000 mg dnevno tijekom 3 do 56 dana. Prema dobivenim rezultatima, matičnjak umjereno smanjuje simptome depresije u usporedbi s kontrolnom skupinom. Također, učinkovitost je potvrđena i za primjenu aroma-terapije tijekom 30 minuta dnevno (Ghazizadeh i sur., 2021). Uz sve navedeno, provedeno je i kliničko-istraživanje koje je uspoređivalo učinkovitost praha lavande, matičnjaka i fluoksetina. Za provedbu istraživanja, korišteni su lavanda i matičnjak u dozama od 2 g dnevno, dok se fluoksetin primjenjivao u dozi od 20 mg dnevno. Prema dobivenim rezultatima, matičnjak jednako učinkovito smanjuje simptome depresije kao lavanda, odnosno

fluoksetin. Premda matičnjak pokazuje pozitivne učinke u liječenju depresije, zahtjevi za dodatnim istraživanjima i dalje postoje (Araj-Khodaei i sur., 2020).

Za njegov učinak na SŽS, odgovornim se smatraju sastavnice eteričnog ulja. Ponajviše se ističe citronelal, geranial, neral i ružmarinska kiselina. Djelovanjem na muskarinske i nikotinske receptore ostvaruju umirujući učinak te djeluju na budnost. Dodatno, aroma-terapijom, sastavnice poput terpena, brzo prolaze krvno-moždanu barijeru i doprinose anksiolitičkom učinku. Pretpostavlja se da djeluju na kolinergičke, odnosno GABA<sub>A</sub> (engl. *γ-Aminobutyric acid type A*) receptore (Abuhamdah i sur., 2010; Awad i sur., 2009).

Primijenjen oralnim putem, matičnjak se dobro podnosi. Nuspojave se rijetko javljaju, a među zabilježenima jesu: otežano disanje, povećanje apetita, povraćanje, abdominalni bolovi i vrtoglavica. Također, kod topikalne primjene, moguća je iritacija kože (Alijaniha i sur., 2015; Araj-Khodaei i sur., 2020). Važno je obratiti pozornost na druge lijekove u terapiji. Moguće su interakcije s depresorima SŽS. Pri čemu on ima aditivni učinak. Dodatno, interakcija je opažena i s tireoidnim hormonom pri čemu prevenira njegovo vezanje za receptor (Auf'mkolk i sur., 1984; Santini i sur., 2003; Soulimani i sur., 1991).

#### 4.1.9. Šafran

Šafran predstavlja začim dobiven iz tučka biljke *Crocus sativus*. Tradicionalno se upotrebljava na području Indije, Francuske, Španjolske, Italije i Irana kao začim, bojilo i u medicinske svrhe (Hausenblas i sur., 2013; Talaei i sur., 2015).

Danas, primjena šafrana proširena je na liječenje različitih bolesti. Između ostalog, ekstrakt šafrana učinkovito smanjuje simptome depresije primijenjen samostalno ili u kombinaciji sa standardnom terapijom. Učinkovitost je potvrđena meta-analizom za raspon doza od 20 do 100 mg dnevno tijekom 6 do 12 tjedana primjene. Navedena meta-analiza, uključivala je randomizirana kontrolirana istraživanja (RCT) (Tóth i sur., 2019). Također, djelovanje šafrana usporedno je djelovanju imipramina primijenjenog u dozi od 100 mg dnevno, fluoksetina u dozi od 20 mg dnevno i citaloprama u dozi od 40 g dnevno u razdoblju od 6 do 12 tjedana primjene. Međutim, kako je većina istraživanja provedena u Iranu i kako postoji mala heterogenost među sudionicima, postoji potreba za dodatnim istraživanjima (Yang i sur., 2018).

Ekstrakt šafrana poboljšava negativno raspoloženje, utječe na smanjenje anksioznosti i stresa. Premda mehanizam djelovanja nije u potpunosti razjašnjen, istraživanja provedena na

animalnim modelima, upućuju kako su za antidepresivni učinak odgovorni krocin, krocetin i safranal. Smatra se kako djeluju inhibitorno na ponovnu pohranu serotonina, dopamina i noradrenalina. Na taj način, povećavaju njihovu koncentraciju u sinaptičkoj pukotini. Dodatno, pokazuju protuupalni i antioksidativni učinak (Hausenblas i sur., 2013; Siddiqui i sur., 2018).

Ekstrakt šafrana najčešće se primjenjuje oralno u dozama od 20 do 100 mg dnevno tijekom 3 mjeseca. Dodatno, može se koristiti i krocin u dozama od 15 do 30 mg dnevno tijekom 12 tjedana. Generalno se dobro podnosi, a od nuspojava najčešće uzrokuje gastrointestinalne tegobe poput mučnine i povraćanja. Trovanja šafranom zabilježena su u dozama većim od 5 g dnevno. Simptomi trovanja uključuju: vrtoglavicu, utrnulost, krvavu dijareju, hematuriju, krvarenje te imunološki posredovanu trombocitopeniju. U dozama od 12 do 120 g, šafran je letalan (Akhondzadeh i sur., 2005; Kashani i sur., 2017).

Potreban je oprez u kombinaciji s određenim lijekovima budući da su zabilježene interakcije. Stupa u interakciju s antidijabetičkim lijekovima pri čemu je povećan rizik od hipoglikemije. Djeluje aditivno na učinak antihipertenziva i depresora SŽS te smanjuje metabolizam kofeina.

#### 4.1.10. S-adenozil-L-metionin (SAME)

S-adenozil-L-metionin prirodno je prisutna molekula organizma. Sudjeluje u reakcijama metilacije kao glavni izvor metilne skupine. Pri tome, doprinosi sintezi, aktivaciji i metabolizmu hormona, neurotransmitera, nukleinskih kiselina, proteina, fosfolipida i lijekova (Papakostas i sur., 2010).

Prema dostupnim podacima, postoje naznake njegove učinkovitosti u smanjenju simptoma depresije. Prvenstveno, provedena su klinička-istraživanja koja su upotrebljavala SAME u dozama od 800 mg do 1200 mg dnevno. Nakon 6 tjedana primjene, uočeno je povećanje stope remisije za 14% (Bressa, 1994). Premda pokazuje pozitivne učinke, postoje brojna istraživanja koja osporavaju njegovu učinkovitost. Kako su navedeni dokazi međusobno kontradiktorni, SAME se ne preporuča kao monoterapija. No, njegova je primjena uvrštena u smjernice Američke psihijatrijske udruge.

Mehanizam njegovog antidepresivnog učinka nije u potpunosti razjašnjen. Smatra se kako djeluje na monoaminski sustav te utječe na povećanje neurotransmitera poput serotonina i noradrenalina. Povećava količinu i aktivnost beta-adrenergičkih receptora te utječe na signalizaciju u SŽS-u (Sharma i sur. 2017).

SAME se može upotrebljavati oralno, intramuskularno te intravenozno. Primjena se smatra sigurnom, a nuspojave se razvijaju tek izvan preporučenih doza. Najčešće dolazi do razvoja vrtoglavice, dijareje, glavobolje, nesanice, nervoze, znojenja, povraćanja, flatulencije i anoreksije. Prilikom primjene, važno je obratiti pozornost na moguće interakcije s drugim lijekovima. Potreban je oprez kod primjene s levodopom budući da smanjuje njezinu koncentraciju. Također, u kombinaciji sa serotoninergičkim lijekovima povećava se rizik od nastanka serotoniniskog sindroma (Rosenbaum i sur., 1990).

#### 4.1.11. Kurkuma

Kurkuma je tradicionalni začim koji se upotrebljava na području Indije i južnoistočne Azije. Upotrebljava se kao dio tradicionalne kineske i indijske medicine. Dodatno, koristi se u indijskim religioznim obredima te kao bojilo u hrani i kozmetici (Araújo i sur., 2001).

Pokazuje brojne učinke, a između ostalog, doprinosi smanjenju simptoma depresije. Za taj učinak odgovornim se smatra kurkumin. Provedena meta-analiza, pokazuje kako konzumiranje 1 g kurkumina, tijekom 6 tjedana, pridonosi učinku antidepresiva na smanjenje simptoma depresije. Navedena meta-analiza uključivala je 9 kliničkih-istraživanja (Fusar-Poli i sur., 2020). Također, provedena je i usporedba učinkovitosti kurkumina u odnosu na fluoksetin. Prema rezultatima provedenog kliničkog-istraživanja, korištenje 1 g kurkumina dnevno, tijekom 6 tjedana, postiže jednak učinak kao 20 mg fluoksetina dnevno. Pri čemu, kombinacija fluoksetina i kurkumina postiže bolju učinkovitost (Sanmukhani i sur., 2014). Sukladno svemu navedenom, WFSBP (engl. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry*) i CANMAT (engl. *The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*) smjernice privremeno su uvrstile primjenu kurkumina za liječenje blagih do umjerenih simptoma depresije. Prema njima, kurkumin se može upotrebljavati kao monoterapija ili kao adjuvantna terapija u dozama od 500 mg do 1000 mg dnevno (Sarris i sur., 2022).

Njegov učinak povezuje se s protuupalnim djelovanjem i smanjenjem upalnih medijatora. Specifično, dovodi do smanjenja CRP-a (C-reaktivni protein), TNF- $\alpha$  (engl. *tumor necrosis factor alpha*), IL-6 (interleukin 6) te IL-1 $\beta$  (interleukin 1 $\beta$ ). Dodatno, određena klinička istraživanja zabilježila su povećanje BDNF-a (engl. *brain-derived neurotrophic factor*) u serumu pacijenta u odnosu na placebo. Time se potvrđuje njegovo neuroprotektivno djelovanje (Ramaholimihaso i sur., 2020).

Primjena kurkumina smatra se generalno sigurnom u dozama od 8 g tijekom 2 mjeseca. Zabilježena je i sigurna primjena kurkume u dozi od 3 g tijekom 3 mjeseca. Nuspojave se rijetko javljaju, a najčešće uzrokuje: konstipaciju, dispepsiju, dijareju, gastroezofagealni refluks, mučninu i povraćanje. Ozbiljne nuspojave vezane su uz visoke doze preparata kurkume, a povezuju se s oštećenjem jetre. Također, prilikom primjene, potrebno je voditi računa o mogućim interakcijama. Pri tome, u kombinaciji s antikoagulansima povećava rizik od krvarenja. Stupa u interakciju s amlodipinom i povećava njegovu koncentraciju. U kombinaciji s antidijabeticima povećava rizik od hipoglikemije te utječe na koncentracije sulfasalazina i tamoksifena (Allegri i sur., 2022; Mahesh i sur., 2005; Shah i sur., 1999).

#### 4.1.12. Cink

Cink predstavlja mineral prirodno prisutan u crvenom mesu, peradi i ribi. Esencijalan je nutrijent za čovjeka. Budući da ljudski organizam ne pohranjuje višak cinka, potreban je adekvatan unos hranom. Deficijencija cinka povezana je s razvojem hipogonadizma, anemije, patuljastog rasta (nanizma) i anoreksije (Chavez-Tapia i sur., 2013).

Postoje naznake moguće učinkovitosti cinka na smanjenje simptoma depresije. Uočeno je kako su više razine cinka, kao i njegov povećan unos hranom, povezani s 28% manjom incidencijom depresije. Prema podacima provedene meta-analize, suplementacija cinkom doprinosi učinku standardne terapije. U provedenim istraživanjima, cink se upotrebljavao u dozama od 7 do 25 mg dnevno tijekom 12 tjedana (Da Silva i sur., 2021). Premda cink pokazuje potencijalni učinak, dobivene rezultate potrebno je razmatrati s oprezom budući da je kvaliteta provedenih istraživanja niska.

Mehanizam djelovanja cinka nije u potpunosti razjašnjen. Deficijencija cinkom povezuje se sa smanjenim razinama BDNF-a (engl. *brain-derived neurotrophic factor*) u hipokampusu. Posljedično, dolazi do smanjenja neurogeneze i razvijaju se simptomi depresije (Petrilli i sur., 2017).

Suplementacija cinkom smatra se sigurnom u dozama do 40 mg dnevno. Također, primjena je sigurna za trudnice i dojilje pri čemu dnevni unos ovisi o dobi, a nalazi se u rasponu od 34 do 40 mg dnevno (Trumbo i sur., 2001). Najčešće zabilježene nuspojave uključuju: abdominalne grčeve, dijareju, metalni okus u ustima, mučninu i povraćanje. Ozbiljne nuspojave rijetko se javljaju. Zabilježeni su slučajevi akutne renalne tubularne nekroze, prekomjernog povraćanja, sideroplastične anemije, neuroloških komplikacija te intersticijskog nefritisa (Chan i sur., 1998;



Fosmire, 1990; Lang i sur., 1993). Također, prilikom primjene cinka, potrebno je obratiti pozornost i na druge lijekove u terapiji. Utječe na bioraspoloživost cefaleksina jer tvori kelate s njim i tako smanjuje njegovu apsorpciju. Dodatno, stupa u interakciju s penicilaminom, kinolonskim i tetraciklinskim antibioticima te ritonaviroom (Jalloh i sur., 2017; Lomaestro i sur., 1995; Neuvonen, 1976).

#### 4.1.13. Akupunktura

Akupunktura predstavlja terapijski pristup koji obuhvaća upotrebu sitnih igala na specifičnim područjima tijela nazvanih meridijanima. Navedeni pristup dio je tradicionalne kineske medicine i bazira se na filozofskim načelima povezanih s Konfucijanizmom i Taoizmom. Prema navedenoj ideologiji, zdravlje proizlazi iz usklađenosti qi-ja, odnosno vitalne energije. Sastoji se od 5 elemenata, a blokada čak i jednog od njih remeti vitalnu energiju. Cilj akupunkture jest otvoriti spomenutu blokadu vitalne energije (Van Hal i sur., 2024).

Pokazuje analgetske učinke te djeluje protuupalno i dovodi do opuštanja mišića. Dodatno, smatra se učinkovitom pri smanjivanju simptoma anksioznosti i depresije (Zhang i sur., 2022). Prema podacima provedenih meta-analiza, akupunktura, u kombinaciji s antidepresivima, ima umjereni/značajni učinak na smanjivanje simptoma depresije u odnosu na samostalnu primjenu antidepresiva. Pri tome, može se upotrebljavati standardna akupunktura ili elektro-akupunktura kao adjuvantna terapija (Su i sur., 2022; Zhang i sur., 2022). Prema provedenim istraživanjima, za postizanje odgovarajućeg odgovora, potrebno je 28 do 36 termina akupunkture (Xu i sur., 2022). Premda dostupni podatci upućuju na povoljan utjecaj akupunkture, njezinu učinkovitost potrebno je promatrati s oprezom, budući da je ispravnost navedenih meta-analiza ograničena.

Općenito, mehanizam djelovanja akupunkture povezuje se s utjecajem na blokade određenih dijelova tijela. Većina meridijana lokalizirana je u blizini živčanog tkiva. Stoga, upotreba igle na tim specifičnim mjestima blokira prijenos signala boli u SŽS. Također, pretpostavlja se da dovodi do otpuštanja endorfina i time dodatno umanjuje osjećaj boli. Stimulira otpuštanje serotonina i noradrenalina i time postiže antidepresivni učinak (Smith i sur., 2006; 2018).

Primjena akupunkture smatra se sigurnom pod uvjetom da se upotrebljavaju sterilne igle od strane educirane osobe. Može se primjenjivati kod djece, trudnica i dojilja. Nuspojave nisu česte, a najčešće dolazi do oticanja, boli i pojave modrica. Ozbiljnije nuspojave rijetko su zabilježene, a uključuju pojavu infekcija uslijed upotrebe nesterilnih igala. Osim njih,

zabilježen je i pojava respiratornog distresa, cirkulacijskog šoka, hemotoraksa i smrti (Dyson-Hudson i sur., 2007; Smith i sur., 2006).

#### 4.1.14. Art terapija

Predstavlja oblik psihoterapije koji se primjenjuje u bolnicama, školama te privatnim klinikama. Ona obuhvaća mnogo oblika, među kojima jesu crtanje, slikanje te izrada skulptura, kao i modeliranje pomoću gline. Omogućava izražavanje vlastitih osjećaja i razmišljanja, što je posebno značajno kod onih pojedinaca koji se ne uspijevaju adekvatno verbalno izraziti. Cilj ovakvog oblika terapije jest podići svijest i sliku o sebi (Blomdahl i sur., 2018; Jiang i sur., 2020; Montag i sur., 2014).

Preliminarna klinička-istraživanja, pokazuju kako primjena art terapije, u kombinaciji sa standardnom terapijom, doprinosi smanjenju simptoma depresije. Prakticiranje art terapije, tijekom 20 tjedana, dovodi do 50% poboljšanja simptoma kod 32% ispitanih pacijentica (Ciasca i sur., 2018; Jenabi i sur., 2023). Dodatno, art terapija glinom, tijekom perioda od 6 tjedana, umjereno smanjuje simptome depresije. Doprinosi poboljšanju slike o sebi u usporedbi s kontrolom (Hattori i sur., 2011). Također, utvrđena je i učinkovitost kod pacijenata oboljelih od karcinoma. Potiče sudjelovanje u društvenim aktivnostima, smanjuje stres i anksioznost (Hu i sur., 2021).

Art terapija može se provoditi pojedinačno ili grupno. Najčešće traje 60 do 90 minuta, a provodi se jednom ili dva puta tjedno tijekom 12 tjedana. Često se kombinira i s drugim oblicima terapije poput plesa, glume ili glazbe (Ciasca i sur., 2018).

#### 4.1.15. Terapija glazbom

Predstavlja upotrebu glazbe kao vrstu terapije. Vođena je od strane profesionalne osobe koja je obučena za isto. Pri tome, koriste se određeni elementi glazbe, a terapija se provodi kroz slušanje. Utječe na mentalno, emotivno, fizičko i kognitivno stanje pacijenta te doprinosi poboljšanju kvalitete života (De Sousa, 2005; de Witte i sur., 2022).

Primjena ovakve terapije korisna je kod odraslih osoba s razvijenim depresivnim simptomima. Prema podacima dobivenim meta-analizom, terapija glazbom, u kombinaciji sa standardnom terapijom, doprinijela je smanjenju simptoma u odnosu na kontrolu. Kao kontrola, korištene su

grupe koje su primale isključivo standardnu terapiju, odnosno grupe koje nisu bile izložene terapiji glazbom (Hu i sur., 2021). Može se upotrebljavati kao adjuvantna terapija standardnoj terapiji pri čemu se postižu bolji rezultati u odnosu na samostalnu primjenu standardne terapije (Albert i sur., 2017). Također, njezina učinkovitost potvrđena je i kod post-menopausalnih žena koje boluju od depresije. Poboljšanje simptoma uočeno je tijekom vremenskog perioda od 6 do 8 tjedana primjene (Hanser i sur., 1994).

Terapija glazbom prihvatljiva je kod onih pacijenata s razvijenim komunikacijskim poteškoćama. Kako ne mogu adekvatno pristupiti drugim oblicima psihoterapije, ovim pristupom olakšava se njihovo liječenje. Dodatno, smatra se kako utječe na motivaciju i emotivni status pacijenta. Dovodi do poboljšanja raspoloženja, smanjuje anksioznost i doprinosi poboljšanju psihičkog stanja. Odmiče pozornost od stresnih događaja prema umirujućim mislima. Stimulira otpuštanje endorfina i oksitocina te modulira dijelove mozga odgovorne za emocije i motivaciju (Kwekkeboom, 2003).

#### 4.1.16. Svjetlosna terapija

Poznata i pod nazivom fototerapija, predstavlja izlaganje kože točno određenim valnim duljinama. Pri tome, mogu se upotrebljavati laseri, svjetlosno-emitirajuće diode (LED), fluorescentne lampe i dikroične svjetiljke. Dodatno, može se kombinirati s određenim lijekovima osjetljivim na svjetlost, poput psoralena (Chen i sur., 2014).

Svjetlosna terapija pokazala se učinkovitom u smanjivanju simptoma nesezonske depresije. Može se koristiti samostalno ili u kombinaciji s drugim opcijama liječenja poput deprivacije sna. Prema podacima provedene meta-analize, primjena svjetlosne terapije u kombinaciji s antidepressivima, pokazuje veću učinkovitost u odnosu na samostalnu primjenu antidepressiva. Kako bi se postiglo adekvatno smanjenje simptoma, takav oblik terapije potrebno je provoditi 8 tjedana. Premda postoje dokazi o njezinoj učinkovitosti, radi malog broja ispitanika, i dalje postoji potreba za dodatnim kliničkim istraživanjima (Tao i sur., 2020).

Mehanizam djelovanja povezuje se s učinkom na autonomni živčani sustav. Smatra se kako utječe na simpatovagalnu ravnotežu (Oldham i sur., 2014). Također, utječe na cirkadijani ritam, inhibiciju otpuštanja melatonina te povećava koncentraciju serotonina i noradrenalina (Wang i sur., 2020).

Primjena svjetlosne terapije smatra se sigurnom. Može uzrokovati blage opekline, fototoksičnost, crvenilo i svrbež. Ozbiljne nuspojave rijetko su zabilježene, a najčešće dolazi do hipomanije ili manije te karcinoma pločastih stanica. Dodatno, oprez je potreban kod primjene fotosenzitivnih lijekova jer je moguć razvoj fototoksičnosti (Meduri i sur., 2007).

#### 4.1.17. Mindfulness

Predstavlja tehniku kojom pojedinac postaje manje osjetljiv na nelagodne misli. Razvija se stanje svijesti prema kojem se usredotočenost jednostavnije usmjerava na sadašnji trenutak. Prvenstveno, na određene misli, stanje tijela kao i prostor u kojem se pojedinac nalazi. Ova tehnika potječe iz budističkog učenja, a može se postići kroz meditaciju, jogu ili druge oblike vježbi (Hofmann i sur., 2017).

Primjenjuje se za smanjenje stresa, anksioznosti i depresije. Njezinu djelotvornost potvrđuju i provedena klinička-istraživanja. Prema podacima provedene meta-analize, primjena mindfulness-kognitivne terapije, tijekom 60 tjedana, smanjuje rizik relapsa kod 38% depresivnih pacijenata. Njezina učinkovitost potvrđena je i kod onih pacijenata koji su preživjeli moždani udar. Učinkovitost je potvrđena za primjenu terapije tijekom 6 do 8 tjedana (Kuyken i sur., 2016). Također, meta-analiza provedena među adolescentima, potvrđuje njezinu učinkovitost tijekom 4 do 24 tjedna primjene. Međutim, navedena analiza imala je svoja ograničenja, budući da je uključivala mali broj istraživanja (Chi i sur., 2018).

Smatra se kako je njezin učinak povezan sa smanjenjem reaktivnosti amigdale. Specifično, mindfulness tehnika utječe na neuroplastičnost mozga i time dovodi do promjena u strukturi i funkciji mozga. Kao primjer, navodi se kako promjene u strukturi amigdale smanjuju njezinu osjetljivost na stresne čimbenike. Time se smanjuje utjecaj stresa i doprinosi se nastanku veće otpornosti (Taren i sur., 2014; 2017).

#### 4.1.18. Relaksacijska terapija

Predstavlja oblik bihevioralne terapije kojem je cilj smanjenje simptoma psihičkog stresa i umora. Provodi se od strane terapeuta ili samostalno. Tijekom procesa relaksacijske terapije, pacijenti uče tehnike i metode kojima se nastoje opustiti. Neke od njih uključuju: vježbe disanja te usredotočeno zatezanje i opuštanje mišića (Yu i sur., 2007).

Smatra se učinkovito u smanjivanju simptoma depresije. Prema provedenoj meta-analizi, uočeno je smanjivanje simptoma depresije među odraslim ispitanicima tijekom 8 tjedana primjene (Li i sur., 2020). Međutim, njezina učinkovitost inferiorna je učinkovitost kognitivno-bihevioralne terapije, kao i drugih oblika psihoterapije (Jorm i sur., 2008).

Učinkovitost se povezuje s djelovanjem na simpatikus, pri čemu smanjuje njegovu aktivnost. Utječe na krvni tlak, srčani ritam i raspoloženje pacijenta (Yu i sur., 2007).

#### 4.1.19. Joga

Joga predstavlja tehniku koja uključuje povezanost tijela i uma. Specifično, mišićna aktivnost direktno utječe na fokusiranost uma. Postiže se svijest o sebi, a usredotočenost se prenosi na disanje. Smatra se kako pozitivno utječe na zdravlje pojedinca, specifično na stanja povezana sa stresom. Doprinosi poboljšanju mišićne aktivnosti, promovira poboljšanje respiratorne i kardiovaskularne funkcije, smanjuje stres, anksioznost i depresiju. Utječe na kroničnu bol te poboljšava san kao i kvalitetu života (Woodyard, 2011).

Practiciranje joge pokazalo se učinkovito kod osoba dijagnosticiranih s velikim depresivnim poremećajem. Prema rezultatima meta-analize, svakodnevno practiciranje joge, tijekom 8 tjedana, dovodi do poboljšanja depresivnih simptoma u odnosu na relaksacijsku terapiju ili aerobne vježbe. Navedena analiza uključivala je 12 kliničkih-istraživanja, kao i 619 sudionika (Gong i sur., 2015). Također, primjena određenih vrsta joge pokazuje izraženiji učinak. Preliminarna klinička istraživanja upućuju kako primjena kundulini joge, 1 h prije doručka tijekom 6 mjeseci, doprinosi smanjenju simptoma depresije. Sukladno svemu navedenom, CANMAT (engl. *The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*) smjernice iz 2016. godine, preporučuju practiciranje joge kao prvu ili drugu liniju kod blagog do umjerenog depresivnog poremećaja (Ravindran i sur., 2016).

Postoje brojne pretpostavke učinak joga na zdravlje. Između ostalog, joga utječe na regulaciju autonomnog živčanog sustava. Dodatno, djeluje na hipotalamo-pituitarno-adrenalanu os i njezin odgovor na stres. Doprinosi povećanju opskrbe mozga kisikom i stimulira moždane aktivnosti. Smanjuje proupalne citokine, kao i razinu kortizola u slini (Anand, 1991).

Primjena joga smatra se sigurnom te se može practicirati kod djece, kao i kod trudnica. Dobro se podnosi i rijetko uzrokuje nuspojave. Najčešće dolazi do pojave boli u mišićima. Od

ozbiljnijih nuspojava, zabilježena je kronična bol u leđima, ramenu, koljenu i kuku, kronična glavobolja, lomovi i uganuća (Wieland i sur., 2017).

## 5. ZAKLJUČCI

Depresija je kompleksna i heterogena bolest koja predstavlja značajan izazov u liječenju. Tradicionalne metode liječenja, koje se temelje na kombinaciji farmakoterapije i psihoterapije, često nisu dovoljne za postizanje optimalnih rezultata kod svih pacijenata. Osim što farmakoterapija može biti dugotrajna, izazovi poput nuspojava i odgođenog početka djelovanja lijekova često rezultiraju smanjenom adherencijom pacijenata prema terapiji. Ovi faktori doprinose nezadovoljavajućim ishodima liječenja te potrebi za istraživanjem dodatnih terapijskih opcija koje mogu poboljšati rezultate i kvalitetu života pacijenata.

Ovaj diplomski rad pokazao je da dodaci prehrani i suportivne terapije mogu igrati ključnu ulogu u nadopunjavanju konvencionalnog liječenja depresije. Pregledom literature utvrđeno je da određeni dodaci prehrani, kao što su L-5-hidroksitriptofan, eikozapentaenska kiselina, folna kiselina, šafran, kurkumin i drugi, imaju potencijalne antidepresivne učinke te mogu smanjiti nuspojave standardne terapije, čime povećavaju adherenciju i učinkovitost liječenja.

Također, suportivne terapije poput akupunkture, art terapije, terapije glazbom, svjetlosne terapije, mindfulnessa, relaksacijske terapije i joge pokazuju obećavajuće rezultate u smanjenju simptoma depresije i poboljšanju općeg stanja pacijenata. Njihova integracija u terapijski plan može osigurati pristup liječenju depresije prilagođen individualnim potrebama pacijenata.

U konačnici, rezultati ovog rada sugeriraju da je za uspješnije liječenje depresije potrebno usvojiti multidisciplinarni pristup koji uključuje ne samo farmakološke metode, već i primjenu dodataka prehrani i suportivnih terapije. Ovi oblici liječenja, uz odgovarajuće savjetovanje i prilagodbu pacijentovim specifičnim potrebama, mogu doprinijeti dugotrajnijoj remisiji, smanjenju nuspojava i poboljšanju kvalitete života pacijenata oboljelih od depresije.

## 6. POPIS KRATICA

5-HT1 autoreceptor – podtip serotoninskih receptora

5-HT2A – podtip serotoninskih receptora

5-HT2C – podtip serotoninskih receptora

5-HTP – L-5-hidroksitriptofan

5-MTHF – 5-metil-tetrahidrofolat

ACHT – adrenokortikotropni hormon

ALC – acetil-L-karnitin

BDNF – engl. *brain-derived neurotrophic factor*

CANMAT – engl. *The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*

CFDA – Kineska administracija za hranu i lijekove

DAT – dopaminski transporter

DHA – dokozaheksaenska kiselina

DHEA – dehidroepiandrosteron

DHEAS – sulfonirani oblik DHEA

DHF – dihidrofolat

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

DSM-V – Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje

EMA – Europska agencija za lijekove

EPA – eikozapentaenska kiselina

GA – glutamat

GABA – gama-aminomaslačna kiselina

GABA<sub>A</sub> – engl. *γ-Aminobutyric acid type A*



GR – glukokortikoidni receptor

HPA os – hipotalamo-pituitarno-adrenalna os

MKB-11 – Međunarodna statistička klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema

NET – noradrenalinski transporter

NICE – engl. *The National Institute for Health and Care Excellence*

NMDA – N-metil-D-aspartat

PFC – prefrontalni korteks

RCT – randomizirana kontrolirana istraživanja

REM – faza sna karakterizirana brzim pokretima očiju

SAMA – S-adenozil-L- metionin

SERT – serotoninški transporter

SNRI – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

SSRI – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

SZO – svjetska zdravstvena organizacija

SŽS – središnji živčani sustav

TCA – triciklički antidepresivi

THF – tetrahidrofolat

TPH – triptofan-hidroksilaza

WFSBP – engl. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry*

## 7. LITERATURA

A pilot RCT of psychodynamic group art therapy for patients in acute psychotic episodes: feasibility, impact on symptoms and mentalising capacity, 2014., <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0112348>, pristupljeno 14.6.2024.

Abuhamdah S, Huang L, Elliott MS, Howes MJ, Ballard C, Holmes C, Burns A, Perry EK, Francis PT, Lees G, Chazot PL. Pharmacological profile of an essential oil derived from *Melissa officinalis* with anti-agitation properties: focus on ligand-gated channels. *J Pharm Pharmacol*, 2008, 60(3), 377-384.

Acupuncture for depression, 2018., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29502347/>, pristupljeno 12.6.2024.

Acupuncture, 2023., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30335320/>, pristupljeno 12.6.2024.

Akhondzadeh S, Kashani L, Fotouhi A, Jarvandi S, Mobaseri M, Moni M, Khani M, Jamshidi AH, Baghalian K, Taghizadeh M. Comparison of *Lavandula angustifolia* Mill. tincture and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2003, 27, 123-127.

Akhondzadeh S, Tahmacebi-Pour N, Noorbala AA, Amini H, Fallah-Pour H, Jamshidi AH, Khani M. *Crocus sativus* L. in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Phytother Res*, 2005, 19, 148-151.

Alijaniha F, Naseri M, Afsharypuor S, Fallahi F, Noorbala A, Mosaddegh M, Faghihzadeh S, Sadrai S. Heart Palpitation Relief with *Melissa officinalis* Leaf Extract: Double Blind, Randomized, Placebo Controlled Trial of Efficacy and Safety. *J Ethnopharmacol*, 2015, 164, 378-384.

Allegri P, Rosa R, Masala A, Rissotto R, Rissotto F, Crivelli MG, Peri S. Clinical effectiveness of a new oral curcumin formulation in acute non-infectious uveitic macular edema: a 12-month observational study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(1), 46-53.

Altaf R, Gonzalez I, Rubino K, Nemeč EC 2nd. Folate as Adjunct Therapy to SSRI/SNRI for Major Depressive Disorder: Systematic Review & Meta-Analysis. *Complement Ther Med*, 2021.

Altaf R, Gonzalez I, Rubino K, Nemeč EC. Folate as adjunct therapy to SSRI/SNRI for major depressive disorder: Systematic review & meta-analysis. *Complement Ther Med*, 2021, 61, 1-8.

Američka psihijatrijska udruga. Depresivni poremećaji: Veliki depresivni poremećaj. U: Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje. Matešić K, urednik, Naklada slap, 2014, str.160-169.

Anacker C, Zunszain PA, Carvalho LA, Pariante KM. The glucocorticoid receptor: Pivot of depression and of antidepressant treatment. *Psychoneuroendocrino*, 2011, 36, 415-425.

Anand BK. Yoga and medical sciences. *Indian J Physiol Pharmacol*, 1991, 35(2), 84-87.

Araj-Khodaei M, Noorbala AA, Yarani R, Emadi F, Emaratkar E, Faghihzadeh S, Parisan Z, Alijaniha F, Kamalinejad M, Naseri M. A double-blind, randomized pilot study for comparison of *Melissa officinalis* L. And *Lavandula angustifolia* Mill. with Fluoxetine for the treatment of depression. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20 (1), 2-9.

Araujo CC, Leon LL. Biological activities of *Curcuma longa* L. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2001, 96(5), 723-728.

Art Therapy: A Complementary Treatment for Mental Disorders, 2021., <https://www.frontiersin.org/journals/psychology/articles/10.3389/fpsyg.2021.686005/full>, pristupljeno 10.6.2024.

Aufmkolk M, Ingbar JC, Amir SM, Winterhoff H, Hesch RD, Ingbar SH. Inhibition by certain plant extracts of the binding and adenylate cyclase stimulatory effect of bovine thyrotropin in human thyroid membranes. *Endocrinology*, 1984, 115(2), 527-34.

Awad R, Levac D, Cybulska P, Merali Z, Trudeau, VL., Arnason JT. Effects of traditionally used anxiolytic botanicals on enzymes of the gamma-aminobutyric acid (GABA) system. *Can J Physiol Pharmacol*, 2007, 85(9), 933-942.

Awad R, Muhammad A, Durst T, Trudeau VL, Arnason, JT. Bioassay-guided fractionation of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) using an in vitro measure of GABA transaminase activity. *Phytother Res*, 2009, 23(8), 1075-1081.

Baek SM, Zheng R, Seo EJ, Hwang DY, Kim BH. Pharmacokinetic comparisons of two acetyl-L-carnitine formulations in healthy Korean volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2015, 53(11), 980 - 986.

Bao L, Qin L, Liu L, Wu Y, Han T, Xue L, Zhang Q. Anthraquinone compounds from *Morinda officinalis* inhibit osteoclastic bone resorption in vitro. *Chem Biol Interact*, 2015, 194(2-3), 97-105.

Begić D, Jukić V, Medved V. Psihijatrija. Zagreb, Medicinska naklada 2022, str. 120.

Benvenga S, Amato A, Calvani M, Trimarchi F. Effects of carnitine on thyroid hormone action. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1033(1), 158-167.

Bertoni A, Rastoldo A, Sarasso C, Di Vito C, Sampietro S, Nalin M, Bagarotti A, Sinigaglia F. Dehydroepiandrosterone-sulfate inhibits thrombin-induced platelet aggregation. *Steroids*, 2012, 77(3), 260-268.

Blomdahl C, Guregård S, Rusner M, Wijk H. A manual-based phenomenological art therapy for individuals diagnosed with moderate to severe depression (PATd): A randomized controlled study. *Psychiatr Rehabil J*, 2018, 41(3), 169-182.

Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, Rasmussen K; NORVIT Trial Investigators. Homocysteine Lowering and Cardiovascular Events After Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 2006, 354(15), 1578-1588.

Brennan BP, Jensen JE, Hudson JI, Coit CE, Beaulieu A, Pope HG Jr, Renshaw PF, Cohen BM. A placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine and  $\alpha$ -lipoic acid in the treatment of bipolar depression. *J Clin Psychopharmacol*, 2013, 33(6), 627-635.

Bressa GM. S-adenosyl-l-methionine (SAME) as antidepressant: meta-analysis of clinical studies. *Acta Neurol Scand Suppl*, 1994, 154, 7-14.

Bright light therapy in the treatment of patients with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis, 2020., <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/brb3.1876>, pristupljeno 18.6.2024.

Bruno A, Pandolfo G, Crucitti M, Lorusso S, Zoccali RA, Muscatello MRA. Acetyl-L-carnitine augmentation of clozapine in partial-responder schizophrenia: A 12-week, open-label uncontrolled preliminary study. *Clin Neuropharmacol*, 2016, 39(6), 277-280.

Bschor T, Adli M. Treatment of depressive disorders. *Dtsch Arztebl Int*, 2008, 105, 782–792.

Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 5. Complementary and Alternative Medicine Treatments, 2016., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27486153/>, pristupljeno 18.6.2024.

Cangiano C, Ceci F, Cascino A, Del Ben M, Laviano A, Muscartioli M, Antonucci F, Rossi-Fanelli F. Eating behaviour and adherence to dietary prescriptions in obese adult subjects treated with 5-hydroxytryptophan. *Am J Clin Nutr*, 1992, 56(5), 863-867.

Cascade, E, Kalali AH, Kennedy SH. Real-world data on SSRI antidepressant side effects, *Psychiatry*, 2009, 6(2), 16-18.

Chan S, Gerson B, Subramaniam S. The role of copper, molybdenum, selenium, and zinc in nutrition and health. *Clin Lab Med*, 1998, 18(4), 673-85.

Chan SL, Chan AWH, Mo F, Ma BBY, Wong KCW, Lam D, Mok FST, Chan ATC, Mok T, Chan KCA. Association Between Serum Folate Level and Toxicity of Capecitabine During Treatment for Colorectal Cancer. *Oncologist*, 2018, 23(12):1436-1445.

Chavez-Tapia NC, Cesar-Arce A, Barrientos-Gutiérrez T, Villegas-López FA, Méndez-Sánchez N, Uribe M. A systematic review and meta-analysis of the use of oral zinc in the treatment of hepatic encephalopathy. *Nutr J*, 2013, 12(74).

Ciasca EC, Ferreira RC, Santana CLA, et al. Art therapy as an adjuvant treatment for depression in elderly women: a randomized controlled trial. *Braz J Psychiatry*, 2018, 40(3), 256-263.

Clinician guidelines for the treatment of psychiatric disorders with nutraceuticals and phytoceuticals: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and

Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Taskforce, 2022., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35311615/>, pristupljeno 7.6.2024.

Complementary and alternative therapies for pain management in labour, 2006., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6984441/>, pristupljeno 12.6.2024.

Coppen A, Swade C, Jones SA, Armstrong RA, Blair JA, Leeming RJ. Depression and Tetrahydrobiopterin: The Folate Connection. *J Affect Disord*, 1989, 16(2-3), 103-107.

Cuijpers P, Geraedts AS, Van Oppen P, Anderson G, Markowitz JC, Van Straten A. Interpersonal psychotherapy for depression: A meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 2011, 168(6), 581-592.

Cuijpers P, Miguel C, Harrer M, Plessen CY, Ciharova M, Ebert D, Kayotaki E. Cognitive behavior therapy vs. control conditions, other psychotherapies, pharmacotherapies and combined treatment for depression: a comprehensive meta-analysis including 409 trials with 52,702 patients. *World Psychiatry*, 2023, 22(1), 105-115.

Curcumin in Depression: Potential Mechanisms of Action and Current Evidence—A Narrative Review, 2020., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7728608/>, pristupljeno 15.6.2024.

Da Silva LEM, Portela de Santana M, Ribas de Farias Costa P, Pereira EM, Magalhães Nepomuceno CM, Alves de Oliviera Queiroz V, Pereira Magalhães de Oliveira L, Pereira da Conceicao-Machado ME, Pondé de Sena E. Zinc supplementation combined with antidepressant drugs for treatment of patients with depression: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*, 2021, 79, 1-12.

De Sousa, A. The role of music therapy in psychiatry. *Altern Ther Health Med*, 2005, 11(6), 52-53.

De Witte M, Pinho ADS, Stams GJ, Moonen X, Bos AER, van Hooren S. Music therapy for stress reduction: a systematic review and meta-analysis. *Health Psychol Rev*, 2020, 16(1), 134-159.

Dekker JJM, Hendriksen MM, Kool MD, Bakker LM, Driessen E, De Jonghe E, de Maat S, Peen J. Growing evidence for psychodynamic therapy for depression, *Contemp Psychoanal*, 2014, 50, 131-155

Den Boer JA, Westenberg HG. Behavioral, neuroendocrine, and biochemical effects of 5-hydroxytryptophan administration in panic disorder. *Psychiatry Res*, 1990, 31(3) 267-278.

Depression: Learn More – How effective are antidepressants?, 2023., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK361016/>, pristupljeno 5.4.2024.

Depressive disorder, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>, pristupljeno 3.4.2024.

Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc, 2001., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222310/>, pristupljeno 17.6.2024.

Dijkmans BA. Folate supplementation and methotrexate. *Br J Rheumatol*, 1995, 34(12), 1172-1174.

Donelli D, Antonelli M, Bellinazzi C, Gensini GF, Firenzuoli F. Effects of lavender on anxiety: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine*, 2019, 65.

Dyson-Hudson TA, Kadar P, LaFontaine M, Emmons R, Kirshblum SC, Tulsy D, Komaroff E. Acupuncture for chronic shoulder pain in persons with spinal cord injury: A small-scale clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil*, 2007, 88(10), 1276-1283.

Effectiveness of yoga for major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis, 2023., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37032928/>, pristupljeno 19.6.2024.

Effects of mindfulness-based stress reduction on depression in adolescents and young adults: A systematic review and meta-analysis, 2018., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6021542/>, pristupljeno 2.6.2024.

Efficacy of mindfulness-based cognitive therapy in prevention of depressive relapse: An individual patient data meta-analysis from randomized trials, 2016., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27119968/>, pristupljeno 16.7.2024.

Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: A meta-analysis, 2019., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31383846/>, pristupljeno 7.6.2024.

EPA and DHA in microalgae: Health benefits, biosynthesis, and metabolic engineering advances, 2023, <https://aocs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/aocs.12718>, pristupljeno 5.6.2024.

Ercis M, Ozerdem A, Singh B. When and How to Use Lithium Augmentation for Treating Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry*, 2023, 84.

Evaluation of benzaldehyde derivatives from *Morinda officinalis* as anti-mite agents with dual function as acaricide and mite indicator, 2014., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25434408/>, pristupljeno 3.6.2024.

Evans AM, Fornasini G. Pharmacokinetics of L-carnitine. *Clin Pharmacokinet*, 2003, 42(11), 941-967.

Exploring pharmacological mechanisms of lavender (*Lavandula angustifolia*) essential oil on central nervous system targets, 2017., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5437114/>, pristupljeno 10.6.2024.

Ferreira GC, McKenna MC. L-Carnitine and Acetyl-L-carnitine Roles and Neuroprotection in Developing Brain. *Neurochem Res*, 2017, 42 (6), 1661-1665.

Folate and Its Significance in Depressive Disorders and Suicidality: A Comprehensive Narrative Review, 2023., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37686891/>, pristupljeno 7.6.2024.

Folate for Depressive Disorders, 2003., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12804463/>, pristupljeno 11.6.2024.

Fosmire GJ. Zinc toxicity. *Am J Clin Nutr*, 1990, 51(2), 225-227.

Frangou S, Lewis M, McCrone P. Efficacy of ethyl-eicosapentaenoic acid in bipolar depression: Randomised double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry*, 2006, 188, 46-50.

Fusar-Poli L, Vozza L, Gabbiadini A, Vanella A, Concas I, Tinacci S, Petralia A, Signorelli MS, Aguglia E. Curcumin for depression: a meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2020, 60, 2643-2653.

Ghazizadeh J, Sadigh-Eteghad S, Marx W, Fakhari A, Hamedeyazdan S, Torbati M, Taheri-Tarighi S, Araj-Khodaei M, Mirghafourvand M. The effects of lemon balm (*Melissa officinalis*



L.) on depression and anxiety in clinical trials: A systematic review and meta-analysis. *Phytother Res*, 2021, 35, 6690-6975.

Hajhashemi V, Ghannadi A, Sharif B. Anti-inflammatory and analgesic properties of the leaf extracts and essential oil of *Lavandula angustifolia* Mill. *J Ethnopharmacol*, 2003, 89, 67-71.

Haning RV Jr, Carlson IH, Flood CA, Hackett RJ, Longcope C. Metabolism of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) in normal women and women with high DHEAS concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, 73(6), 1210-1215.

Hanser SB, Thompson LW. Effects of a music therapy strategy on depressed older adults. *J Gerontol*, 1994, 49(6), 265-269.

Hasler G. Pathophysiology of depression: Do we have any solid evidence of interest to clinicians? *World Psychiatry*, 2010, 9(3), 155-161.

Hattori H, Hattori C, Hokao C, Mizushima K, Mase T. Controlled study on the cognitive and psychological effect of coloring and drawing in mild Alzheimer's disease patients. *Geriatr Gerontol Int*, 2011. 11(4), 431-437.

Hausenblas HA, Saha D, Dubyak DS, Anton SD. Saffron (*Crocus sativus* L.) and major depressive disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Integr Med*, 2013, 11 (6), 377-383.

Hofmann SG, Gómez AF. Mindfulness-Based Interventions for Anxiety and Depression. *Psychiatr Clin North Am*, 2017, 40(4), 739-749

Iovieno N, Dalton ED, Fava M, Mischoilon D. Second-tier natural antidepressants: Review and critique. *J Affect Disord*, 2011, 130(3), 342-357.

Jalloh MA, Gregory PJ, Hein D, Cochrane ZR, Rodriguez A. Dietary supplement interactions with antiretrovirals: a systematic review. *Int J STD AIDS*, 2017, 28(1), 4-15.

Jankowski CM, Gozansky WS, Schwartz RS, Dahl DJ, Kittelson JM, Scott SM, Van Pelt RE, Kohrt WM. Effects of dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone mineral density in older adults: A randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(8), 2986-2993.

Javelle F, Lampit A, Bloch W, Häussermann P, Johnson SL, Zimmer P. Effects of 5-hydroxytryptophan on distinct types of depression: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*, 2020, 78(1), 77-88.

Jenabi E, Bashirian S, Ayubi E, Rafiee M, Bashirian M. The Effect of the Art Therapy Interventions on Depression Symptoms Among Older Adults: A Meta-analysis of Controlled Clinical Trials. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2023, 36, 185-192.

Jiang XH, Chen XJ, Xie QQ, Feng YS, Chen S, Peng JS. Effects of art therapy in cancer care: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care*, 2020, 29(5).

Jung WY, Jang SH, Kim SG, Jae YM, Kong BG, Choe BM, Kim JG, Kim CR. Times to discontinue antidepressants over 6 months in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Investig*, 2016, 13, 440-446.

Kashani L, Eslatmanesh S, Saedi N, Niroomand N, Ebrahimi M, Hosseinian M, Foroughifar T, Salimi S, Akhondzadeh S. Comparison of *Saffron* versus *Fluoxetine* in Treatment of Mild to Moderate Postpartum Depression: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *Pharmacopsychiatry*, 2017, 50(2), 64-68.

Kasper S, Gastpar M, Muller WE, Volz HP, Moller HJ, Dienel A, Schlafke S. Silexan, an orally administered *Lavandula* oil preparation, is effective in the treatment of 'subsyndromal' anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*, 2010, 25(5), 277-287.

Kennedy DO, Scholey AB, Tildesley NT, Perry EK, Wesnes KA. Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of *Melissa officinalis* (lemon balm). *Pharmacol Biochem Behav*, 2002, 72, 953-964.

Kwekkeboom KL. Music versus distraction for procedural pain and anxiety in patients with cancer. *Oncol Nurs Forum*, 2003, 30(3), 433-440.

Lai ZK, Yin YY, Yan JZ, Wei QQ, Wang B, Li YF, Zhang LM, Wang YL. Inulin-type oligosaccharides of *Morinda officinalis* exerted antidepressant effects by reducing hippocampal inflammation. *Metab Brain Dis*, 2023, 38, 2065-2075.

Lang CJ, Rabas-Kolominsky P, Engelhardt A, Kobras G, Konig HJ. Fatal deterioration of Wilson's disease after institution of oral zinc therapy. *Archi Neurol*, 1993, 50(10), 1007-1008.

Lange H, Suryapranata H, De Luca G, Börner C, Dille J, Kallmayer K, Pasalary MN, Scherer E, Dambrink JH. Folate Therapy and In-Stent Restenosis After Coronary Stenting. *N Engl J Med*, 2004, 350(26), 2673-2681.

Law R. Interpersonal psychotherapy for depression. *Adv Psychiatr Treat*, 2011, 17(1), 23-31.

Leeb BF, Witzmann G, Ogris E, Studnicka-Benke A, Andel I, Scheritzer H, Smolen JS. Folic acid and cyanocobalamin levels in serum and erythrocytes during low-dose methotrexate therapy of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*, 1995, 13, 459-63.

Li M, Wang L, Jiang M, Wu D, Tian T, Huang W. Relaxation techniques for depressive disorders in adults: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 2020, 24, 219-226.

Li Z, Xu H, Xu Y, Lu G, Peng Q, Chen J, Bi R, Li J, Chen S, Li H, Jin H, Hu B. Morinda officinalis oligosaccharides alleviate depressive-like behaviors in post-stroke rats via suppressing NLRP3 inflammasome to inhibit hippocampal inflammation. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27, 1570-1586.

Light therapy in non-seasonal depression: An update meta-analysis, 2020., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32622169/>, pristupljeno 19.6.2024.

Lomaestro BM, Bailie GR. Absorption interactions with fluoroquinolones. *Drug Saf*, 1995, 12(5), 314-333.

Maffei ME. 5-hydroxytryptophan (5-htp): Natural occurrence, analysis, biosynthesis, biotechnology, physiology and toxicology. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(1), 21-25.

Mahesh T, Balasubashini MS, Menon VP. Effect of photo-irradiated curcumin treatment against oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Med Food*, 2005, 8(2), 251-255.

Markowitz JC, Weissman MM. Interpersonal psychotherapy: principles and applications. *World psychiatry*, 2004, 3(3), 136-139.

McGinn LK. Cognitive behavioral therapy of depression: Theory, treatment, and empirical status. *Am J Psychother*, 2000, 54 (2), 141-145.

Meduri NB, Vandergriff T, Rasmussen H, Jacob H. Phototherapy in the management of atopic dermatitis: a systematic review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2007; 23(4), 106-112.

Mindfulness meditation training alters stress-related amygdala resting state functional connectivity: a randomized controlled trial, 2015., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26048176/>, pristupljeno 16.6.2024.

Mindfulness Meditation Training and Executive Control Network Resting State Functional Connectivity: A Randomized Controlled Trial, 2017., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28323668/>, pristupljeno 16.6.2024.

Morgan SL, Baggott JE, Lee JY, Alarcón GS. Folic acid supplementation prevents deficient blood folate levels and hyperhomocysteinemia during longterm, low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: implications for cardiovascular disease prevention. *J Rheumatol*, 1998, 25(3), 441-446.

Music therapy for depression, 2017., <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004517.pub3/full>, pristupljeno 16.6.2024.

Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 2002, 159(3), 477-479.

Neuroplasticity and depression: Rewiring the brain's networks through pharmacological therapy, 2021., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8383338/>, pristupljeno 20.3.2024.

Neuvonen PJ. Interactions with the absorption of tetracyclines. *Drugs*, 1976, 11(1), 45-54.

NICE: Depression in adults: treatment and management, 2022., <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222/resources/depression-in-adults-treatment-and-management-pdf-66143832307909>, pristupljeno 30.4.2024.

Oldham MA, Ciraulo DA. Bright light therapy for depression: A review of its effects on chronobiology and the autonomic nervous system. *Chronobiol Int*, 2014, 31, 305-319.

Omega-3 eicosapentaenoic acid (EPA) rich extract from the microalga *Nannochloropsis* decreases cholesterol in healthy individuals: A double-blind, randomized, placebo-controlled, three-month supplementation study, 2020., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32585854/>, pristupljeno 16.6.2024.

Papakostas GI, Mischoulon D, Shyu I, Alpert JE, Fava M. S-adenosyl methionine (SAMe) augmentation of serotonin reuptake inhibitors for antidepressant nonresponders with major depressive disorder: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Psychiatry*, 2010, 167, 942-948.

Peet M, Horrobin DF. A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. *Arch Gen Psychiatry*, 2002, 59(10), 913-919.

Pharmacological treatment of depression: A systematic review comparing clinical practice guideline recommendations, 2020., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7173786/>, pristupljeno 4.5.2024.

Phototherapy for treating pressure ulcers, 2014., [https://www.cochrane.org/CD009224/WOUNDS\\_phototherapy-for-treating-pressure-ulcers](https://www.cochrane.org/CD009224/WOUNDS_phototherapy-for-treating-pressure-ulcers), pristupljeno 18.6.2024.

Prisco D, Paniccia R, Bandinelli B, Filippini M, Francalanci I, Giusti B, Giurlani L, Gensini GF, Abbate R, Neri Serneri GG. Effect of medium-term supplementation with a moderate dose of n-3 polyunsaturated fatty acids on blood pressure in mild hypertensive patients. *Thromb Res*, 1998, 91(3), 105-112.

Prough RA, Clark BJ, Klinge CM. Novel mechanisms for DHEA action. *J Mol Endocrinol*, 2016, 56(3), 139-155.

Prusinowska R, Smigielski KB. Composition, biological properties and therapeutic effects of lavender (*Lavandula angustifolia* L.). *Herba Pol*, 2014, 60(2), 56-66.

Rabkin JG, Ferrando SJ, Wagner GJ, Rabkin R. DHEA treatment for HIV+ patients: Effects on mood, androgenic, and anabolic parameters. *Psychoneuroendocrinology*, 2000, 25(1), 53-68.

Regelson W, Kalimi M. Dehydroepiandrosterone (DHEA)-the multifunctional steroid. II. Effects on the CNS, cell proliferation, metabolic and vascular, clinical and other effects. Mechanism of action? *Ann N Y Acad Sci*, 1994, 31, 564-575.

Relaxation for depression, 2008., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18843744/>, pristupljeno 16.6.2024.

Ribeiro Â, Ribeiro JP, Von Doellinger O. Depression and psychodynamic psychotherapy. *Braz J Psychiatry*, 2018, 40(1), 105-109.

Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of depression: A review of the evidence, 2002., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12420702/>, pristupljeno 20.5.2024.

Rosenbaum JF, Fava M, Falk WE, Pollack MH, Cohen LS, Cohen BM, Zubenko GS. The antidepressant potential of oral S-adenosyl-L-methionine. *Acta Psychiatr Scand*, 1990, 81, 432-436.

Sacks FM, Hebert P, Appel LJ, Borhani NO, Applegate WB, Cohen JD, Cutler JA, Kirchner KA, Kuller LH, Roth KJ. Short report: The effect of fish oil on blood pressure and high-density lipoprotein-cholesterol levels in phase I of the Trials of Hypertension Prevention. *J Hypertens*, 1994, 12(2), 209-213.

S-Adenosylmethionine (SAME) in major depressive disorder (MDD): A clinician-oriented systematic review, 2020., <https://doi.org/10.1186/s12991-020-00298-z>, pristupljeno 20.5.2024.

Saffron ( *Crocus sativus* L.): As an antidepressant, 2018., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6266642/>, pristupljeno 17.6.2024.

Sanmukhani J, Satodia V, Trivedi J, Patel T, Tiwari D, Panchal B, Goel A, Tripathi CB. Efficacy and safety of curcumin in major depressive disorder: a randomized controlled trial. *Phytother Res*, 2014, 28(4), 579-585.

Santini F, Vitti P, Ceccarini G, Rosellini V, Pelosini C, Marsili A, Tonacchera M, Agretti P, Santoni T, Chiovato L, Pinchera A. In vitro assay of thyroid disruptors affecting TSH-stimulated adenylate cyclase activity. *J Endocrinol Invest*, 2003, 26(10), 950-955.

Schmidt PJ, Daly RC, Bloch M, Smith MJ, Danaceau MA, Simpson St Clair L, Murphy JH, Haq N, Rubinow DR. Dehydroepiandrosterone monotherapy in midlife-onset major and minor depression. *Arc Gen Psychiatry*, 2005, 62(2), 154-162.

Shah BH, Nawaz Z, Pertani SA. Inhibitory effect of curcumin, a food spice from turmeric, on platelet-activating factor- and arachidonic acid-mediated platelet aggregation through inhibition of thromboxane formation and Ca<sup>2+</sup> signaling. *Biochem Pharmacol*, 1999, 58, 1167-1172.

Sharpley AL, Hockney R, McPeake L, Geddes JR, Cowen PJ. Folic Acid Supplementation for Prevention of Mood Disorders in Young People at Familial Risk: A Randomised, Double Blind, Placebo Controlled Trial. *J Affect Disord*, 2014, 167, 306-311.

Sit DKY, Wisner KL. Identification of postpartum depression. *Clin Obstet Gynecol*, 2009, 52(3), 456-468.

Soon YY, Tan BKH. Evaluation of the hypoglycemic and anti-oxidant activities of *Morinda officinalis* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Singapore Med J*, 2002, 43(2), 77-85.

Soulimani R, Fleurentin J, Mortier F, Misslin R, Derrieu G, Pelt JM. Neurotropic action of the hydroalcoholic extract of *Melissa officinalis* in the mouse. *Planta Med*, 1991, 57(2), 105-109.

Souza-Teodoro LH, Andrade LHSG, Carvalho LA. Could dehydroepiandrosterone (DHEA) be a novel target for depression? *J Affect Disord Rep*, 2022, 8.

Stahl, S.M. *Stahl's Essential Psychopharmacology. U: Mood Disorders and the Neurotransmitter Networks Norepinephrine and  $\gamma$ -Aminobutyric Acid (GABA)*. Meghan M. Grady, BA, urednici, Cambridge University Press, 2021, str. 274-284.

Suzuki H, Hibino H, Inoue Y, Mikami K. The benefits of the concomitant use of antidepressants and acetyl-L-carnitine in the treatment of moderate depression. *Asian J Psychiatr*, 2019, 41, 84-85.

Swanson D, Block R, Mousa SA. Omega-3 fatty acids EPA and DHA: Health benefits throughout life. *Adv Nutr*, 2012, 3, 1-7.

Talaei A, Hassanpour Moghadam M, Tabassi SSA, Mohajeri SA. Crocin, the main active saffron constituent, as an adjunctive treatment in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot clinical trial. *J Affect Disord*, 2015, 174, 51-56.

The antidepressant effects of lavender (*Lavandula angustifolia* Mill.): A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials, 2021., <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0965229921000200?via%3Dihub>, pristupljeno 10.6.2024.

The concept of folic acid in health and disease, 2021., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34207319/>, pristupljeno 16.6.2024.

The emerging role for zinc in depression and psychosis, 2017., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5492454/>, pristupljeno 11.6.2024.

The extracts of *Morinda officinalis* and its hairy roots attenuate dextran sodium sulfate-induced chronic ulcerative colitis in mice by regulating inflammation and lymphocyte apoptosis, 2018., <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.02092/full>, pristupljeno 5.6.2024.

Tóth B, Hegyi P, Lantos T, Szackacs Z, Keremi B, Varga G, Tenk J, Petervari E, Balasko M, Rumbus Z, Rakonczay Z, Balint ER, Kiss T, Csupor D. The Efficacy of Saffron in the Treatment of Mild to Moderate Depression: A Meta-analysis. *Planta Med*, 2019, 85(1), 24-31.

Trouillas P, Serratrice G, Laplane L, Rascol A, Augustin P, Barroche G, Clanet M, Degos CF, Desnuelle C, Dumas R. Levorotatory Form of 5-Hydroxytryptophan in Friedreich s Ataxia. *Arch Neurol*, 1995, 52(5), 456-460.

Van Vollenhoven RF. Dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*, 2000, 26(2), 349-362.

Varintra P, Liu IY. Molecular basis for the association between depression and circadian rhythm. *Tzu Chi Med J*, 2019, 31(2), 67-82.

Veronese, N, Stubbs B, Solmi M, Ajnakina O, Carvalho A, Maggi S. Acetyl-L-Carnitine Supplementation and the Treatment of Depressive Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychosom Med*, 2018, 80(2), 154-159.

Wang P, Si T. Use of antipsychotics in the treatment of depressive disorders. *Shanghai Arch Psychiatry*, 2013, 25(3), 134–140.

Wani AL, Bhat SA, Ara A. Omega-3 fatty acids and the treatment of depression: a review of scientific evidence. *Integr Med Res*, 2015, 4(3), 132-141.



Wellman M, Shane-McWhorter L, Orlando J, Jennings JP. The role of dehydroepiandrosterone in diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*, 1999, 19(5), 578-587.

Woelk H, Schlafke S. A multi-center, double-blind, randomised study of the Lavender oil preparation Silexan in comparison to Lorazepam for generalized anxiety disorder. *Phytomedicine*, 2010, 17(2), 94-99.

Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A, Nelson N, Friedland R, Brizendine L, Roberts E. Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *Am J Psychiatry*, 1999, 156(4), 646-649.

Woodyard C. Exploring the therapeutic effects of yoga and its ability to increase quality of life. *Int J Yoga*, 2011, 4(2), 49-54.

Xu G, Lei H, Huang L, Xiao Q, Huang B, Zhou Z, Tian H, Huang F, Liu Y, Zhao L, Li X, Liang F. The dose-effect association between acupuncture sessions and its effects on major depressive disorder: A meta-regression of randomized controlled trials. *J Affect Disord*, 2022, 310, 318-327.

Yang X, Chen X, Fu Y, Luo Q, Du L, Qiu H, Qiu T, Zhang L, Meng H. Comparative efficacy and safety of *Crocus sativus* L. For treating mild to moderate major depressive disorder in adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018, 14, 1297-1305.

Yang YJ, Shu HY, Min ZD. Anthraquinones isolated from *Morinda officinalis* and *Damnacanthus indicus*. *Acta Pharm Sin*, 1992, 27(5), 358-364.

Yoga treatment for chronic non-specific low back pain, 2017., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28076926/>, pristupljeno 19.6.2024.

Yosae S, Clark CCT, Keshtkaran Z, Ashourpour M, Keshani P, Soltani S. Zinc in depression: From development to treatment: A comparative/ dose response meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Gen Hosp Psychiatry*, 2022, 74, 110-117.

Yousefzadeh F, Sahebolzamani E, Sadri A, Mortezaei A, Aqamolaei A, Mortazavi SH, Shalbafan MR Ghaffari S, Alikhani R, Mousavi SB, Naderi S, Shamabadi A, Jalilevand S, Akhondzadeh S. 5-Hydroxytryptophan as adjuvant therapy in treatment of moderate to severe

obsessive-compulsive disorder: a double-blind randomized trial with placebo control. *Int Clin Psychopharmacol*, 2020, 25(5), 254-262.

Yu DS, Lee DT, Woo J. Effects of relaxation therapy on psychologic distress and symptom status in older Chinese patients with heart failure. *J Psychosom Res*, 2007, 62(4), 427-437.

Zhang B, Shi H, Cao S, Xie L, Ren P, Wang J, Shi B. Revealing the magic of acupuncture based on biological mechanisms: A literature review. *Biosci Trends*, 2022, 16(1), 73-90.

Zhang ZW, Gao CS, Zhang H, Yang J, Wang YP, Pan LB, He CY, Luo HB, Zhao ZX, Zhou XB, Wang YL, Fu J, Han P, Dong YH, Wang G, Li S, Wang Y, Jiang JD, Zhong W. Morinda officinalis oligosaccharides increase serotonin in the brain and ameliorate depression via promoting 5-hydroxytryptophan production in the gut microbiota. *Acta Pharm Sin*, 2022, 12(8), 3298-312.

## 8. SAŽETAK

Ovaj diplomski rad bavi se unapređenjem liječenja depresije, jedne od najčešćih mentalnih bolesti koja pogađa oko 5% svjetske populacije. Integracija dodataka prehrani i suportivnih terapija u standardnu farmakoterapiju može biti od ključne važnosti u ovom kontekstu. Iako su antidepresivi osnovni stup terapije, njihov spor početak djelovanja, nuspojave i dugotrajnost često rezultiraju smanjenom adherencijom pacijenata. Kako bi se odgovorilo na ove izazove, rad istražuje učinkovitost i sigurnost različitih dodataka prehrani poput L-5-hidroksitriptofana, eikozapentaenske kiseline, folne kiseline, šafrana i kurkumina, koji pokazuju potencijal u ublažavanju simptoma depresije i smanjenju nuspojava. Također se analiziraju suportivne terapije kao što su akupunktura, art terapija, terapija glazbom, svjetlosna terapija, mindfulness, relaksacijska terapija i joga, koje doprinose poboljšanju općeg stanja pacijenata i njihove kvalitete života.

Integracija ovih terapija u postojeće liječenje može značajno povećati učinkovitost terapije, smanjiti rizik od prekida liječenja i osigurati dugotrajniju remisiju. Stoga se predlaže multidisciplinarni pristup koji objedinjuje farmakološke i nefarmakološke metode, pružajući pacijentima individualiziran plan liječenja. Ovakav pristup je od iznimne važnosti za sveobuhvatno ljekarničko savjetovanje.

## **8. SUMMARY**

This thesis explores the enhancement of depression treatment, one of the most common mental disorders, affecting around 5% of the global population. The integration of dietary supplements and supportive therapies into standard pharmacotherapy can play a crucial role in this context. Although antidepressants are the cornerstone of therapy, their slow onset of action, side effects, and prolonged duration often lead to reduced patient adherence. To address these challenges, the thesis examines the efficacy and safety of various dietary supplements such as L-5-hydroxytryptophan, eicosapentaenoic acid, folic acid, saffron, and curcumin, which show potential in alleviating depression symptoms and reducing side effects. Additionally, supportive therapies such as acupuncture, art therapy, music therapy, light therapy, mindfulness, relaxation therapy, and yoga are analyzed, as they contribute to improving the overall well-being and quality of life of patients.

The integration of these therapies into existing treatment can significantly enhance therapeutic effectiveness, reduce the risk of treatment discontinuation, and ensure longer-lasting remission. Therefore, a multidisciplinary approach is recommended, combining pharmacological and non-pharmacological methods to provide patients with an individualized treatment plan. This approach is of utmost importance for comprehensive pharmaceutical counseling.

# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za prehranu i dijetoterapiju  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

## DODACI PREHRANI I SUPORTIVNA TERAPIJA U LIJEČENJU DEPRESIJE

Ena Klobučar

### SAŽETAK

Ovaj diplomski rad bavi se unapređenjem liječenja depresije, jedne od najčešćih mentalnih bolesti koja pogađa oko 5% svjetske populacije. Integracija dodataka prehrani i suportivnih terapija u standardnu farmakoterapiju može biti od ključne važnosti u ovom kontekstu. Iako su antidepresivi osnovni stup terapije, njihov spor početak djelovanja, nuspojave i dugotrajnost često rezultiraju smanjenom adherencijom pacijenata. Kako bi se odgovorilo na ove izazove, rad istražuje učinkovitost i sigurnost različitih dodataka prehrani poput L-5-hidroksitriptofana, eikozapentaenske kiseline, folne kiseline, šafrana i kurkumina, koji pokazuju potencijal u ublažavanju simptoma depresije i smanjenju nuspojava. Također se analiziraju suportivne terapije kao što su akupunktura, art terapija, terapija glazbom, svjetlosna terapija, mindfulness, relaksacijska terapija i joga, koje doprinose poboljšanju općeg stanja pacijenata i njihove kvalitete života.

Integracija ovih terapija u postojeće liječenje može značajno povećati učinkovitost terapije, smanjiti rizik od prekida liječenja i osigurati dugotrajniju remisiju. Stoga se predlaže multidisciplinarni pristup koji objedinjuje farmakološke i nefarmakološke metode, pružajući pacijentima individualiziran plan liječenja. Ovakav pristup je od iznimne važnosti za sveobuhvatno ljekarničko savjetovanje.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 55 stranica, 2 tablice i 167 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: depresija, farmakoterapija, psihoterapija, dodaci prehrani, suportivna terapija

Mentor: **Dr. sc. Kristina Radić**, viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Kristina Radić**, viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo**, profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta

**Dr. sc. Laura Nižić Nodilo**, viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: Kolovoz 2024

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Nutrition and Dietetics  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### DIETARY SUPPLEMENTS AND SUPPORTIVE THERAPY IN TREATMENT OF DEPRESSION

**Ena Klobučar**

#### SUMMARY

This thesis explores the enhancement of depression treatment, one of the most common mental disorders, affecting around 5% of the global population. The integration of dietary supplements and supportive therapies into standard pharmacotherapy can play a crucial role in this context. Although antidepressants are the cornerstone of therapy, their slow onset of action, side effects, and prolonged duration often lead to reduced patient adherence. To address these challenges, the thesis examines the efficacy and safety of various dietary supplements such as L-5-hydroxytryptophan, eicosapentaenoic acid, folic acid, saffron, and curcumin, which show potential in alleviating depression symptoms and reducing side effects. Additionally, supportive therapies such as acupuncture, art therapy, music therapy, light therapy, mindfulness, relaxation therapy, and yoga are analyzed, as they contribute to improving the overall well-being and quality of life of patients.

The integration of these therapies into existing treatment can significantly enhance therapeutic effectiveness, reduce the risk of treatment discontinuation, and ensure longer-lasting remission. Therefore, a multidisciplinary approach is recommended, combining pharmacological and non-pharmacological methods to provide patients with an individualized treatment plan. This approach is of utmost importance for comprehensive pharmaceutical counseling.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 55 pages, 2 tables and 167 references. Original is in Croatian language.

Keywords: depression, pharmacotherapy, psychotherapy, dietary supplements, supportive therapy

Mentor: **Kristina Radić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Kristina Radić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Dubravka Vitali Čepo, Ph.D.** Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Laura Nižić Nodilo, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted August 2024