

# Pronalaženje dokaza o djelotvornosti i sigurnosti melatonina u liječenju demencije: "sustavni" pregled literature

---

Cicvarić, Lea

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, Faculty of Chemistry and Technology / Sveučilište u Splitu, Kemijsko-tehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:167:328520>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-19**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of chemistry and technology - University of Split](#)



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

**I**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Lea Cicvarić**

**PRONALAZENJE DOKAZA O UPOTREBI MELATONINA U LIJEČENJU**  
**DEMENCIJE: „SUSTAVNI“ PREGLED LITERATURE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina: 2014. / 2015.**

**Mentor: dr. sc. Darko Modun, izv. prof.**

**Split, listopad 2015.**

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

**I**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Lea Cicvarić**

**PRONALAZENJE DOKAZA O UPOTREBI MELATONINA U LIJEČENJU**  
**DEMENCIJE: „SUSTAVNI“ PREGLED LITERATURE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina: 2014. / 2015.**

**Mentor: dr. sc. Darko Modun, izv. prof.**

**Split, listopad**

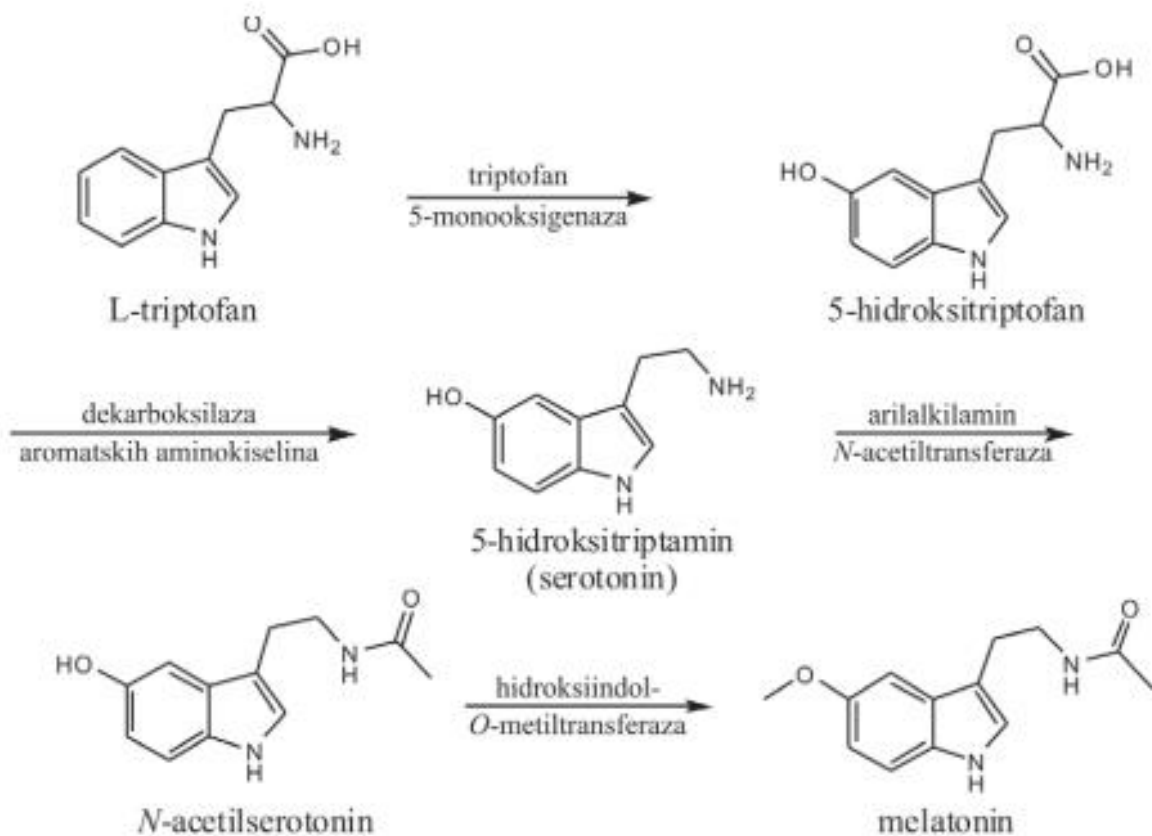
## SADRŽAJ

1. UVOD .....	2
1.1. Melatonin.....	3
1.2. Demencija.....	7
1.2.1. Vrste demencija .....	10
1.2.2. Alzheimerova bolest .....	11
1.2.3. Vaskularna demencija.....	13
1.2.4. Frontotemporalna demencija .....	14
1.2.5. Bolest Lewyevih tjelešaca.....	15
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	16
3. MATERIJALI I METODE .....	18
3.1. Kriterij korišteni za prihvaćanje studija za Cochrane sustavni pregled (75).....	20
3.2. Metode pretraživanja u svrhu identifikacije studija .....	21
3.3. Prikupljanje podataka i analiza.....	22
3.4. Procjena kvalitete sustavnih pregleda.....	25
4. REZULTATI.....	33
4.1. Rezultati Cochrane sustavnog pregleda (75).....	34
4.1.1. Opis studija .....	48
4.1.2. Sudionici .....	48
4.1.3. Intervencije .....	49
4.1.4. Ishodi.....	50
4.1.5. Rizik pristranosti u uključenim studijama .....	55
4.1.6. Učinci intervencije .....	57
4.2. Pretraživanje literature objavljene nakon Cochrane sustavnog pregleda.....	63
4.2.1. Pretraživanje baza CENTRAL i Medline (PubMed) za randomizirane kontrolirane pokuse (RCT).....	63
4.2.2. Pretraživanje baze DARE i Medline (PubMed) za sustavne preglede.....	74
4.3. R-AMSTAR procjena sustavnih pregleda .....	76
5. RASPRAVA.....	78
6. ZAKLJUČCI.....	82
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	84
8. SAŽETAK.....	95
9. SUMMARY .....	97
10. ŽIVOTOPIS .....	99

## **1. UVOD**

## 1.1. Melatonin

Kada su Aaron B. Lerner i njegovi suradnici (1) izolirali i okarakterizirali metoksi derivat serotonina iz epifize goveda sredinom prošlog stoljeća, nisu mogli ni zamisliti mnogostruke funkcije koje će ova molekula iskazati. Kao dermatolozi, upustili su se u to istraživanje zbog saznanja iz publikacije koja je objavljena 50-ak godina prije toga (2), a upućivala je na postojanje tvari u epifizi koja je odgovorna za blijedenje kožnih kromatofora i na taj način izbjeljivala kožu vodozemaca. Zaista, ime koje su odabrali za ovu novopronađenu molekulu (melatonin), djelomično se temelji na njezinom utjecaju na pigmentaciju kože („mela“ iz melanin i „tonin“ iz serotonin) (3). Objašnjenje za drugi dio imena nove molekule leži u činjenici da sintezom iz triptofana, preko serotonina, nastaje melatonin, N-acetil-5-metoksitriptamin (1).



Slika 1. Sinteza melatonina (1).

Kod kralježnjaka melatonin se sintetizira i otpušta u cirkadijalnom ritmu, koji je odgovoran za ritmičku izmjenu budnosti i spavanja. To je ciklus tjelesnih procesa i/ili aktivnosti koji se ponavljaju s periodicitetom od otprilike jednog dana ( $24\pm 4$  sata) uz uvjet da su svi čimbenici okoliša konstantni (osobito osvjetljenje). Osim već navedenog ritma budnosti i spavanja, cirkadijalnom ritmu podliježu i ciklusi poput regulacije tjelesne temperature, sekrecije nekih hormona, bubrežni ritam, ritam radne sposobnosti i drugi. Cirkadijalni ritmovi endogenog su podrijetla i njima upravlja tzv. biološki sat čiju funkciju vrši suprahijazmatska jezgra hipotalamusa (SCN) koja projekcijama u druge dijelove hipotalamusa i okolnih struktura može utjecati na autonomne i endokrine funkcije (4). Među čimbenicima koji utječu na cirkadijalne ritmove je i melatonin, hormon epifize, kojemu mrak služi kao poticaj, a svjetlost kao inhibitor lučenja. Njegova maksimalna proizvodnja događa se uz prisustvo noćne tame i upravo zbog toga često se oslovljava kao „hormon tame“ (5). Dakle, melatonin djeluje kao somnogen tj. tvar koja potiče na spavanje (6).

Melatonin se nalazi posvuda u tijelu: zbog svoje amfifilne kemijske strukture, jednom sintetiziran (ili nakon egzogene primjene), on neometano prolazi sve morfološke barijere (poput krvno-moždane barijere) i difuzijom ulazi u sve stanične odjeljke ili tjelesne tekućine. Glavni posrednici fizioloških učinaka melatonina su receptori MT1 i MT2 koji su rasprostranjeni u različitim tkivima, uključujući središnji i periferni živčani sustav. Na taj način još jednom je potvrđena sposobnost melatonina da prijeđe krvno-moždanu barijeru (7). Dok su koncentracije melatonina pronađene u cerebrospinalnom likvoru i cirkulirajućoj plazmi gotovo isključivo epifizalnog podrijetla, melatonin se proizvodi i u drugim tkivima poput retine (8, 9), limfocita (10) i gastrointestinalnog trakta (11, 12). Međutim, postoje radovi koji ukazuju da su te spoznaje od manje važnosti jer samo manji udio melatonina tog podrijetla se otpušta u krvotok i dalje distribuira. Osim toga, sinteza melatonina u tim tkivima nije ritmična (13).

Najznačajnija uloga melatonina jest regulacija spavanja. Primjenom pripravaka s produženim djelovanjem ili transdermalnih formulacija, melatonin smanjuje latenciju spavanja, produžuje ukupno vrijeme spavanja i poboljšava održavanje spavanja (14). Egzogeno primijenjeni melatonin također može sudjelovati u regulaciji cirkadijanog ritma, izravno djelujući na središnji živčani sustav, i na taj način predstavlja potencijalnu terapiju za smetnje spavanja povezanih s cirkadijalnim ritmom poput *jet lags* (15).

Primijećeno je da melatonin djeluje kao vrlo potentni endogeni hvatač slobodnih radikala. Taj farmakološki učinak može se objasniti kroz proces direktnog čišćenja od slobodnih radikala ili kroz interakciju s enzimima koji poboljšavaju ukupni antioksidativni kapacitet obrane (16).

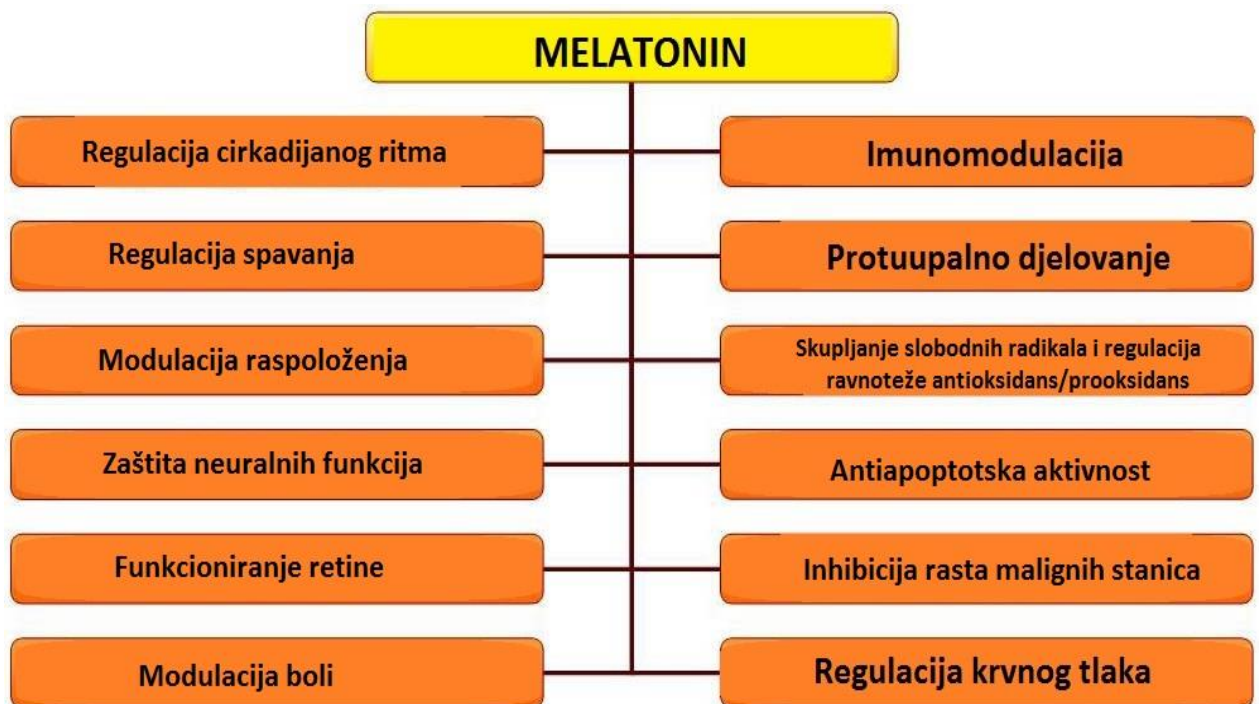
Oksidativni stres pomak je prema prooksidansu koji je proizašao iz prooksidans/antioksidans ravnoteže koja se može pojaviti kao rezultat pojačanog antioksidativnog metabolizma. Metabolizam koji se odvija aerobnim putem povećava unutarstaničnu koncentraciju slobodnih radikala kisika, a posljedično tome brzinu autokatalitičkog procesa peroksidacije lipida, uključujući oštećenja strukture, inhibiciju staničnog disanja, DNA promjene (npr. delecije, amplifikacije sekvenci) i modifikaciju proteina. Visoka koncentracija lipida u živčanom tkivu, zajedno s visokom aktivnošću aerobnog metabolizma, čini to tkivo podložno oksidativnom oštećenju. Visoka mitohondrijska proizvodnja superoksidnih aniona, u normalnim uvjetima balansirana je s učinkovitim antioksidativnim sustavom koji se sastoji od skupljača slobodnih radikala, kelatora metala, metaboličkih enzima i mitohondrijske respiracije koja neutralizira slobodne radikale i njihov negativni učinak (17, 18). Međutim, postoji nekoliko psiholoških i patoloških stanja, uključujući starenje (19), rak ili kroničnu upalu (20, 21), gdje je oksidans/antioksidans ravnoteža narušena zbog suviška oksidansa i/ili nedostatka antioksidansa, dovodeći do citotoksičnog učinka koji igra ključnu ulogu u njihovoj patofiziologiji. Ovisno o razmjerima, oksidativni stres može biti ili uzrok minimalnog staničnog oštećenja ili može izazvati ozbiljne posljedice poput apoptoze i nekroze (22). Obrana od svih ovih procesa ovisi o kapacitetu različitih antioksidansa, a njihova uloga nije da u potpunosti uklone oksidanse, već da ih održavaju na optimalnoj razini. Za razliku od drugih antioksidansa, melatonin ne podliježe redoks kruženju. On, jednom oksidiran, ne može se reducirati na svoje prošlo stanje jer nakon reakcije sa slobodnim radikalima formira nekoliko stabilnih konačnih produkata. Stoga se njega često oslovljava kao terminalni (suicidalni) antioksidans (23).

Različite studije ukazuju na ulogu melatonina i njegovih metabolita u antioksidativnoj obrani (24, 25). Melatonin djeluje pozitivno na povećanje djelotvornosti antioksidativnog obrambenog mehanizma, uključujući povećanje aktivnosti superoksid dismutaze i glutacion peroksidaze kao i na povećanje koncentracije glutationa (26). Potvrđeno je da melatonin i njegovi metaboliti pokazuju širok spektar antioksidativnog djelovanja, zajedno s izostankom ikakvih nuspojava čak i pri visokim dozama, i uz mogućnost da brzo prodru u neuralne strukture, podržavajući tako kliničku upotrebu melatonina u obrani morfoloških i funkcionalnih integriteta središnjeg živčanog sustava (27).

Također se pokazao djelotvornim i u smanjivanju kroničnih i akutnih upalnih procesa, vjerojatno zahvaljujući izravnoj interakciji sa specifičnim veznim mjestima na limfocitima i makrofazima. Eksperimentalni i klinički podaci ukazuju da melatonin reducira adheziju



molekula i inflamatornih citokina uključujući IL-6, IL-8 i faktora nekroze tumora (TNF)-alfa i modificira serumske parametre upale. Kao posljedica toga, primjenom melatonina postoji mogućnost u poboljšanju kliničkog tijeka bolesti koja ima upalnu etiologiju (28). Osim prethodno navedenih aktivnosti, melatonin iskazuje i mnoge druge sposobnosti od kojih su neke potencijalno primjenjive u terapijske svrhe, uključujući sedativno, anksiolitičko, antidepresivno, antikonvulzivno i analgetsko djelovanje (Slika 2) (29).



Slika 2. Učinci melatonina (16).

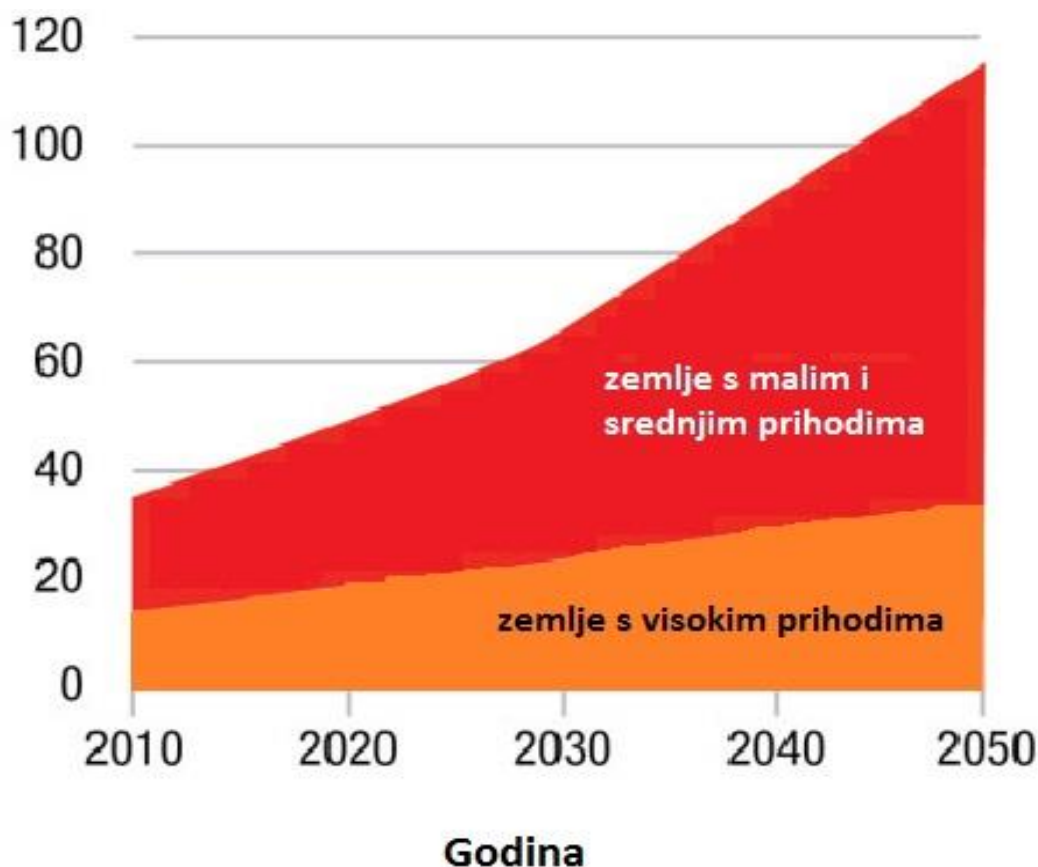
Unatoč činjenici da je etiologija neurodegenerativnih bolesti multifaktorijalna i ne do kraja istraženo područje, smatra se da oksidativni stres igra ključnu ulogu u razvoju neuroloških poremećaja i oštećenja koja nastaju tijekom procesa starenja. Upravo zbog toga, sve više pozornosti posvećuje se istraživanju melatonina u zaštiti neuralnih funkcija, što se temelji na opažanju da neke od neurodegenerativnih bolesti središnjeg i perifernog živčanog sustava (poput Alzheimerove bolesti, Parkinsonove bolesti, Huntingtonove bolesti) kao zajednički kritični faktor imaju smanjen kapacitet održavanja ravnoteže između slobodnih radikala i antioksidativnih mehanizama (30). Nedavne studije pokazuju da se, zahvaljujući svojoj

lipofilnosti, melatonin akumulira u mitohondrijima i na taj način iskazuje svoje neuroprotektivne sposobnosti. Osim toga, svojim prisustvom štiti membrane moždanih mitohondrija od napada slobodnih radikala i na taj način održava mitohondrijsku homeostazu (31).

U nekoliko neurodegenerativnih bolesti, posebice kod Alzheimerove bolesti i ostalim oblicima staračke demencije, razina melatonina značajno je smanjena u usporedbi s kontrolnom skupinom koju čine osobe jednake dobi (32-34). Kod većine ovakvih pacijenata, ritmički ciklus melatonina praktički je ukinut. Taj pad u koncentraciji rezultat je razaranja tkiva u suprahijazmatskim jezgrama hipotalamusa (35, 36). Nedostatak melatonina najviše je istražen u epifizi, slini, cerebrospinalnom likvoru, cirkulaciji, a praćenjem koncentracije metabolita 6-sulfatoksimeletonina, i u urinu. Uočen je pad noćnog lučenja melatonina kroz proces starenja organizma, ali uz značajne interindividualne varijabilnosti (37, 38). Proizvodnja endogenog melatonina opada kako proces starenja napreduje, a starija dob predstavlja veći faktor rizika za razvoj demencije (39).

## **1.2. Demencija**

Demencija (lat. *de* - bez, *mens* – um) klinička je dijagnoza koja zahtjeva novu funkcionalnu ovisnost na temelju progresivnog kognitivnog propadanja i predstavlja, kao što i latinski naziv sugerira, odstupanje od prethodnog mentalnog funkcioniranja. Demenciju ne možemo okarakterizirati kao bolest mozga već kao zajednički naziv za brojne neuropsihološke promjene koje nastaju kao karakteristične posljedice pojedinih kroničnih bolesti mozga (encefalopatija). Demencija se načelno javlja kao dominantan sindrom u kliničkoj slici bolesnika kada su patološkim procesom dolazi do oštećenja ključnih područja sljepoočnog, čeonog ili stražnjeg dijela tjemnog režnja. Incidencija demencije raste s godinama, čineći ju sve učestalijom pojavom među starijom populacijom. Priroda problema koji se javljaju uz demenciju predstavljaju konstantne izazove društvu i zdravstvenom sustavu, a uključuju socijalnu, psihičku i fizičku ovisnost oboljelih o svojem skrbniku (40). Globalne procjene o broju oboljelih od demencije ukazuju na udvostručenje broja bolesnika svakih 20 godina i tako dovode do pretpostavljenih 115 milijuna oboljelih do 2050. godine. Grafički prikaz navedenih brojki prikazan je na Slici 3. Upozorenja o ovom rastućem globalnom problemu izdana su 2013. godine, s posebnim naglaskom na zemlje s niskim i srednjim životnim standardom (41).



Slika 3. Broj ljudi u svijetu s demencijom (brojke iskazane u milijunima) (41).

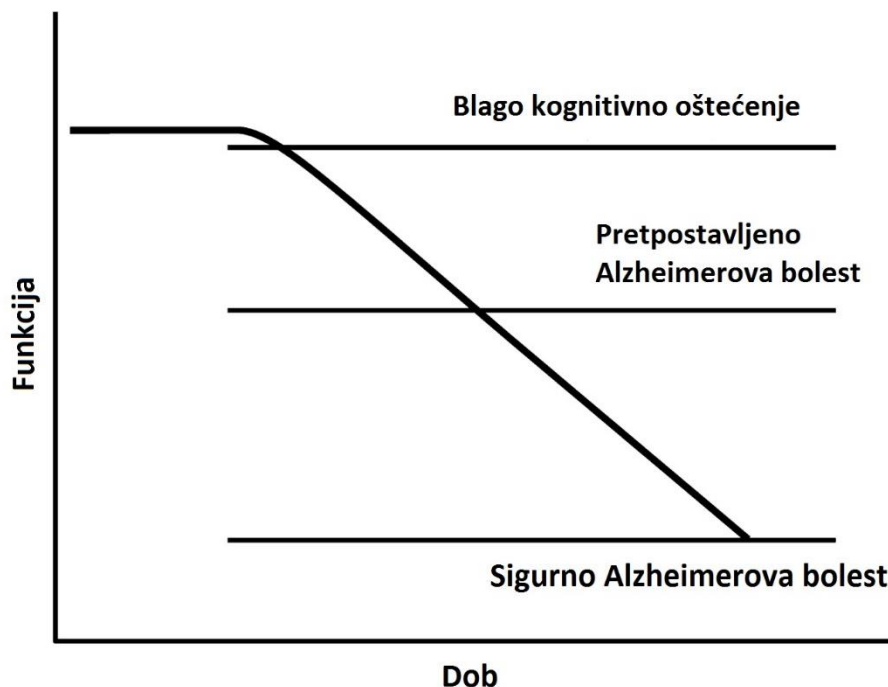
U trenutku dijagnoze demencije, prognoza bolesti varira. Što se tiče pretpostavljenog životnog vijeka, u obzir treba uzeti dob, spol, komorbiditete i stupanj težine bolesti. Podaci dobiveni istraživanjima pokazuju da od trenutka dijagnoze, medijan preostalog životnog vijeka nalazi se u rasponu od 3.2 godine do 6.6 godina, a od trenutka nastupa demencije medijan iznosi 3.3 godine do 11.7 godina (41).

Pošto se životni vijek našeg društva sve više produžava, bolesti povezane s većom životnom dobi postaju od sve većeg interesa. Poremećaji kognicije postaju posebno važna tema, a Alzheimerova bolest uvjerljivo je najčešći uzrok demencije nastale zbog starenja. U 2000. godini, prevalencija Alzheimerove bolesti u Sjedinjenim Američkim Državama procijenjena je na 4.5 milijuna stanovnika, a pretpostavlja se da će se taj broj u narednih 50 godina utrostručiti. Iako Alzheimerova bolest ne predstavlja neizostavni dio starenja, ove brojke govore o dramatičnom opsegu njezinog utjecaja (42).

Pretpostavljen je tijek polaganog propadanja kognitivnih sposobnosti pojedinaca koji kreće s procesom starenja od blažih oblika kognitivnog pogoršanja, preko klinički

pretpostavljene Alzheimerove bolesti i u konačnici kulminira do neuropatološki dokazane Alzheimerove bolesti. Vjerojatan je prolaz svakog pojedinca kroz prijelazne faze između normalnog starenja i klinički pretpostavljene Alzheimerove bolesti, kako je i prikazano na Slici 4. Faza blagog kognitivnog oštećenja obilježena je pogoršanjem pamćenja s minimalnim ili nikakvim gubitkom funkcija. Takvi pojedinci ne zadovoljavaju kriterije za dijagnozu Alzheimerove bolesti, ali zaslužuju da se to stanje otkrije i dalje prati (43).

Implikacije za raspravu o Alzheimerovoj bolesti i blagom oštećenju kognitivnih sposobnosti je znanje o promjenama kognitivnih sposobnosti kroz proces starenja. Karakterizacija tih kognitivnih promjena ostaje područje aktivnog istraživanja, uz još nepostojeće dogovore o prirodi, stupnju oštećenja ili patološkim promjenama koje bi bile karakteristične za tu kliničku sliku. Upravo zbog toga, prepoznavanje prvih promjena u blagom kognitivnom oštećenju pojedinca, i dalje predstavlja problem (44). Meta-analiza koja je istraživala kognitivno oštećenje neposredno prije dijagnoze Alzheimerove bolesti ukazala je na predklinički deficit u memoriji, sveukupnom funkcioniranju pojedinca te u brzini izvođenja i provedbi dnevnih funkcija. Zajedno, ti parametri predstavljali su indicaciju za naknadni razvoj Alzheimerove bolesti (45).

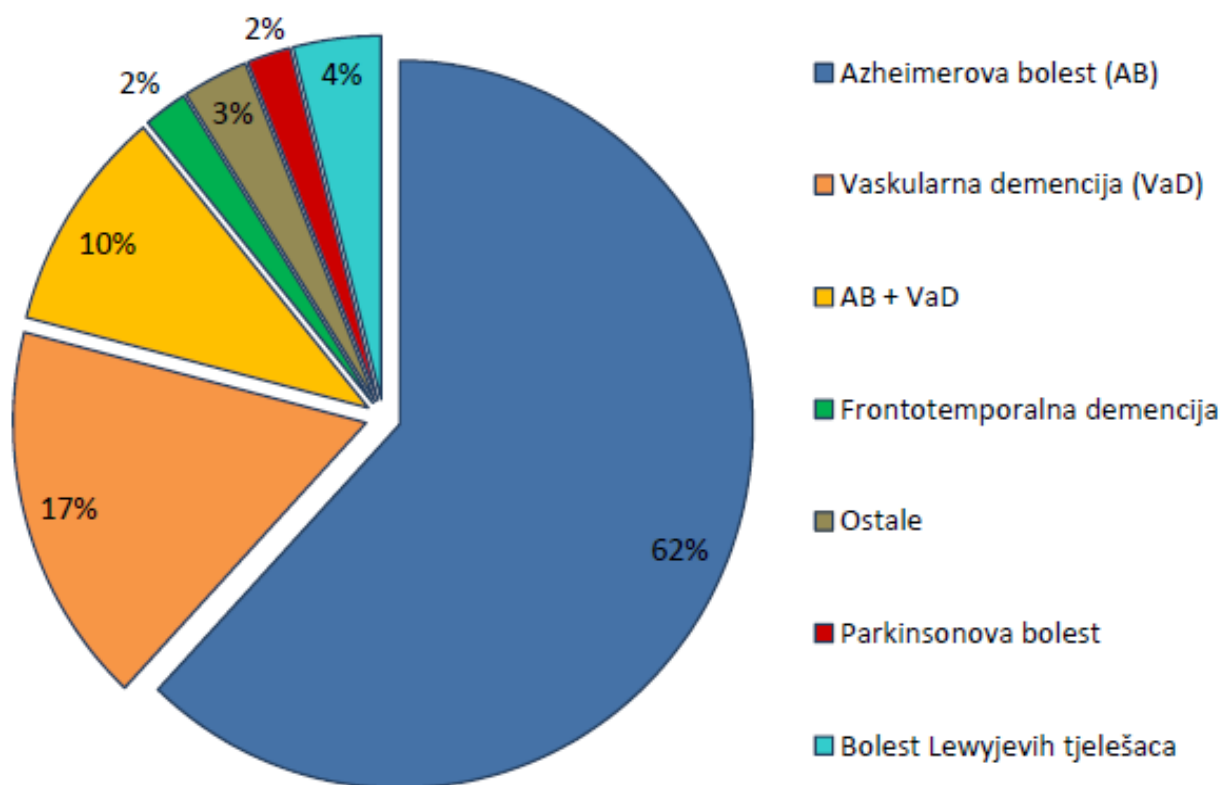


Slika 4. Teorijska progresija oštećenja kognitivnih sposobnosti preko blagog oštećenja i vjerojatne Alzheimerove bolesti do klinički definirane Alzheimerove bolesti u osoba predodređenih za razvoj te bolesti (43).

### 1.2.1. Vrste demencija

Demencija se može kategorizirati prema kliničkim simptomima, neuropatologiji i/ili etiologiji. Najčešće se koristi podjela na: kortikalne, subkortikalne, progresivne, primarne i sekundarne demencije. Na temelju kliničke slike demencije se dijele na kortikalne, koje su u početnim fazama bolesti karakterizirane oštećenjem kratkotrajnog pamćenja ili promjenom u ponašanju i osobnosti, te na subkortikalne u kojima na početku bolesti dolazi do promjene raspoloženja, usporavanja mentalnog procesa, izostanka motivacije i inicijacije, ali su manje izraženi simptomi nedostatka kognitivnih funkcija. Parkinsonova bolest najčešći je oblik subkortikalne demencije, dok Alzheimerova bolest osim kriterija kortikalne demencije, zadovoljava i kriterije primarne i sekundarne demencije (46). U skupinu progresivnih demencija, obilježenu simptomima koji s vremenom postaju sve izraženiji, ubraja se Alzheimerova bolest, vaskularnu demenciju, frontotemporalnu demenciju te bolest Lewyjevih tjelešaca. Kada se govori o podjeli na primarne i sekundarne demencije, referira se na sam uzrok bolesti, tako da su primarne demencije posljedica izravnog oštećenja moždanog tkiva dok su sekundarne demencije posljedica nekih drugih stanja. Najčešći uzroci sekundarne demencije su hipoglikemija, dijabetička ketoacidoza, različite infekcije poput meningitisa i infekcije virusom humane imunodeficijencije, lijekovi kao što su antiepileptici, antihistaminici i triciklički antidepresivi, nedostatak vitamina E i B, tumor mozga te kronična zlorporaba alkohola i/ili droga. Međutim, za razliku od primarnih demencija, sekundarne demencije nisu progresivne i mogu biti reverzibilne (47).

U svrhu lakše kategorizacije, definirane su četiri velike skupine bolesti: Alzheimerova demencija, Parkinsonova skupina (uključujući demenciju Lewyjevih tjelešaca, Parkinsonovu demenciju i Alzheimerovu demenciju s Parkinsonovom bolešću), frontotemporalna skupina (uključujući Pickovu bolest i semantičku demenciju) i vaskularna skupina (uključujući manje i veće krvožilne bolesti). Sve navedene vrste demencije obilježava progresivan gubitak kognitivnih sposobnosti, a po svojoj učestalosti pojavljivanja predvodi demencija Alzheimerovog tipa (50 – 75%), slijedi vaskularna demencija (20%), bolesti Lewyjevih tjelešaca (5%) i frontotemporalna demencija (5%). Manje zastupljene (3%) su sekundarne demencije koje se javljaju kao posljedica bolesti unutar Huntingtonove bolesti, Creutzfeldt-Jakobove bolesti, HIV/AIDS i multiple skleroze (48). Značajno kliničko i patološko preklapanje između ovih procesa ukazuje nam da prilikom ukazivanja njihove učestalosti, govorimo o procjenama (49). Njihova zastupljenost grafički je prikazana na Slici 5.



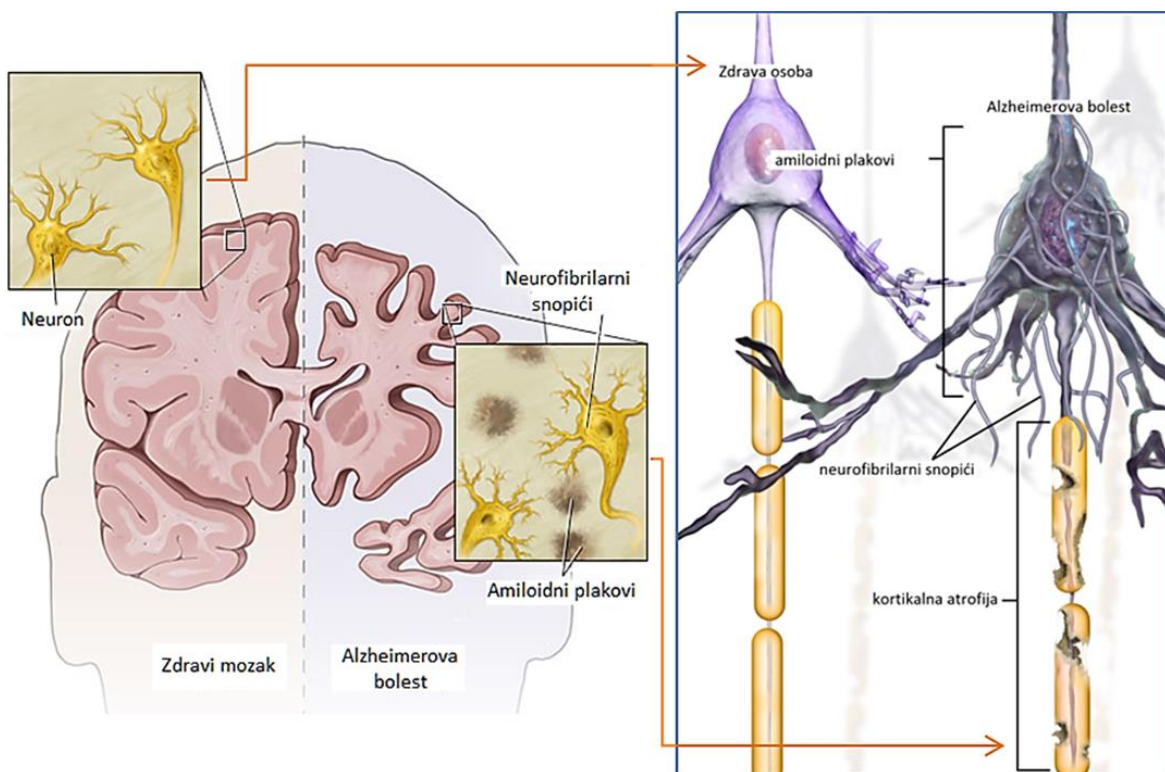
Slika 5. Učestalost pojedinih tipova demencije u svjetskoj populaciji (48).

### 1.2.2. Alzheimerova bolest

Demencija Alzheimerovog tipa najčešći je neurodegenerativni poremećaj obilježen progresivnim gubitkom neurona, posebice kolinergičnih neurona u prednjem dijelu mozga. Klinička manifestacija dijagnoze sastoji se od ireverzibilnog gubitka pamćenja, kognitivne disfunkcije i promjena u ponašanju. Alzheimerova bolest može se pojaviti u bilo kojem desetljeću života odrasle osobe, ali čini najčešći oblik demencije u ljudi starijih od 70 godina (50). Kao posljedica sve dužeg životnog vijeka populacije u razvijenim zemljama (i zbog nedostatka učinkovitog liječenja), očekuje se da će incidencija Alzheimerove bolesti u budućnosti rasti dramatično. Prevalencija Alzheimerove bolesti udvostručuje se svakih pet godina, i veća je kod žena, što je vjerojatno odraz dužeg životnog vijeka ženskog spola (51, 52). Iako je etiologija bolesti uvelike nepoznata, sve veći je broj dokaza koji ukazuju na ključnu ulogu upalnog procesa, imune reakcije i oksidativnog stresa u patogenezi ove bolesti. Osim

toga, ne smije se zanemariti ni utjecaj okolišnih faktora, načina života (prehrana, konzumacija alkohola i cigareta, tjelesna aktivnost, itd.), stresa, depresije, traume glave te prisutnost blagog kognitivnog poremećaja (53). Postoje dva oblika Alzheimerove bolesti, obiteljski koji se javlja u više osoba unutar jedne obitelji, i sporadični koji se javlja u samo jedne osobe bez prethodno zabilježenih slučajeva u obitelji. Osim toga, postoji podjela i na temelju dobi u kojoj su se javili prvi simptomi. Tako se razlikuje bolest s ranim početkom koja nastupa prije 65. godine života i onu s kasnim početkom gdje se prvi simptomi pojavljuju nakon 65. godine. Sporadični oblik ove vrste demencije češći je nakon 65. godine, dok obiteljski, koji je vrlo rijedak u populaciji i ima izrazitu genetičku podlogu, javlja se prije 65. godine života (54).

Kod Alzheimerove bolesti uočene su velike anatomske promjene u moždanom tkivu. Točnije, dolazi do smanjenja volumena i mase moždane kore, pojave difuznih atrofičnih vijuga u frontalnim i temporalnim režnjevima mozga te do gubitka neurona u kori velikog mozga i subkortikalnim područjima koja su odgovorna za pamćenje i govor. Glavna karakteristika Alzheimerove bolesti je prisutnost nakupina amiloidnih plakova i unutarstaničnih neurofibrilarnih snopića. Usporedba mozga zdrave osobe i osobe oboljele od Alzheimerove bolesti prikazana je na Slici 6. (55).



Slika 6. Prikaz patoloških promjena nastalih zbog Alzheimerove bolesti (55).



Postoji nekoliko hipoteza kojima se pokušava objasniti nastanak ove bolesti, ali ni jedna do sada nije pružila cjelovito objašnjenje. Jedna od njih je i amiloidna hipoteza koja za osnovni uzrok bolesti navodi nakupljanje amiloid- $\beta$  ( $A\beta$ ) i nastanak senilnih plakova u izvanstaničnom prostoru. Ova teorija najviše podupire slučajeve Alzheimerove bolesti koji su posljedica autosomalne dominantne mutacije gena za prekursor proteina amiloid- $\beta$  (APP) (56). Druga, tzv. tau hipoteza, objašnjava da je prisustvo nefosforiliranog oblika tau proteina u normalno diferenciranim stanicama ima važnu ulogu u stabilizaciji mikrotubula i citoskeleta. Međutim, njegovom fosforilacijom, koja je karakteristična za nediferencirane stanice, dolazi do destabilizacije mikrotubula i cjelokupnog skeleta stanice. Hiperfosforilacijom proteina tau nastaju neurofibrilarni snopići koji su glavni okidač za nastanak Alzheimerove bolesti (57). Treba spomenuti i teoriju mitohondrijske disfunkcije koja se razvila iz zapažanja da kod Alzheimerove bolesti dolazi do strukturnih i funkcionalnih promjena mitohondrija. Štoviše, ta patologija nije ograničena samo na moždano tkivo. Osim toga, ova teorija predlaže da se slični mehanizmi nalaze ne samo kod Alzheimerove bolesti, već i kod starenja te da je upravo mitohondrijska disfunkcija uzrok nastanka amiloidnih plakova i fosforilacije proteina tau (58).

### **1.2.3. Vaskularna demencija**

Vaskularna ili multi-infarktna demencija predstavlja drugi najčešći oblik demencije. Tijek bolesti odvija se s naglim intelektualnim propadanjem dijelova mozga ključnih u pamćenju, kogniciji i ponašanju praćeno kraćim razdobljima blagog poboljšanja. Kod oboljelih od ove vrste demencija, promjene kognitivnih sposobnosti događaju se svakodnevno (59). U dijagnozu vaskularne demencije uključeni su višestruki patofiziološki mehanizmi koji se mogu povezati s deficitom u opskrbi moždanog tkiva s krvlju, a uglavnom se radi o pojedincima koji u svojoj povijesti bolesti imaju hipertenziju i jedan ili više moždanih udara. Stupanj demencije ne korelira sa stupnjem aterosklerotskih promjena moždanih krvnih žila, već je proporcionalan stupnju destrukcije moždanog tkiva nastalom kao posljedica brojnih lakunarnih infarkata unutar moždanog tkiva (60). Vaskularna demencija ima sličnu patogenezu, čimbenike rizika i komorbiditete kao i demencija Alzheimerovog tipa, što predstavlja izazov prilikom postavljanja pravilne dijagnoze (61). U pravilu, kod vaskularne demencije simptomi poremećene motorike i percepcije javljaju se vrlo rano i nerijetko kod mlađih osoba (srednje životne dobi), makar je pojavnost učestalija s porastom životne dobi (posebice kod osoba starijih od 70 godina). Nadalje, kognitivna oštećenja vidljiva su kasnije, a sama bolest može nastupiti postupno, makar



se simptomi puno češće pojavljuju vrlo naglo. Liječenje se uglavnom temelji na principima liječenja cerebrovaskularnih bolesti i uključuje antiagregacijska ili antikoagulacijska sredstva, uz obavezno liječenje hipertenzije i drugih čimbenika rizika. Najveću ulogu i dalje ima prevencija i rano otkrivanje simptoma bolesti što podrazumijeva usporiti tijek bolesti, poboljšati kognitivne funkcije i spriječiti nastanak novih infarkta (62).

#### **1.2.4. Frontotemporalna demencija**

Frontotemporalnu demenciju obilježava selektivna i progresivna atrofija frontalnih i/ili temporalnih režnjeva. Simptomi koji se javljaju uz ovu vrstu demencije ovise o anatomske raspodjeli patoloških promjena i razlikuju se tri najčešće varijante bolesti (63). Dominantno frontalnu demenciju obilježava promjena osobnosti i ponašanja te do izražaja dolaze osobine poput impulzivnosti, inertnosti, apatije, gubitka socijalne osjetljivosti, stereotipno ponašanje i nebriga za osobnu higijenu. Upravo te promjene ponašanja i promjene u osobnosti pojedinca, mogu u početku razvoja bolesti uputiti na krivo tumačenje simptoma bolesti i postavljanja netočne dijagnoze depresivnog poremećaja (64). U ranim fazama frontotemporalne demencije bihevioralni simptomi i simptomi vezani uz govor često se javljaju odvojeno, ali kako bolest napreduje doći će do preklapanja ovih simptoma. Najveća razlika od Alzheimerovog tipa demencije očituje se u izostanku simptoma karakterističnih za demenciju, poput memorije i vremenske orijentacije, sve do kasnijih faza bolesti (65). Druga varijanta bolesti je oštećenje nastalo dominantno u lijevom temporalnom režnju koje je obilježeno pojednostavljenim govorom bez prisustva gramatike, poteškoćama prilikom imenovanja i ponavljanja rečenica te nedostatak znanja što neka riječ znači. Ako je patološki proces lokaliziran u desnom frontalnom i temporalnom režnju očituje se kroz nemogućnost prepoznavanja poznatih lica i povezivanja topografskih odnosa (66). Osim toga, frontotemporalna demencija ima i svoju genetičku predispoziciju koja se mikroskopski očituje kroz gubitak neurona u gornjim slojevima moždane kore u obliku spužvaste degranulacije i pojave citoplazmatskih inkluzija, tzv. Pickovih tjelešaca (67). Bolest obično nastupa nakon 40. godine, ali prije 65. i sporo progredira tijekom nekoliko godina (66).

### 1.2.5. Bolest Lewyjevih tjelešaca

Bolesti u kojima se javljaju Lewyjeva tjelešca su raznolike i nepoznatog uzroka, a osim stvaranja Lewyjevih tjelešaca, zajednička su im neuropatološka obilježja. To su bolesti koje imaju određene simptome i Alzheimerove i Parkinsonove bolesti. Lewyjeva tjelešca, koja su glavna karakteristika ove bolesti, zapravo su male citoplazmatske, eozinofilne, ubikvitin-pozitivne nakupine  $\alpha$ -sinukleina u neuronima (68, 69). Težina demencije proporcionalna je gustoći Lewyjevih tjelešaca (70). Danas je klasificirano najmanje 18 različitih oblika bolesti Lewyjevih tjelešaca koji su obilježeni demencijom i različitim stupnjevima parkinsonizma. S patološkog gledišta, postoji nekoliko glavnih razlika među najučestalijim vrstama demencije unutar ove bolesti. Kod demencije koja ima simptome Alzheimerove bolesti prisutni su amiloidni plakovi i neurofibrilarni snopići u parijetalnom, temporalnom i parijetalno-okscipitalnom korteksu, dok prisutnost Lewyjevih tjelešaca u subkortikalnim područjima mozga upućuje na demenciju sa simptomima Parkinsonove bolesti. Osim karakterističnih Lewyjevih tjelešaca, prisustvo amiloidnih plakova u subkortikalnim i kortikalnim (frontotemporalnim) područjima mozga osobine su bolesti Lewyjevih tjelešaca, gdje je pojava neurofibrilarnih snopića puno rjeđa (71). Još jedan dokaz koji ukazuje na sličnost ove vrste demencije s Alzheimerovom i Parkinsonovom bolešću, nalazi se nedostatku acetilkolina i dopamina, koji je karakterističan za spomenute demencije (72). Razlikovanje Alzheimerove bolesti i bolesti Lewyjevih tjelešaca izrazito je teško čak i uz pomoć neuropsiholoških testiranja i neuroslikovnih tehnika, a ne pomaže ni spoznaja o učestalosti pojavnosti oba stanja istovremeno (73). Prepoznatljivi simptomi uključuju probleme s izvršnim funkcijama i vizualno-prostornim sposobnostima te psihotične simptome od kojih predvode halucinacije koje se javljaju u čak 80% oboljelih. Pojavnost depresije je učestala u ovoj vrsti demencije, kao i poremećaji faze spavanja koja je karakterizirana brzim pokretima očnih jabučica (REM, engl. *Rapid Eye Movement*). O važnosti poremećaja REM faze spavanja, koji je prisutan u oko polovice oboljelih, govori i činjenica da ga neki stručnjaci čak smatraju i dijagnostičkim kriterijem za ovaj oblik demencije (74).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja je pronaći najbolje dostupne dokaze o sigurnosti i učinkovitosti melatonina u liječenju znakova demencije. Na temelju Farmakoterapije utemeljene na dokazima, cilj je pronaći sustavne preglede randomiziranih kontroliranih pokusa (razina dokaza 1a) i pojedinačne kontrolirane pokuse (razina dokaza 1b), kao najpouzdanije izvore.

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

Prije početka pretraživanja literature o upotrebi melatonina u liječenju demencije, na mrežnim stranicama Cochrane knjižnice, pronađen je sustavni pregled „*Melatonin for the treatment of dementia (Review)*“ (75). Pošto je navedeni rad osnova ovog istraživanja, tek nakon njegovog detaljnog proučavanja, pretraživanje je nastavljeno. Taj proces podrazumjeva je ponavljanje svih koraka istraživanja provedenih prilikom pisanja prvobitnog sustavnog pregleda (75). Koristeći podatke izvornog članka o planu pretraživanja (*Appendix 1. Sources searched and search strategies used*) ponovljena je istovjetna pretraga. Ostvaren je pristup sljedećim bazama podataka: Medline (PubMed), PsycINFO, CINAHL, LILAC's, CDCIG SR, mRCT (engl. *metaRegister of Controlled Trials*), IFPMA, UMIN Japan Trial Register, WHO Portal, Australasian Digital Theses, Index to Theses, ISI Web of Knowledge. Pristup Embase bazi podataka nije bio moguć te na umu treba imati mogućnost postojanja relevantnih istraživanja koja nisu uključena u ovaj sustavni pregled zbog ograničenja u pristupu podacima. Glavna razlika od prvobitnog sustavnog pregleda (75), predstavlja vremenski interval koji je postavljen na razdoblje od 2009. godine do danas. Pošto je pristup navedenim bazama podataka ostvaren preko Ovid SP sučelja, tijekom ponavljanja originalne pretrage, nađena je još jednu prepreka. Naime, bazama podataka PsycINFO i CINAHL, pristup se više ne može ostvariti preko spomenutog sučelja, kao što je to u prvobitnom članku učinjeno. Nakon prilagođavanja strategije pretraživanja, podaci su prikupljeni i iz tih baza podataka.

Osim toga, mrežne stranice Medline (PubMed), CENTRAL i DARE ponovno su pretražene upotrebom ključnih riječi „*melatonin*“ i „*dementia*“. Osim već spomenutog vremenskog intervala, u toj pretrazi ograničenje su predstavljali kriteriji uključenja i isključenja. Pretraga PubMed-a dodatno je sužena koristeći filter „*Clinical Trial*“ nakon kojega je slijedila eliminacija svih naočigled neodgovarajućih publikacija, poput studije koja je proučavala primjenu melatonina u osoba oboljelih od Parkinsonove bolesti, ali bez vidljivih znakova demencije. Pročitani su sažeci preostalih članaka te su odbačeni svi koji nisu bili RCT (randomizirani kontrolirani pokus), u kojima melatonin nije primjenjen oralno te u kojima je primarna mjera ishoda bila praćenje utjecaja melatonina na poremećaje spavanja. Preostali radovi detaljnije su proučeni te na temelju kriterija uključenja Cochrane sustavnog pregleda (75) odlučeno je jesu li prikladni za ovo istraživanje. Osim toga, navedena baza podataka pretražna je koristeći filter „*Systematic Reviews*“ pomoću kojega su prikupljeni podaci iz sustavnih pregleda.

Pristup Cochrane bazi podataka ostvaren je preko specijaliziranog registra za demenciju i kognitivno poboljšanje (*Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group - CDCIG Specialized Register (SR)*). Danas se tom registru pristupa preko ALOIS baze podataka koja sadržava bibliografske i ostale podatke o kontroliranim randomiziranim pokusima koji se trenutno provode, koji su završeni ili se tek planiraju na području prevencije i liječenja demencije te kognitivnog poboljšanja. Osim toga, CDCIG SR dio je CENTRAL baze podataka, ali je specijaliziran za područje demencije i kognitivnog oštećenja. Za razliku od baze CENTRAL, on sadržava suvremenije i opširnije informacije, poput studija, RCT-ova i pregleda koji se tek provode. Specijalizirani registar, osim pristupa Cochrane knjižnici, ujedno sadržava i podatke iz svih većih zdravstvenih baza podataka kao što su CINAHL i LILACS. U ovome slučaju, pretraga nije uključivala korištenje identičnih riječi, već je vremenski okvir promjenjen u 2009. i 2015. godinu.

S ciljem prikupljanja što više podataka, izvršeno je još jedno pretraživanje Cochrane knjižnice upotrebom ključnih riječi „*dementia*“ i „*melatonin*“. Rezultati iz baze CENTRAL (baza Cochrane knjižnice koja indeksira kliničke pokuse) dobiveni su korištenjem filtera „*Trials*“, dok su rezultati iz baze DARE (engl. *Database of Reviews of Effect*) dobiveni upotrebom filtera „*Other Reviews*“. Podaci iz baze DARE predstavljaju ostale sustavne preglede na traženu temu.

Nakon završetka pretrage, upotrebom R-AMSTAR obrasca (76), učinjena je procjena kvalitete Cochrane sustavnog pregleda (75) kao i ostalih pronađenih sustavnih pregleda.

### **3.1. Kriterij korišteni za prihvaćanje studija za Cochrane sustavni pregled (75)**

#### **Vrste studija**

Sustavni pregled obuhvatio je sve relevantne, randomizirane kontrolirane pokuse, bili oni objavljeni ili ne. U njima su pojedinci, ustanove ili mjesto provođenja pokusa nasumično odabrani. Odabir sudionika i raspodjela liječenja bili su skriveni, a procjena ishoda slijepa. Trajanje liječenja moralo je biti duže od jednoga dana, dok jezik na kojemu su studije izvorno provedene nije bio ograničavajući faktor (75).

### **Vrsta sudionika**

Studije uključene u sustavni pregled, obuhvaćaju osobe s demencijom bilo koje težine ili vrste demencije. Dijagnoza demencije se temeljila na prihvaćenim kriterijima poput ICD, DSM i NINCDSADRDA (engl. *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*) (77). Treba naglasiti da je jedna od studija (78) uključivala mali broj ispitanika koji nisu imali dijagnozu demencije.

### **Vrsta intervencije**

Uključena istraživanja procjenjivala su učinke melatonina primijenjenog oralnim putem, u bilo kojoj dozi, u usporedbi s placeboom ili izostankom liječenja kroz minimalni period od jednog dana i s naknadnim praćenjem bolesnika kroz minimalni vremenski period od 24 sata (75).

### **Mjere ishoda**

Relevantni ishodi bili su kognicija, raspoloženje, ponašanje i izvršavanje dnevnih aktivnosti. Svako istraživanje s prihvatljivim (npr. objektivnim, reproducibilnim) mjerama navedenih ishoda, bilo je uključeno. Spavanje nije navedeno kao jedna od mjera ishoda jer je obuhvaćeno u sustavnom pregledu „*Pharmacotherapies for sleep disorders in Alzheimer's disease*“.

Sekundarni ishodi kao što su kvaliteta života, opterećenje njegovatelja, morbiditet i duljina vremena protekla prije smještanja bolesnika u dom nisu bili analizirani jer ti ishodi nisu istraženi u relevantnim studijama. Podaci o nuspojavama prikupljeni su u studijama (78) i (79), ali provođenje metaanalize za taj ishod nije bilo moguće jer su podaci prikupljeni mjerenjem različitih parametara. Iz tog razloga procjena za svaku od tih dviju studija napravljena je pojedinačno, koristeći podatke koje su prikupili tijekom istraživanja.

## **3.2. Metode pretraživanja u svrhu identifikacije studija**

### **Elektroničko pretraživanje**

Specijalizirani registar *Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group* pretražen je 29. lipnja 2009. Traženi pojmovi bili su: MELATONIN i N-ACETYL-5-METHOXYTRYPTAMINE. Specijalizirani registar *Cochrane Dementia and Cognitive*



*Improvement Group* održava koordinator za pretraživanje istraživanja i sadrži istraživanja pronađena temeljem:

1. Mjesečnih pretraga brojnih velikih zdravstvenih baza podataka: MEDLINE, CINAHL, PsycINFO i LILACS.
2. Mjesečnih pretraga brojnih registara istraživanja: meta Register of Controlled Trials; IFPMA; Umin Japan Trial Register; WHO portal (koji pokriva ClinicalTrials.gov; ISRCTN; Chinese Clinical trials Register; German Clinical trials register; Iranian Registry of Clinical trials i the Netherlands National Trials Register, plus ostali).
3. Kvartalnih pretraga baze CENTRAL.
4. Mjesečnih pretraga brojnih izvora sive literature: ISI Web of knowledge Conference Proceedings; Australasian Digital Theses.

Koordinator istraživanja sustavnog pregleda također je proveo dodatne pretrage u svim navedenim izvorima da bi pokrio vrijeme proteklo od zadnjeg istraživanja i na taj način osigurao što novije podatke (75).

### **Pretraživanje drugih izvora**

Lista referenci preuzetih članaka (posebice pregleda literature) pregledana je naknadno s namjerom nadopune s novijim saznanjima.

## **3.3. Prikupljanje podataka i analiza**

### **Izbor istraživanja**

Naslovi i sažeci obuhvaćeni u pretrazi pregledani su od strane tri autora sustavnog pregleda i naočigled nevažni članci su odbačeni. Članci su preuzeti ako je postojala mogućnost uključenja relevantnog kontroliranog pokusa. Dva autora neovisno su procijenila preuzete članke za uključnje u sustavni pregled prema već navedenim kriterijima. Neslaganja su bila riješena razgovorom ili ako je bilo potrebe, zatražena je odluka trećeg autora (75).

### **Procjena metodologije i kvalitete**

Dizajn studije i rizik pristranosti procijenjeni su od strane dva recenzenta na temelju Cochrane priručnika (engl. *The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*) verzija 5.0.1. (80). Odgovarajuća randomizacija i slijepa procjena ishoda predstavljale su rizik zbog kriterija pristranosti. Osim toga, u analizama osjetljivosti ispitano je i jesu li pojedinci i lokacija studije nasumično odabrani, jesu li sudionici doista bili neupoznati s rapodjelom

liječenja i je li odustanak od terapije smatran dovoljno ozbiljnim da bi predstavljao potencijalni izvor pristranosti. Prikriivanje raspodjele liječenja unutar ispitanika ocijenjeno je koristeći tri kategorije:

Kategorija A (odgovarajuća) ako je u znanstvenom radu ili dodatnom objašnjenju od strane originalnog autora raspodjela ispitanika u skupine opisana kao: (i) neka vrsta centralizirane randomizirane sheme, npr. shema randomizacije je kontrolirana od strane farmaceuta; (ii) broj kodiranih spremnika, npr. u farmaceutskom istraživanju u kojemu su korištene kapsule iz identičnih kodiranih spremnika kod svih sudionika; (iii) kodirani računalni sustav, uz uvjet da je raspodjela u zaključanoj, nečitljivoj datoteci kojoj se može pristupiti tek nakon unosa karakteristika jednog od sudionika; ili (iv) ako su korištene omotnice, u izvješću bi trebalo biti naznačeno da se radi o pravilno numeriranim, zapečaćenim, neprozirnim omotnicama; (v) ostale kombinacije opisanih elemenata procesa pod uvjetom da osiguravaju prikladno prikriivanje razvrstavanja ispitanika.

Kategorija B (srednja) gdje izvješće ili dodatno pojašnjenje od izvornog autora opisuje raspodjelu terapija: (i) upotrebom „popisa“ ili „tablice“; (ii) upotrebom „omotnica“ ili „zapečaćenih omotnica“; (iii) tvrdeći da je studija „randomizirana“ bez daljnjih objašnjenja.

Kategorija C (nedovoljan) gdje izvješće ili dodatno razjašnjenje od izvornog autora opisuje raspodjelu tretmana kao: (i) izmjenjivanje; (ii) pozivanje prema broju slučaja, datumu rođenja, danu u tjednu ili neki drugi sličan pristup; (iii) svaki postupak raspodjele koji je bio transparentan prije određivanja, poput otvorenog popisa slučajnih brojeva ili grupa.

Da bi istraživanje bilo uključeno u ovaj sustavni pregled, moralo je zadovoljiti uvjete A ili B kategorije. Istraživanja koja su svrstana u grupu C nisu bila razmatrana. (75)

### **Izdvajanje podataka**

Podaci su izdvojeni iz objavljenih znanstvenih radova ili ako je to bilo potrebno, zatraženi su izravno od dopisnih autora. Sumarna statistika tražena je za svako istraživanje i svaki ishod. Za kontinuirane podatke izračunata je srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti, standardna devijacija srednje promjene, i broj ispitanika za svaku skupinu u svakom istraživanju. Osnovna procjena definirana je kao zadnja moguća procjena prije randomizacije, ali ne više od dva mjeseca ranije. U studijama koje su dizajnirane kao unakrsne (engl. *cross-over*) studije, samo podaci iz prve faze liječenja nakon randomizacije su ispunjavali uvjete za uključenje (75).

## Analiza podataka

Kontinuirani podaci zabilježeni su u svim istraživanjima te su analizirani kao kontinuirani ishodi koji su proizašli iz normalne distribucije. Sumarna statistika (veličina uzorka, srednja vrijednost i standardna devijacija) bila je neophodna za svaku ljestvicu ocijenjivanja, u bilo kojem trenutku procijene i za svaku skupinu u svakom istraživanju, s namjerom uočavanja promjena od početne vrijednosti. Ako promjena od početne standardne devijacije nije uočena, koristio bi se samo krajnji rezultat (75).

Meta-analiza zahtijeva kombinaciju podataka iz svih istraživanja. Kao metoda analize korišten je model inverzne varijance. On nam govori da je način na koji pridajemo težinu studijama unutar meta-analize obrnuto razmjerni varijanci. Dakle, veća važnost se daje rezultatima s manjom standardnom devijacijom. Kada su prikupljena istraživanja koristila istu ljestvicu ili test za procjenu ishoda, razlika u liječenju za bilo koji ishod bila je ponderirana srednja vrijednost (eng. *weighted mean difference, WMD*). U slučajevima kada su podaci prikupljeni upotrebom različitih ljestvica i testova korištena je standardizirana srednja vrijednost (eng. *standardised mean difference, SMD*) koja predstavlja apsolutnu srednju vrijednost podijeljenu sa standardnom devijacijom. Međutim, meta-analiza nije korištena s namjerom kombiniranja rezultata proizašlih iz različitih mjernih ljestvica (80).

Zbog nedovoljnih podataka, analize narednih podskupina nisu provedene:

- Bolesti:
  - Alzheimerova bolest
  - Vaskularna demencija
  - Miješana Alzheimerova demencija i vaskularna demencija
  - Neodređena vrsta demencije
  - Kognitivno oštećenje
- Trajanje liječenja:
  - < 12 tjedana
  - $\geq$  12 tjedana
- Težina demencije na početku:
  - Blaga (MMSE > 17 ili slično)
  - Umjerena (MMSE od 10 do 17 ili slično)
  - Teška (MMSE < 10 ili slično) (75)

Nasumičan odabir (zdravstvenih) ustanova ili mjesta izvođenja istraživanja nad liječenom skupinom proveden je jedino u jednoj studiji (78). Stoga je analiza osjetljivosti provedena na način da su podaci o kogniciji, koji su prikupljeni u 6 tjedana mjerenja u navedenoj studiji, uklonjeni iz skupne procjene o studijama navedenim u Popisu literature pod (81, 82, 78).

Analiza osjetljivosti nije provedena za proces zasljepljenja, odustajanje sudionika niti za pritužbe o nedostatku dihotomnih podataka jer su tri studije uključene u meta-analizu bile dvostruko slijepe studije. Osim toga, odustajanje sudionika nije označeno kao dovoljno ozbiljno da bi predstavljao potencijalni izvor pristranosti (75).

### **3.4. Procjena kvalitete sustavnih pregleda**

Sustavni pregled vrsta je istraživanja koja predstavlja osnovni alat medicine utemeljene na dokazima. Cochrane sustavni pregledi smatraju se najkvalitetnijim sustavnim pregledima jer se rade po propisanoj metodologiji koja uključuje jasno i ciljano postavljeno kliničko pitanje na koje se pokušava odgovoriti kroz opsežno i nepristrano pretraživanje literature. Kako bi se stvarni klinički problem pretvorio u pitanje, odnosno u oblik koji omogućava pretragu literature, stvorena je model PICO. Naziv PICO je akronim koji je nastao od četiri riječi: *Patient*, *Intervention*, *Comparison* i *Outcome*, a u suštini predstavlja shemu po kojoj se slažu ključne riječi za pretragu baza podataka (83).

Osnovna karakteristika sustavnog pregleda, osim objedinjenja svih poznatih informacija o određenoj temi, jest i pružanje u potpunosti nepristranog zaključka. Potaknuti problemima u određivanju pristranosti, osmišljen je poseban mjerni alat pod nazivom AMSTAR (engl. *a measurement tool for the assessment of multiple systematic reviews*). On se sastoji od jedanaest točaka koje za cilj imaju procjenu kvalitete sustavnog pregleda na temelju točnosti, sažetosti, opsežnosti i razumljivosti prezentiranih informacija (84). Iako na taj način dolazi do smanjenja grešaka i pristranosti, javlja se rizik prilikom kvalitativne i empirijske procjene. Upravo zbog toga, AMSTAR koji je danas uvelike prihvaćen i korišten zbog svoje jednostavnosti, je revidiran. Njegov sadržaj ostao je jednak te se kriteriji za procjenu sustavnog pregleda nisu mijenjali. Dodavanjem kvantitativne mjere ovom obrascu, nastao je R-AMSTAR. Na taj način, svakoj od 11 domena originalnog mjernog instrumenta, pridodani su bodovi u rasponu od 1 do 4. Maksimalan broj bodova od 44, ukazuje na potpuno zadovoljavanje svih traženih kriterija, dok minimalnih 11 bodova pokazuje da niti jedan kriterij nije zadovoljen (76).

## REVIDIRANI AMSTAR (R-AMSTAR) (76)

### 1. Jesu li autori definirali protokol prije („a priori“) početka provedbe istraživanja?

Ako zadovoljava 3 kriterija → 4

Ako zadovoljava 2 kriterija → 3

Ako zadovoljava 1 kriterij → 2

Ako zadovoljava 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) „a priori“ dizajn je spomenut.
(B) Navedeni su kriteriji uključenja.
(C) Istraživačko pitanje je navedeno prema PICO/PIPO modelu (engl. <i>population, intervention, comparison/prediction, outcome</i> ).

### 2. Jesu li dva autora neovisno birali studije i vadili podatke?

Ako zadovoljava 3 kriterija → 4

Ako zadovoljava 2 kriterija → 3

Ako zadovoljava 1 kriterij → 2

Ako zadovoljava 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) Trebalo bi u radu biti spomenuto, izravno ili posredno, da su <u>najmanje dvije</u> nezavisne osobe vadile podatke.
(B) U radu je opisano kako je postignut konsenzus (suglasje) ako se dva autora nisu slagala u procjeni.
(C) Neslaganje među autorima koji su birali studije ili vadili podatke je prikladno riješeno, izravno ili posredno

### 3. Je li provedena opsežna pretraga literature?

Ako zadovoljava 4 ili 5 kriterija → 4

Ako zadovoljava 3 kriterija → 3

Ako zadovoljava 2 kriterija → 2

Ako zadovoljava 1 ili 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) Trebala bi biti pretražena barem dva elektronička izvora.
(B) U radu moraju biti navedene godine za koje je napravljeno pretraživanje i pretražene baze podataka (primjerice, CENTRAL, EMBASE i MEDLINE).
(C) Ključne riječi i/ili MeSH termini trebaju biti navedeni i gdje je moguće treba navesti strategiju pretraživanja tako da se može pratiti proces filtriranja uključenih članaka.
(D) Kao dodatak elektroničkim bazama podataka (PubMed, EMBASE, MEDLINE), svaka pretraga bi trebala biti nadopunjena konzultiranjem Current Contents, pregleda literature, knjiga, specijaliziranih registara ili eksperata u određenom području istraživanja, i pregledavanjem referencija u pronađenim studijama.
(E) Časopisi su ručno pretraženi (primjerice, definiranje značajnih časopisa u nekom području i provođenje ručne pretrage (stranica po stranica), pretraga njihova cjelokupnog sadržaja tražeći potencijalno prihvatljive studije).

### 4. Je li status publikacije (npr. „siva literatura“) korišten kao kriterij uključenja?

(„Siva literatura“ je literatura proizvedena na svim razinama uprave, akademske zajednice, poduzeća i industrije u tiskanom ili elektroničkom obliku, ali bez kontrole komercijalnih izdavača. Primjeri mogu biti, ali nisu ograničeni na disertacije i zbornike sa znanstvenih sastanaka.)

Ako zadovoljava 3 kriterija → 4

Ako zadovoljava 2 kriterija → 3

Ako zadovoljava 1 kriterij → 2

Ako zadovoljava 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) Autori bi trebali navesti da su pretražili radove bez obzira na vrstu publikacije.
(B) Autori bi trebali navesti jesu li ili nisu isključili bilo kakva izvješća (iz sustavnog pregleda) temeljem njihova publikacijskog statusa, jezika i slično.
(C) Radovi koji nisu na engleskom jeziku su prevedeni ili su osobe koje su ih pročitale dovoljno obrazovane za taj strani jezik.
(D) Nisu navedena ograničenja u smislu jezika na kojem je rad objavljen ili priznavanja i članaka koji nisu na engleskom jeziku.

##### 5. Je li naveden popis studija (uključenih i isključenih)?

Ako zadovoljava 4 kriterija → 4

Ako zadovoljava 3 kriterija → 3

Ako zadovoljava 2 kriterija → 2

Ako zadovoljava 1 ili 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) U radu treba biti tablica/lista/ ili broj <b>uključenih</b> studija; samo popis referencija nije dovoljan.
(B) U redu je ako se tablica/lista/ili broj <b>isključenih</b> studija nalazi bilo u članku bilo u dodatnom izvoru (primjerice, na mrežnim stranicama). (Isključene studije se odnose na one studije koje su ozbiljno razmatrane na temelju naslova i/ili sažetka, ali isključene nakon čitanja cijelog teksta).

(C) Autor je zadovoljavajuće/dovoljno obrazložio <b>razlog za isključenje</b> ozbiljno razmatranih studija.
(D) Osoba koja čita članke može <b>ući u trag</b> uključenim i isključenim studijama bilo gdje u bibliografiji članka, referencama ili dodatnim izvorima.

## 6. Jesu li navedena obilježja uključenih studija?

Ako zadovoljava 3 kriterija → 4

Ako zadovoljava 2 kriterija → 3

Ako zadovoljava 1 kriterij → 2

Ako zadovoljava 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) U skupnom obliku kao što je tablica, trebali bi biti navedeni podatci iz izvornih studija o sudionicima, intervencijama <b>i</b> ishodima.
(B) Navesti raspone <b>relevantnih</b> obilježja iz analiziranih studija (primjerice, trebali bi biti navedeni dob, rasa, spol, važni socioekonomski podatci, status bolesti, trajanje, težina ili druge bolesti.)
(C) Navedene informacije izgledaju potpune i precizne (ovo se može smatrati subjektivnom procjenom. Tijekom čitanja rada, ima li što upitno vezano za obilježja uključenih studija? Ako da, navesti potrebne informacije i obrazloženje).

## 7. Je znanstvena kvaliteta uključenih studija procijenjena i dokumentirana?

Ako zadovoljava 4 kriterija → 4

Ako zadovoljava 3 kriterija → 3

Ako zadovoljava 2 kriterija → 2

Ako zadovoljava 1 ili 0 kriterija → 1



Kriteriji:

(A) Trebala bi biti navedena „a priori“ metoda procjene (primjerice, za studije o djelotvornosti, jesu li autori odlučili uključiti samo randomizirane, dvostruko-slijepo, placebo kontrolirane studije, ili one koje su opisale prikrivanje razvrstavanja ispitanika kao kriterij uključenja); za druge vrste studija alternativne stavke će biti relevantne.
(B) Čini se da je znanstvena kvaliteta uključenih studija smisljena.
(C) Rasprava/priznavanje/svijest o razini dokaza.
(D) Kvaliteta dokaza bi trebala biti rangirana temeljem definiranih instrumenata. (Definirani instrument je ljestvica koja rangira razinu dokaza, npr. GRADE [Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.]

**8. Je li znanstvena kvaliteta uključenih studija prikladno korištena pri formiranju zaključka?**

Ako zadovoljava 4 kriterija → 4

Ako zadovoljava 3 kriterija → 3

Ako zadovoljava 2 kriterija → 2

Ako zadovoljava 1 ili 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) Rezultati provjere metodološke strogosti i znanstvene kvalitete bi trebali biti razmotreni u analizi i zaključku sustavnog pregleda.
(B) Rezultati provjere metodološke strogosti i znanstvene kvalitete su <b>eksplicitno navedeni</b> u formuliranju preporuka.
(C) Postoje zaključci koji su integrirani/vode prema konsenzusnoj kliničkoj tvrdnji.
(D) Ova konsezusna klinička tvrdnja vodi prema reviziji ili potvrdi praktičnih kliničkih smjernica.

### 9. Jesu li metode korištene za kombiniranje rezultata studija prikladne?

Ako zadovoljava 4 kriterija → 4

Ako zadovoljava 3 kriterija → 3

Ako zadovoljava 2 kriterija → 2

Ako zadovoljava 1 ili 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) Navođenje kriterija koji su korišteni za procjenu jesu li analizirane studije dovoljno slične da se skupno analiziraju (spoje u jednu analizu)?
(B) Za spojene rezultate, treba se napraviti test koji osigurava da su se studije mogle kombinirati, da se ocijeni njihova homogenost (hi-kvadrat test za homogenost, $I^2$ ).
(C) Postoji li informacija o heterogenosti studija ili ta informacija nedostaje?
(D) Ako postoji heterogenost, trebao bi se koristiti „random effects“ model meta-analize i/ili bi se trebao uzeti u obzir razlog (klinička prikladnost) zašto su studije kombinirane (je li razumno kombinirati te studije?), ili je to izričito navedeno.
(E) Ako postoji homogenost, treba navesti razlog ili statistički test.

### 10. Je li ocijenjena mogućnost pristranosti u objavljivanju (engl. publication bias), odnosno jesu li uključene studije dale pretežno pozitivne rezultate (tzv „file drawer“ učinak – znači da autori studija koje daju negativne rezultate „gurnu u ladicu“ i ne objave ih)?

Ako zadovoljava 3 kriterija → 4

Ako zadovoljava 2 kriterija → 3

Ako zadovoljava 1 kriterij → 2

Ako zadovoljava 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) Autori spominju mogućnost pristranosti u objavljivanju ili učinka „ladice“.
(B) Procjena pristranosti u objavljivanju trebala bi uključivati grafički prikaz (npr. <i>funnel plot</i> i druge dostupne testove).
(C) Korišteni su odgovarajući statistički testovi za procjenu pristranosti u objavljivanju (npr. <i>Egger regression test</i> ).

### 11. Je li naveden sukob interesa?

Ako zadovoljava 3 kriterija →4

Ako zadovoljava 2 kriterija →3

Ako zadovoljava 1 kriterij →2

Ako zadovoljava 0 kriterija →1

Kriteriji:

(A) Naveden je izvor potpore.
(B) Nema sukoba interesa. Ovo je subjektivno i može zahtijevati zaključivanje iz drugih informacija ili traženje odgovarajućih informacija.
(C) Ispitano je postoji li sukob interesa u uključenim <b>primarnim</b> studijama.

#### **4. REZULTATI**

#### 4.1. Rezultati Cochrane sustavnog pregleda (75)

##### Karakteristike studija uključenih u sustavni pregled:

##### Asayama 2003 (81)

Metode	Randomizirani kontrolirani, dvostruko slijepi pokus Trajanje 4 tjedna
Sudionici	3 muškarca 17 žena Srednja dob: 79.2 (SD: 6.4) Placebo grupa; n=9 [srednja dob: 79.4 (SD: 5.3); 2 muškarca, 7 žena]. Grupa tretirana melatoninom: n=11 [srednja dob: 78.9 (SD: 7.3); 1 muškarac, 10 žena] Svi dijagnosticirani s Alzheimerovom bolesti. Okruženje: gerijatrijski odjel bolnice od 2000.-2002. godine Dijagnoza AD putem CT-a ili MRI mozga i EEG i DSM-1V i NINCSD-ARDRA. U početnoj točki mjerenja, MMSE je umjeren za obje grupe.
Intervencije	1. Melatonin 3 mg primjenjeno u 20:30 sati 2. Placebo
Ishodi	Kognitivne i nekognitivne promjene u CDR, MMSE, ADAS-cognitive i non-cognitive (bihevioralni i afektivni rezultati). Ishodi mjereni nakon 4 tjedna.
Metodološka kvaliteta: Zbunjujući faktor i opis suradljivosti	Randomizirana skrivena raspodjela. Medikacijska terapija je stabilizirana, uvjeti postavljeni samo za jednu studiju, nitko od sudionika nema tešku psihičku bolest ili poremećaj koji bi mogao izazvati smetnje u spavanju, osim Alzheimerove bolesti. Prema podacima dobivenima u MMSE testiranju, razina kognitivnog oštećenja za placebo i za tretiranu grupu, u početku studije nalazila se u rangu umjerenog oštećenja. Obuka je pružena svima koji su provodili intervenciju i prikupljali podatke.

	100% suradljivost s provođenjem MMSE, ADAS-cog i ADAS non-cog testiranja.	
Zabilješke	PI: Dr. Kentaro Asayama, Department of Neuropsychiatry, Nippon Medical School. Email: asayama@nms.ac.jp	
<b>Rizik pristranosti</b>		
<b>Stavka</b>	<b>Autorova procjena</b>	<b>Opis</b>
Odgovarajuća raspodjela ishoda?	Da	A- Odgovarajuće; Placebo i melatonin su obilježeni putem nasumične raspodjele brojeva.
Prikrivanje raspodjele?	Da	A- Odgovarajuće; ključne šifre za dvostruko slijepu raspodjelu nisu bile otvorene sve do nakon završetka analize podataka.
Zaslijepljenje? Svi ishodi	Da	A- Odgovarajuće; osobe koje su administrirale melatonin i procijenjivale ishode su bili zaslijepljeni o raspodjeli između kontrolne i intervencijske skupine.
Prikaz nepotpunog ishoda prikupljenih podataka? Svi ishodi	Da	A- Odgovarajuće; 100% suradljivost s protokolom studije.
Oslobođeno od selektivnog prijavljivanja?	Da	A- Odgovarajuće; nula posto osipanja. Protokol studije je dostupan i svi ishodi studije koji su unaprijed određeni su unaprijed i prijavljeni.
Oslobođeni ostalih pristranosti?	Da	A- Odgovarajuće; potencijalni zbunjujući faktori su navedeni u kriterijima isključivanja.

**Gehrman 2009 (85)**

Metode	Randomizirani kontrolirani, dvostruko slijepi pokus.	
Sudionici	41 sudionik [srednja dob od 82.9 (SD 7.0), 68.3% žene] koji su proveli u prosjeku 18.9 mjeseci u domu za dugotrajnu njegu. Srednja vrijednost obrazovanja je 14.2 godine, a SD iznosi 2.5 godina. Svima je dijagnosticirana Alzheimerova demencija upotrebom dijagnostičkih kriterija iz National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association. MMSE ocjena: teško oštećenje.	
Intervencije	3 dana od početka mjerenja (nema tretmana), 10. dan tretmana (kombinirana doza 8.5 mg trenutno otpuštajućeg melatonina i 1.5 mg produljenog otpuštanja, ili placebo), i 5 dana praćenja učinaka (bez tretmana).	
Ishodi	Kognitivne i ne-kognitivne promjene u MMSE, Agitated Behavior Rating Scale, i Cohen-Mansfield Agitated Inventory provedeni su 10 dana nakon intervencije.	
Zabilješke	Prateći autor: Dr. Sonia Ancoli-Israel Department of Psychiatry, University of California, San Diego. Email: sancoliisrael@ucsd.edu	
<b><i>Rizik pristranosti</i></b>		
<b>Stavka</b>	<b>Autorova procjena</b>	<b>Opis</b>
Odgovarajuća raspodjela ishoda?	Nejasno	Iako autori studiju opisuju kao dvostruko slijepi pokus, do danas još nisu primljene informacije o detaljima izvršavanja raspodjele.
Prikrivanje raspodjele?	Nejasno	Do danas nije poznato na koji način je u ovoj studiji provedena raspodjela prikrivanja.

Zaslijepljenje? Svi ishodi	Da	Odgovarajuće. Oni koji su administrirali melatonin i procjenjivali ishode su bili zaslijepljeni o raspodjeli između kontrolne i intervencijske grupe.
Prikaz nepotpunog ishoda prikupljenih podataka? Svi ishodi	Nejasno	Iako se čini da su svi sudionici završili randomizirani kontrolirani pokus, do danas nije primljena informacija od autora koja bi potvrdila 100%-tni završetak studije.
Oslobođeno od selektivnog prijavljivanja?	Nejasno	Protokol intervencije je dostupan i svi unaprijed određeni ishodi su prijavljeni na unaprijed određen način. Međutim, nije jasno je li 100% sudionika završilo ispitivanje.
Oslobođeni ostalih pristranosti?	Nejasno	Informacije koje se tiču potencijalnih zbunjujućih čimbenika navedenih u kriterijima isključivanja ili koji su kontrolirani tijekom studije, nisu zaprimljene od autora.



**Riemersma-van der Lek 2008 (78)**

Metode	Randomizirani kontrolirani dvostruko slijepi pokus u trajanju od 3.5 godina.
Sudionici	<p>Placebo grupa; n= 45; srednja dob: 85 (SD: 5); 5 muškaraca, 40 žena.</p> <p>Grupa liječena melatoninom: n= 46; srednja dob: 86 (SD: 5) 8 muškaraca, 6 žena.</p> <p>Od 189 sudionika koji su nasumično dodijeljeni u četiri liječene i kontrolne skupine, „120 (63%) zadovoljilo je kriterije NINCDS-ADRDA za vjerojatnu Alzheimerovu bolest, 20 (11%) zadovoljilo je kriterije DSM-IV za vaskularnu demenciju, a 24 (13%) zadovoljilo je kriterije za ostale tipove demencije, uključujući demenciju multiple etiologije (9 slučajeva), demencija frontalnog režnja (3 slučaja), demenciju Lewyjevih tjelešaca (2 slučaja), Parkinsonova bolest (2 slučaja), Wernicke-Korsakoffljev sindrom (1 slučaj), i demenciju koja nije drugačije specificirana (7 slučajeva). Sedamnaest sudionika nije zadovoljilo kriterije za demenciju, ali su ostali u ustanovi koja je pružala skrb zbog drugih medicinskih ili psihosocijalnih razloga. U 8 sudionika, podaci o medicinskoj povijesti su bili nedostadni da bi se utvrdila pouzdana klinička dijagnoza“ (p. 2643).</p> <p>Studija je ukupno obuhvaćala 189 osoba iz doma za starije i nemoćne. Njih 46 činilo je grupu koja je primala samo melatonina, dok je dvostruko placebo grupu (bez melatonina, bez terapije svjetlom) činilo 45 pojedinaca. Sudionici su bili isključeni ako nisu pružili pristanak ili ako su bili na dugoročnoj terapiji nesteroidnim protuupalnim lijekovima, inhibitorima monoaminooksidaze i/ili su imali tešku disfunkciju jetre ili bubrega i afakiju.</p> <p>Okruženje: 12 ustanova koje pružaju brigu i skrb u Nizozemskoj. Da bi se utvrdila klinička dijagnoza za pretpostavljenu Alzheimerovu bolest, korišteni su kriteriji National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke</p>

	<p>(NINCDS) i Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA).</p> <p>U početnoj točki mjerenja, rezultati MMSE su bili umjereni za obje grupe.</p>
Intervencije	Osoblje za njegu bolesnika primjenjivalo je 2.5 mg melatonina ili placebo jednom dnevno, u vrijeme počinka.
Ishodi	Glavni rezultati ishoda procijenjeni su nakon šest tjedana i potom svakih šest mjeseci upotrebom administrativne ili standardizirane ljestvice (kognicija: MMSE; raspoloženje: CSDD, PGCARS pozitivno, PGCARS negativno, PGCMS; ponašanje: MOSES; NPI-Q intenzitet; NPI-Q potresenost; CMAI; ograničenja u funkcioniranju: NI-ADL).
Metodološka kvaliteta: Zbunjujući faktor i opis suradljivosti	<p>Randomizirana skrivena raspodjela za svrstavanje sudionika u skupine. Randomizacija je usklađena tako da prije početka izvođenja pokusa nijedna od varijabli se ne razlikuje signifikantno među grupama (osobine individualca i okoline, upotreba lijekova). Procjena je izvršena na samom početku studije, zatim šest tjedana kasnije, a nakon toga, svakih šest mjeseci. Edukacija je pružena svima koji su provodili intervenciju i vršili testiranja. Kriteriji isključivanja studije su prijavljeni. <i>Post-hoc</i> analiza osjetljivosti pokazala je da dobiveni rezultati nisu bili zbunjujući zbog osipanja.</p> <p>100% suradljivost u grupi koja je primala melatonin prilikom svih testiranja u periodu od šest tjedana.</p> <p>5% osipanja u dvostrukoj placebo grupi nakon šest tjedana zbog smrti, smještaja u domove za brigu ili povlačenja iz studije.</p> <p>Kroz 3.5 godina trajanja studije ukupna stopa osipanja iznosila je:</p> <p>MMSE: 15% osipanja zbog nemogućnosti komunikacije, 1% zbog odsutnosti sudionika za vrijeme posjete u kojoj se vršila procjena.</p>

	<p>CSDD: 2% osipanja zbog odsutnosti sudionika ili njegovatelja u trenutku procjene.</p> <p>PGCARS, MOSES, NPI-Q, CMAI, NI-ADL: 4% osipanja jer skrbnici nisu u mogućnosti pružiti procjenu zbog ograničenja sudionika u komunikaciji ili obzervaciji i 1% zbog nepotpunih podataka.</p>	
Zabilješke	<p>Eus JW Van Someren, PhD Head Dept. Sleep &amp; Cognition, Netherlands Institute for Neuroscience and VU Medical Center  Meibergdreef 1105, BA Amsterdam, The Netherlands  tel: +31 20 5665500  fax:+31 20 6961006  e.van.someren@nin.knaw.nl</p>	
<b>Rizik pristranosti</b>		
<b>Stavka</b>	<b>Autorova procjena</b>	<b>Opis</b>
Odgovarajuća raspodjela ishoda?	Da	A- Odgovarajuće. Randomizirana raspodjela tretmana melatoninom i placebo provedena je korištenjem microsoft excel funkcije slučajnog broja.
Prikrivanje raspodjele?	Da	A- Odgovarajuće. Melatonin je primjenjen u dvostruko slijepom placebo kontroliranom pokusu.
Zaslijepljenje? Svi ishodi	Da	A- Odgovarajuće. Dvostruko slijepi dnevni unos melatonina.
Prikaz nepotpunog ishoda prikupljenih podataka? Svi ishodi	Da	A- Odgovarajuće. 95% suradljivost unutar kontrolne grupe i 100% suradljivost unutar eksperimentalne grupe, nakon šest tjedana. Gubitci

		<p>zbog logističkih ograničenja poput smrti i transfera u jedinice dugoročne njege. Faktor osipanja među grupama je jednak. Nijedan od faktora osipanja nije dosegao prag signifikantnosti u cijelokupnom istraživanju. Post-hoc analizom osjetljivosti utvrđeno je da osipanje ispitanika nije imalo utjecaja na učinke tretmana. 100% sudionika je bilo uključeno u analizu namjere za liječenje („<i>intention to treat</i>“).</p>
Oslobodeno od selektivnog prijavljivanja?	Da	A- Odgovarajuće. Učinci terapije nisu nastali kao rezultat zbunjivanja nekih određenih podataka i bili su isti za sudionike s potpunim i s nepotpunim podacima.
Oslobodeni ostalih pristranosti?	Da	A- Odgovarajuće. Čini se da je studija bez ostalih izvora pristranosti. Protokol studije je dostupan i svi unaprijed određeni ishodi studije su unaprijed prijavljeni. Nisu postojale značajne razlike između liječene i placebo grupe što se tiče individualnih ili okolišnih karakteristika te upotrebe lijekova.

**Serfaty 2002 (86)**

Metode	Randomizirana, kontrolirana dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ukrižena studija u dva perioda (2 tjedna + 2 tjedna).
Sudionici	16 muškaraca 9 žena Srednja dob: 84.2 (SD 7.6) Dijagnosticirani s DSM-1V Klinička dijagnoza: Alzheimerova bolest (18); multiinfarktna demencija (4); pomiješana demancija (3). Njegovatelji: višestruki (2), pojedinac (5). Okruženje: soba u staračkom domu (16), kućno okruženje (5), bolnica (4). Srednja vrijednost MMSE u početku mjerenja = 13.4 (SD 8.5). Demografski opis četiri preostala sudionika nije objavljen. Osim dijagnoze demencije, uvjet uključivanja bila je i tvrdnja njihovog skrbnika da pokazuju najmanje dva incidenta tjedno popraćena uznemirenim ponašanje tijekom noći.
Intervencije	1. Melatonin 6 mg (SR) primjenjen je sudionicima u uobičajeno vrijeme za spavanje 2. Placebo
Ishodi	Kognitivne promjene u MMSE. Ishodi mjereni nakon 2 tjedna.
Metodološka kvaliteta: Zbunjujući faktor i opis suradljivosti	Randomizirana skrivena raspodjela. Medikacijska terapija je stabilizirana, neslužbeni njegovatelji su primili obuku za interveniranje u dva stupnja, obuka je također pružena za provođenje Mini Mental State Examination. Prijavljeni su kriteriji isključivanja studije. 85% suradljivost s primjenom MMSE testiranja.
Zabilješke	PI: Dr.Marc Serfaty, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Royal Free and University College Medical School, London E-mail: mserfaty@rfc.ucl.ac.uk.
<b>Rizik pristranosti</b>	

<b>Stavka</b>	<b>Autorova procjena</b>	<b>Opis</b>
Odgovarajuća raspodjela ishoda?	Da	A- Odgovarajuće. Računalno je generiran numerički sustav da bi se postigla randomizacija raspodjele između liječene i kontrolne skupine.
Prikrivanje raspodjele?	Da	A- Odgovarajuće. Ključne šifre za dodjeljivanje raspodjele u dvostruko slijepom pokusu nisu otvarane sve dok analiza podataka nije bila završena.
Zaslijepljenje? Svi ishodi	Da	A- Odgovarajuće. Osobe koje su vršile primjenu lijeka i osobe koje su procijenjivale ishode, bili su zaslijepljeni za raspodjelu između intervencijske i kontrolne skupine.
Prikaz nepotpunog ishoda prikupljenih podataka? Svi ishodi	Da	A- Odgovarajuće. 85% suradljivosti.
Oslobodeno od selektivnog prijavljivanja?	Da	A- Prijavljena stopa osipanja.
Oslobodeni ostalih pristranosti?	Da	A- Potencijalni zbunjujući faktori su navedeni u kriterijima isključenja.

**Singer 2003 (82)**

Metode	Randomizirana, kontrolirana, dvostruko slijepa studija u trajanju od 7 tjedana.
Sudionici	Ukupno 157 sudionika 88 žena 69 muškaraca Srednja dob: 77.4 (SD 8.9) NINCDS-ADRD dijagnoza Alzheimerove bolesti. Okruženje: starački dom i privatni domovi. Pri početku studije prikupljene su opsežne informacije za sve tri grupe. MMSE je na početku mjerenja bio umjeren za sve grupe. Uključene su osobe s Alzheimerovom bolešću koje su u prosjeku imale manje od sedam sati sna po noći (dokumentirano putem aktigrafa). Uz to, uvjet je bio i da njihov njegovatelj uoči da u tjednu dožive dvije ili više epizoda nemirnog noćnog spavanja, tumaranja, ranog buđenja i dnevnog umora.
Intervencije	1. Melatonin 2.5 mg (SR) ili 10 mg (IR) primijenjen jednom dnevno, jedan sat prije uobičajenog vremena za spavanje 2. Placebo
Ishodi	Kognitivne i ne-kognitivne promjene u MMSE, CDR, ADAS-cognitive, ADAS non-cognitive, NPI behavioral i affective. Ishodi mjereni nakon 7 tjedana.
Metodološka kvaliteta: Zbunjujući faktor i opis suradljivosti	Randomizirana raspodjela sustavom nasumice odabranih blokova (engl. <i>blocked design</i> ).  Na početku testiranja nijedna od potencijalnih kovarijanti nije se značajno razlikovala između grupa (dob, trajanje Alzheimerove bolesti, spol, težina demencije, godine obrazovanja). Edukacija je pružena svima koji su provodili intervenciju i testove procjene u okruženju privatnog doma ili dugoročne njege. Terapija lijekovima je stabilizirana. Prijavljeni su kriteriji isključivanja studije.

	96% suradljivost prilikom primjene MMSE, ASAS-cog, NPI, ADL, NPI.	
Zabilješke	PI: Dr. Clifford Singer, Sleep and Mood Disorders Laboratory, Oregon Health and Science University. E-mail: singer@ohsu.edu	
<b>Rizik pristranosti</b>		
<b>Stavka</b>	<b>Autorova procjena</b>	<b>Opis</b>
Odgovarajuća raspodjela ishoda?	Da	A- Odgovarajuće. Randomizacija i razvoj šifri je učinjeno u Alzheimer's Disease Cooperative Study Unit (ADCS) at the University of California San Diego.
Prikrivanje raspodjele?	Da	A- Odgovarajuće. Ključne šifre za dodjeljivanje raspodjele u dvostruko slijepom pokusu nisu otvarane sve dok analiza podataka nije bila završena.
Zaslijepljenje? Svi ishodi	Da	A- Odgovarajuće. Osobe koje su vršile primjenu lijeka i osobe koje su procijenjivale ishode, bili su zaslijepljeni za raspodjelu između intervencijske i kontrolne skupine.
Prikaz nepotpunog ishoda prikupljenih podataka? Svi ishodi	Da	A- Odgovarajuće. Četiri posto osipanja izjednačeno je između intervencijske i kontrolne skupine.
Oslobođeno od selektivnog prijavljivanja?	Da	A- Odgovarajuće. Stopa osipanja je prijavljena. Protokol studije je dostupan i



		svi unaprijed određeni ishodi su prijavljeni na unaprijed određeni način.
Oslobođeni ostalih pristranosti?	Da	A- Odgovarajuće. Potencijalni zbunjujući faktori su navedeni u kriterijima isključivanja.

#### Karakteristike isključenih studija:

Studija	Razlog isključenje
<b>Baskett 2003</b> (87)	Kriteriji isključenja studije uključivali su kognitivno oštećenje vrednovano s manje od 26 bodova na Mini Mental State Examination. Jedini ishod mjeren u studiji bila je kvaliteta sna.
<b>Bourne 2006</b> (88)	Sudionici nisu imali dijagnosticiranu demenciju ili kognitivno oštećenje.
<b>Dowling 2008</b> (89)	Nemogućnost razdvajanja učinaka kombinirane terapije melatoninom i jakim svjetlom.
<b>Eeles 2003</b> (90)	Nema podataka o završetku studije.
<b>Furio 2007</b> (91)	Studija o kognitivnom oštećenju koja ne uključuje osobe s demencijom (samo rizik od 12% za razvoj demencije).
<b>Haffmans 2001</b> (92)	Nemogućnost razdvajanja učinaka kombinirane terapije melatoninom i jakim svjetlom.

<b>Haworth 2001</b> (93)	U odgovoru dobivenom od autora studije saznajemo da studija nije proveden do kraja zbog nedostatka financijskih sredstava.
<b>Peck 2004</b> (94)	Sudionici nisu imali dijagnosticiranu demenciju ili kognitivno oštećenje.
<b>Riemersma 2004</b> (95)	Nemogućnost razdvajanja učinaka kombinirane terapije melatoninom i jakim svjetlom.
<b>Riemersma-van der Lek 2005</b> (96)	Nemogućnost razdvajanja učinaka kombinirane terapije melatoninom i jakim svjetlom.
<b>Savaskan 2006</b> (97)	Pregled literature. Ovaj članak spominje dva placebo kontrolirana pokusa, međutim oni nisu imenovani u tekstu.
<b>Singer 2005</b> (79)	Kvaliteta sna je bio jedini ishod mjeren u ovoj studiji.
<b>Tozawa 1998</b> (98)	Mjesečarenje i nivo aktivnosti su mjereni istovremeno u studiji.
<b>Valontinin 2005</b> (99)	Posljedice spavanja su bile jedini mjereni ishod u prvom pokusu. Drugi pokus mjerio je kvalitetu sna i nivo aktivnosti kod prilično zdravih odraslih osoba smještenih u domove za brigu.

#### **4.1.1. Opis studija**

Pet kontroliranih, randomiziranih dvostruko slijepih studija zadovoljili su kriterije uključivanja (81, 85, 78, 86, 82). Jedanaest članaka bilo je isključeno: četiri studije mjerile su isključivo ishode spavanja (87, 79, 98, 99), tri nisu uključile osobe s demencijom (88, 91, 94), jedan članak je bio pregled literature (97), a tri studije nisu mogle razdijeliti učinke kombiniranih intervencija terapije svjetlom i melatoninom (89, 92, 96). Tri od pet uključenih studija izostavljene su iz meta-analize psihopatološkog ponašanja jer standardna devijacija mjenjajućeg rezultata nije bila dostupna u svakom trenutku mjerenja u studiji (85, 86), dok završni podaci mjerenja u studiji (96) nisu se mogli kombinirati s rezultatima koji su pribavljeni korištenjem drugačijih mjernih ljestvica (80). Druga faza ukrižene studije (86) također je izostavljena u skladu s kriterijem sustavnog pregleda.

Podaci o kognitivnom ishodu, temeljeni na rezultatima MMSE-a, prikupljeni su iz tri studije (81, 78, 82). Prva studija (81) uključena u meta-analizu, provedena je u Tokiju i Japanu, a u literaturi se pojavila kao članak preveden na engleski jezik. Druga studija provedena je u Sjedinjenim Američkim Državama (82). Od objavljivanja prvog pregleda, podaci iz još jedne dodatne studije su uključeni u meta-analizu (78). Podaci iz te studije uključuju i kontrolu nakon šest tjedana, godine dana i dvije godine, a promatraju učinke intenzivnog svjetla i melatonina na kognitivne i ne-kognitivne simptome demencije. Proučavane skupine, koje su od interesa za ovaj pregled, su grupe kojima je administriran melatonin i dvostruki placebo. Podaci koji se tiču grupa koje su primile terapiju svjetlom i svjetlo plus melatonin, nisu bili uključeni.

Većina sudionika iz pet uključenih studija bili su stanovnici domova za stare i nemoćne, ustanova za zbrinjavanje ili gerijatrijskog odjela u bolnici (81, 85, 78, 86, 79), dok njih pet bilo je zbrinuto u svojim domovima (82). U svim studijama, pristanak je pružio pacijentov skrbnik ili njegovatelj. Kada je to bilo moguće, sudionici su sami dali svoj pristanak (81, 85, 78, 86). Ukupni broj sudionika koji su sudjelovali u pet studija bio je 334, a 323 potpuno je zadovoljilo protokol.

#### **4. 1. 2. Sudionici**

Osnovni uvjet za izbor sudionika u svih pet studija (81, 85, 78, 86, 82) bila je dijagnoza neke vrste demencije. Dvjesto osamdeset i devet sudionika imalo je dijagnozu Alzheimerove bolesti (81) ili NINCDS-ADRDA dijagnozu vjerojatne Alzheimerove bolesti (85, 78, 86, 82), što predstavlja 86% svih sudionika u pet studija. U studiji (86) sudionici su morali zadovoljiti kriterije Američke psihijatrijske udruge (100) za kliničku dijagnozu demencije. Morali su biti

fizički sposobni da završe studiju, što je isključivalo sve pojedince koji su imali ozbiljnije fizičke bolesti ili probleme.

U četiri studije, zahtjev je bio da sudionici imaju nekakve smetnje sa spavanjem (81, 85, 86, 82), ali samo studije (82) i (86) pružile su detaljan opis tih smetnji. U svih pet studija primjenjena je Mini-Mental State Examination (MMSE) ljestvica za utvrđivanje stanja demencije na početku i na kraju studije. U četiri studije (81, 78, 86, 82) srednja vrijednost bodova ostvarenih u MMSE testu prije početka istraživanja bila je u rasponu od 10.3 do 15.3, što su vrijednosti koje se svrstavaju u srednji rang kognitivnog oštećenja (101). U studiji (85) srednja vrijednost MMSE bodova iznosila je 5.8, što odgovara rangu teškog kognitivnog oštećenja.

#### **4.1.3. Intervencije**

Prije intervencije s egzogenim melatoninom, terapija lijekovima sudionika u tri studije bila je stabilizirana (81, 86, 82). U radu Asayama i suradnika (81) beta-blokatori bili su isključeni četiri tjedna prije početka studije, dok su ostali lijekovi neophodni bolesniku bili zadržani, pod uvjetom da nisu utjecali na simptome Alzheimerove bolesti. U radu Serfaty i suradnika (86) sudionici ili nisu uzimali hipnotske lijekove ili su primali istu dozu lijeka u minimalnom periodu od četiri tjedna prije početka istraživanja. Psihotropni lijekovi nisu bili korišteni tijekom studije. Sudionici u studiji Singer i suradnika (82) bili su isključeni ako su u roku od četiri tjedna nakon probirnog posjeta koristili neodobrene lijekove ili lijekove koji su još u fazi istraživanja. Studija autora Riemersma van der Leek i suradnika (78) osmišljena je kao „praktično kliničko ispitivanje“, točnije, kao istraživanje koje je dizajnirano tako da istraži praktične probleme i pozitivne ishode liječenja u bolničkom okruženju. Dakle, nisu učinjena nikakva ograničenja u terapiji tijekom provođenja studije (uvođenje novih, mijenjanje ili uklanjanje već postojećih lijekova). Gehrman i suradnici u svojem radu (85) nisu naveli podatke o lijekovima.

Egzogeni melatonin davan je sudionicima jednom dnevno, neposredno prije njihovog vremena za spavanje (86), jedan sat prije spavanja (82, 78), u 20:30 sati (81) ili u 22 sata (85). Doza je primijenjena od strane istraživača, neslužbenog skrbnika, liječnika ili medicinske sestre s naprednim pripremama. Edukacija je pružena svima koji su izvršavali terapijski postupak. Doze su bile u rasponu od 3 do 10 mg kod trenutnog oslobađanja melatonina (eng. *immediate release* (IR)) te od 1.5 do 6 mg kod sporog oslobađanja melatonina (eng. *slow release* (SR)).

Studija autora Singer i suradnika (82) podijelila je sudionike u tri skupine: kontrolna skupina, skupina koja je primala 2.5 mg (SR) melatonina, i skupina koja je primala 10 mg (IR) melatonina. Terapija s 3 mg melatonina korištena je u radu Asayama i suradnika (81). U studiji Serfaty i suradnika (86) primijenjeno je 6 mg (SR) melatonina, studija Riemersma van der Leek i suradnika (78) koristila je 2.5 mg „srednje brzo“ oslobađajućeg melatonina, dok studija Gehrman i suradnika (85) koristila je 8.5 mg melatonina koji se trenutno oslobađa i 1.5 mg pripravka s vremenskim oslobađanjem.

#### **4.1.4. Ishodi**

Primarni cilj u četiri studije (81, 85, 86, 82) bilo je mjerenje učinka egzogenog melatonina na poremećaje spavanja u sudionika s kognitivnom demencijom ili Alzheimerovom bolesti. Primarni ishodi u sve četiri studije mjereni su objektivno uz korištenje aktigrafa. Sekundarni ishodi uključivali su promjene u kognitivnoj funkciji (81, 85, 86, 82), nekognitivnoj funkciji (81, 85), depresivnim i neuropsihijatrijskim simptomima, i funkcioniranju u aktivnostima svakodnevnog života (82). Dio studije Riemersma van der Leek i suradnika (78) također je orijentiran na učinke melatonina kod progresije kognitivnih simptoma demencije i promjena u psihopatološkom ponašanju uključujući raspoloženje, simptome depresije i ograničenja prilikom izvršavanja svakodnevnih aktivnosti.

Sustavni pregled primarno je fokusiran na procjenu ishoda povezanih s promjenama u kogniciji (spoznaji), raspoloženju, ponašanju i izvršavanju svakodnevnih aktivnosti. Sekundarni ishodi koji su bili od interesa uključuju kvalitetu života, stres skrbnika, morbiditet i vrijeme proteklo prije smještanja bolesnika u dom. Njima nije pridana velika važnost jer nisu bili istraženi u svih pet studija.

Podaci koji se tiču sigurne upotrebe melatonina istraženi su kroz promatranje i prijavljivanje štetnih događaja (eng. *adverse events*) (82) i nuspojava (eng. *adverse effects*) (78). Ta dva parametra nisu mogla biti udružena zbog uporabe različitih mjernih konstrukata. Studija Singer i suradnika (82) definirala je štetan događaj kao „abnormalno ponašanje, bol, pad, umor, gastrointestinalne smetnje, infekcije, respiratorne/plućne simptome, kožne/potkožne i urinarne simptome“ (p.898) s dodatnom zabilješkom o umoru u placebo grupi. Nuspojave definirane u studiji Riemersma van der Leek i suradnika (78) uključuju „vrtoglavicu, pospanost, smetnje s očima, slabost, glavobolju, glad, hiperaktivnost, nemogućnost spavanja, razdražljivost, mučninu, konstipaciju, trnce, bol u trbuhu, znojenje, drhtanje ruku i druge pritužbe“ (p. 2653). Podaci o srednjoj vrijednosti nuspojava opskrbljeni su u studiji (78), iako autori nisu prikazali

broj sudionika u svakom trenutku prikupljanja podataka unutar grupe koja je liječena melatoninom. Stoga, aritmetička sredina broja sudionika u placebo i melatonin grupi (kumulativni broj sudionika kroz 3.5 godina istraživanja podijeljen s brojem točaka u kojima su prikupljeni podaci [n=8]) korištena je za izračunavanje procjene nuspojava u spomenutoj studiji.

Popis svih mjernih ljestvica korištenih u Cochrane sustavnom pregledu (75) te njihov detaljniji opis, nalaze se u Tablici 2.

## TABLICA 2

### Opis korištenih ljestvica za procjenu mentalnog stanja sudionika

Naziv ljestvice	Opis
<b>Mini - Mental State Examination (MMSE)</b> korišteno u svim uključenim studijama.	MMSE: kratak, valjan i pouzdan alat za kognitivnu procjenu koji može ocijeniti ozbiljnost demencije i kronološke promjene u funkcioniranju. Sastoji se od jedanaest zadataka unutar kojih se ispituju kategorije poput orijentacije, memorije i pozornosti. Maksimalni broj bodova iznosi 30 i ukazuje na zdravi kognitivni status (102).
<b>Alzheimer Disease Assessment Scale – kognitivna ljestvica (ADAS cognitive)</b> korištena u studijama (81) i (82).	ADAS-cognitive: kratka, validirana mjera smanjenja funkcionalne kognicije povezana s Alzheimerovom bolešću. Kognitivna ljestvica koja uključuje kategorije poput memorije, govora, sjećanja, teškoća u pronalasku riječi, praćenje uputa. Maksimalni broj bodova od 70 ukazuje na evidentne kognitivne simptome Alzheimerove bolesti (103).
<b>Alzheimer Disease Assessment Scale Non-Cognitive Scale (ADAS non-cognitive)</b> korištena u studiji (81).	ADAS non-cognitive (10 stavki, 5 ljestvica bodovanja: kategorije uključuju depresivno raspoloženje, odsutnost, odbijanje suradnje prilikom testiranja, deluzije, halucinacije, tremor, smanjen apetit) s maksimalnim brojem

	bodova od 50 koji ukazuje na prisustvo oštećenja (103).
<b>Clinical Dementia Rating Scale (CDR)</b> korištena u studiji (81).	CDR: valjana i pouzdana procjena demencije i kognitivnih sposobnosti. Kategorije uključuju memoriju, orijentaciju, rasuđivanje, rješavanje problema, probleme zajednice, hobije i osobnu njegu. Rezultati ljestvice variraju od 0 (zdravo) do 3 (teška demencija). Njegovatelji boduju klijentove sposobnosti ocjenama od 1 do 9 (potpuna nemogućnost) (104).
<b>Neuropsychiatric Inventory (NPI)</b> korištena u studiji (82).	NPI: valjana mjera psihopatološkog ponašanja povezanog s demencijom. Deset dvojakih ljestvica: konstrukcija deluzija, halucinacije, depresija, anksioznost, agitacija, apatija, iritiranost/labilnost, nedostatak inhibicije i euforija. Prikupljeni su podaci i od njegovatelja. Ukupni rezultat od 0 do 120 je dobiven množenjem frekvencija svake stavke (ocjenjeno od 1 do 4) sa stupnjem težine (ocjenjeno od 1 do 3). Veći rezultat ukazuje na težu psihopatologiju (105).
<b>The Activities of Daily Living Questionnaire (ADL)</b> korišten u (82).	ADL: važeća i pouzdana mjera funkcionalnog smanjenja povezanog s Alzheimerovom bolešću. Popis od 27 stavki rangiranih na ljestvici od 2 do 5 bodova. Veći ukupni rezultat ukazuje na veću mogućnost funkcioniranja u svakodnevnom životu. Kategorije: briga o sebi i domaćinstvu, zaposlenje i rekreacija, kupovina i novac, putovanja i komunikacija (106).
<b>Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)</b> korištena u studiji (82).	HRDS: korišten za klinički probir i procjenu depresije. Veći rezultat odgovara višem nivou depresije (107).

<p><b>Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD)</b> korištena u studiji (78).</p>	<p>CSSD: 19 stavki, 3 ljestvice bodovanja. Kategorije uključuju znakove povezane s promjenom raspoloženja, poremećaje u ponašanju, fizičke znakove, ciklične funkcije i nerealne ideje. Veći konačni rezultat označava višu razinu depresije (108).</p>
<p><b>Philadelphia Geriatric Center Affect Rating Scale (PGCARS)</b> korišteno u (78)</p>	<p>PGCARS: ljestvica od šest stavki korištena od strane istraživača i kliničkog osoblja za procjenu pozitivnih učinaka (zadovoljstvo, interes, užitak) i negativnih učinaka (tuga, briga/anksioznost i ljutnja). Ograničena podrška postoji za dvodimenzionalnu strukturu ljestvice (109).</p>
<p><b>Philadelphia Geriatric Center Morale Scale (PGCMS)</b> korišteno u (78).</p>	<p>PGCMS: ljestvica sa sedamnaest stavki koja predstavlja tri faktora dimenzije morala [agitacija (šest stavki), odnos prema vlastitom starenju (pet stavki), i nezadovoljstvo zbog usamljenosti (šest stavki)] (110).</p>
<p><b>Psychometric Assessment of the Multidimensional Observation Scale for Elderly Subjects (MOSES)</b> korišteno u (78).</p>	<p>MOSES: Pet različitih stanja (briga o sebi, dezorijentacija, depresija, razdražljivost i povlačenje) su prezentirana kroz osam stavki bodovanih na ljestvici sličnoj Likert-ovoj. Niži rezultat upućuje na bolje mentalno funkcioniranje (111).</p>
<p><b>Nurse-informant activities of daily living adaptation of the scale by Katz (NI-ADL)</b> korišteno u (78).</p>	<p>NI-ADL: Ljestvica predstavlja pet aktivnosti i jednu funkciju: kupanje, oblačenje, obavljanje osnovne higijene, kontinenciju, pokretnost i hranjenje. Rezultati su prikazani kroz ocjene A, B, C, D, E, F i G (gdje A predstavlja potpunu neovisnost, a G potpunu ovisnost).</p> <p>Ljestvica je preporučena kao mjera sposobnosti funkcioniranja za starije ili nepokretne osobe u kratkoročnoj ili dugotrajnoj njezi (112).</p>



<p><b>Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI)</b> korišten u (78)</p>	<p>CMAI: sadrži 29 stavki bodovanih kroz sedam bodova od strane zdravstvenog stručnjaka za procjenu verbalnih smetnji, neagresivnog ponašanja (npr. hodanje) i nemirnog ponašanja u starijih. Veći ukupni rezultat znači i viši nivo agitacije (113).</p>
<p><b>Agitated Behavior Rating Scale (ABRS)</b> korišteno studiji (85).</p>	<p>ABRS je ljestvica od 4 boda (0 = nema prisutne agitacije; 3 = visoki intenzitet agitacije) korištena za bodovanje pet kategorija ponašanja kroz 24-satni period: manualne sposobnosti, traženje i tumaranje, ponašanje prilikom izlaza, lupanje i kuckanje te verbalna agitacija. Ljestvica se temelji na dva faktora proizašla iz CMAI, a povezana su s psihičkom i verbalnom agitacijom. Prve četiri kategorije kombinirane su da se izračuna rezultat psihičke agitacije (veći broj bodova ukazuje na viši nivo agitacije) (114).</p>
<p><b>The Neuro-Psychiatric Inventory Questionnaire (NPI Q)</b> korišten u studiji (78).</p>	<p>NPI-Q je upitnik koji se sastoji od 12 pitanja razvijenih po uzoru na Neuropsychiatric Inventory, validirani klinički instrument. NPI-Q korišten je od strane zdravstvenih stručnjaka za procjenu osoba s neurološkim bolestima ili neuropsihijatrijskim simptomima. Ozbiljnost simptoma ocjenjuje se na skali od tri boda (1=slabo, 2=umjereno, 3=teško). Neuropsihijatrijski simptomi prezentirani su kroz navedene simptome (deluzija, halucinacije, agitacija, depresija, tjeskoba, euforija, apatija, izostanak inhibicije, razdražljivost, poremećaji u kretnji, smetnje tijekom noći, problemi s apetitom) (105).</p>

#### 4.1.5. Rizik pristranosti u uključenim studijama

Osnovni principi procjene rizika pristranosti u istraživanjima razmatranim za uključivanje u sustavni pregled podrazumjevaju: ustroj studije, skrivanje postupka raspodjele ispitanika u grupe, prikrivanje intervencija te procjene ishoda i osipanja (80).

Priistranost u selekciji može se spriječiti koristeći randomizaciju koja kontrolira potencijalne zbunjujuće čimbenike i uspoređujući početna stanja u kontrolnoj i u intervencijskoj skupini. Učinak pristranosti odnosi se na sustavne razlike u pružanju skrbi sudionicima u usporednim skupinama, ne misleći pri tome na sami čin intervencije. Taj tip pristranosti se može smanjiti koristeći tehniku dvostruko slijepog pokusa, gdje oni koji primaju skrb i oni koji pružaju skrb nisu svjesni dodijeljene intervencije i omogućenog treninga za one koji provode intervenciju. Otkrivanje pristranosti u procjeni ishoda odnosi se na sustavne razlike među uspoređivanim skupinama. Duljina studije i karakteristike sudionika također moraju biti razmotrene prilikom procjene osipanja jer sustavne razlike mogu postojati u gubitku sudionika između uspoređivanih skupina.

S namjerom prikupljanja podataka o provedbi nasumične raspodjele i prikrivanja, stupljeno je u kontakt s autorima četiriju uključenih studija (81, 85, 86, 82). Međutim, na taj način i dalje nisu razjašnjeni svi detalji vezani uz studiju (85). Ključni kodovi za raspodjelu u dvostruko slijepim pokusima u preostale tri studije nisu bili otvoreni sve dok analiza podataka nije završila. U studiji Asayama i suradnika (81) farmaceutsko osoblje raspodjelilo je placebo i melatonin terapiju kroz sustav nasumične raspodjele brojeva. Dvije studije, Riemersma van der Leek i suradnici (78) i Serfaty i suradnici (86), koristile su sustav računalnog generatora brojeva za postizanje randomizirane raspodjele između kontrolne i liječene skupine. Osim toga, autori studije (86) opisali su i proces evaluacije za dvostruko slijepu tehniku koja je korištena da bi se izbjegla pristranost tijekom izvođenja studije. Istraživači, sudionici i njegovatelji priopćili su da nisu bili svjesni prirode lijeka (melatonin ili placebo) primjenjene tijekom intervencijske faze istraživanja. U studiji Riemersma van der Leek i suradnika (78) vanjski pomoćnik istraživača, koristeći kompjutersku funkciju nasumičnih brojeva, dodijelio je šest objekata za tretman svjetlom, šest objekata za placebo izlaganje svjetlu te sudionike u dvostruko slijepoj studiju koji će primati melatonin. U studiji Singer i suradnika (82) randomizacija i razvoj kodova su učinjeni na Alzheimer's Disease Cooperative Study Unit (ADCS) pri Sveučilištu California San Diego.

Četiri studije zadovoljile su kriterije ustroja i prikrivanja raspodjele između kontrolne i intervencijske skupine; oni koji su procjenjivali ishode također su bili u neznanju razmještaja

između kontrolne i intervencijske skupine (81, 78, 86, 82). Autori svih uključenih studija pružili su detaljni opis procedure korištene prilikom osposobljavanja za provođenje intervencije.

Stopa osipanja izračunata je bez podataka iz studija (85) i (86) jer njihove standardne devijacije mjenjajućeg rezultata nisu bile dostupne u svakom prijavljenom trenutku. Stopa osipanja od 4% pojavila se u tri obuhvaćene studije (81, 82, 78) sa 268 regrutiranih od kojih je 257 završilo istraživanje. Sto postotna suradljivost ( $n=20$  u početnoj i završnoj točki) s Mini Mental State Examination ljestvicom postignuta je u studiji (81). Autori studije (82) omogućili su pristup neobjavljenim podacima koji ukazuju na 96%-tnu stopu suradljivosti. Primjenom kognitivnih i ne-kognitivnih ljestvica za procjenu studije, zaključili su da stopa osipanja od 4% jednako je raspoređena između kontrolne i intervencijske skupine ( $n=157$  na početku,  $n=151$  na kraju). U studiji (78) gubitak je bio malen u početnih šest tjedana praćenja pacijenata (5% stopa osipanja,  $n=91$  na početku,  $n=86$  na kraju) i ostao je isti između liječene i placebo skupine kroz tri i pol godine trajanja studije. Međutim, signifikantno osipanje uočeno je prilikom svakog narednog šestomjesečnog praćenja ispitanika zbog smrtnosti i prebacivanja bolesnika u jedinice dugoročne njege (54% stopa sudjelovanja u prvoj godini,  $n=49$  na kraju; 21% stopa sudjelovanja u dvije godine,  $n=19$  na kraju). U post-hoc analizama osjetljivosti zaključeno je da efekt osipanja nije bio signifikantan.

Mogući izvori pristranosti bili su istraženi. Oni su obuhvaćali sve potencijalne zbunjujuće faktore poput nestabilne psihičke bolesti (81, 78, 86, 82), depresije (86, 82) i akutnog poremećaja spavanja (81, 85, 82). U studiji (82) zabilježeno je da nijedna od potencijalnih varijacija nije bila signifikantno različita između grupa na početku studije (dob, trajanje Alzheimerove bolesti, spol, ozbiljnost demencije i godine obrazovanja). Autori studije (78) uočili su da ne postoje signifikantne razlike između kontrolne i eksperimentalne grupe u dobi, spolu, upotrebi lijekova i okruženju. Srednja vrijednost MMSE ljestvice na početku studije iznosila je od 10.3 do 15.3, što je karakteristično za srednji stupanj demencije, a to je podržano i publikacijama prikupljenim iz studija (81, 82, 78, 86).

Medikacijska terapija stabilizirana je u tri studije s napomenom da u studiji Asayama i suradnika (81) lijekovi poput beta blokatora, koji mogu izazvati Alzheimerovu bolest, uklonjeni su četiri tjedna prije početka. Iz studije Singer i suradnika (82) pacijenti su isključeni ako su primili: (1) neodobrene lijekove ili lijekove u fazi istraživanja unutar četiri tjedna prije početka studije, (2) psihotropne lijekove za spavanje u dva tjedna prije početka istraživanja, ili (3) melatonin dva tjedna od probirnog posjeta. U studiji Riemersma van der Leek i suradnika (78) nije došlo do promjene bolesnikove terapije u skladu s dizajnom praktičnog kliničkog pokusa.

#### **4.1.6. Učinci intervencije**

Tri studije (81, 78, 82) uspoređene su na temelju kombinacija sličnih doza (2.5 do 3 mg), trajanju primjene melatonina (4 do 7 tjedana) i sličnosti mjerenih parametara za procjenu kognicije. U navedenim studijama MMSE ljestvica korištena je za izračunavanje konačnih rezultata. U studiji Riemersma van der Leek i suradnika (78) podaci o psihopatološkom ponašanju nisu se mogli ukomponirati s podacima iz studija (81) i (82) jer su rezultati dobiveni korištenjem druge mjerne ljestvice.

Iako u literaturi nije postignut dogovor o iznosu doze melatonina koja je učinkovita, sigurna i tolerantna, na temelju iskutva u populaciji bez demencije, primjenjena je doza u rasponu od 1 do 10 mg. U studiji Singer i suradnika (82) zabilježeno je da su terapijske razine melatonina u krvi održavane primjenom 2.5 mg (sporo opuštajućeg) i 10 mg (trenutno otpuštajućeg) melatonina. Jedina studija koja je pružala longitudinalne podatke (78), zabilježila je rezultate mjerenja i nakon šest tjedana, godine dana i dvije godine nakon završetka intervencije. Procjene štetnih događaja predstavljene su iz podataka studije (82) (2.5 i 10 mg melatonina 7 tjedana) i procjene nuspojava iz studije (78) (2.5 mg melatonina u svakom trenutku skupljanja podataka u periodu do 3.5 godina).

## Kognicija (spoznaja)

Uspoređene studije	Zajedničke karakteristike studija	Rezultat
(78), (81), (82)	Melatonin: 2.5 – 3 mg Trajanje: 4 -7 tjedana <b>MMSE ljestvica</b>	WMD 0.29, 95% CI-0.63, 1.22 Ne-signifikantni učinak
(82)	Melatonin: 10 mg Trajanje: 7 tjedana <b>MMSE ljestvica</b>	WMD 0.54, 95% CI-1.76, 0.68 Ne-signifikantni učinak
(78)	Melatonin: 2.5 mg Trajanje: 1 godina <b>MMSE ljestvice</b>	WMD 2.00, 95% CI -1.36, 5.36 Ne-signifikantni učinak
	Melatonin: 2.5 mg Trajanje: 2 godine <b>MMSE ljestvice</b>	WMD 2.80, 95% CI -2.87, 8.47 Ne-signifikantni učinak
(81), (82)	Melatonin: 2.5 – 3 mg Trajanje: 4 – 7 tjedana <b>ADAS cognitive ljestvica</b>	WMD-2.64, 95% CI- 5.98, 0.71 Pošto $I^2=68\%$ upućuje na poveću heterogenost povezanu s kliničkim i metodološkim razlikama u studijama, u meta-analizi kombiniranih ADAS-kognitivnih rezultata korišten je model slučajnog odabira; Ne-signifikantni učinak.
(82)	Melatonin: 10 mg Trajanje: 7 tjedana <b>ADAS cognitive ljestvica</b>	WMD -0.43, 95% CI - 2.50, 1.64 Ne-signifikantni učinak

## Izvršavanje dnevnih aktivnosti

Naziv studije	Karakteristike studije	Vremenski period	Rezultat
(78)	Melatonin: 2.5 mg <b>NI-ADL ljestvica</b>	6 tjedana	WMD-2.00, 95% CI-7.50, 3.50 Ne-signifikantni učinak
		1 godina	WMD-5.00,95% CI-2.00, 12.00 Ne-signifikantni učinak
		2 godine	WMD-1.00,95% CI-14.09, 12.09 Ne-signifikantni učinak

## Ponašanje i raspoloženje

Usporedene studije	Zajedničke karakteristike studija	Rezultat
(81), (82)	<i>Kombinirana analiza podataka:</i> Melatonin: 3 mg Trajanje: 4 tjedna <b>ADAS cognitive</b>	WMD -3.48, 95% CI - 4.89, - 2.07 Signifikantno poboljšanje u psihopatološkom ponašanju
	Melatonin: 2.5 mg Trajanje: 7 tjedana <b>NPI ljestvica</b>	
(82)	Melatonin: 10 mg Trajanje: 7 tjedana <b>NPI ljestvica</b>	WMD 0.63, 95% CI-4.58, 5.84 Ne-signifikantan učinak
(78)	Melatonin: 2.5 mg Trajanje: 1 godina <b>NPI-Q ljestvica</b>	WMD -1.60 95% CI -3.63, 0.43 Ne-signifikantan učinak

	Trajanje: 6 tjedana	WMD-0.70, CI -3.00, 1.60 Ne-signifikantan učinak
	Trajanje: 2 godine	WMD-2.70, 95%CI -7.70, 2.30 Ne-signifikantan učinak
(78)	Melatonin: 2.5 mg Trajanje: 6 tjedana <b>Cohen Mansfield Agitation Inventory</b>	WMD -1.00, CI -8.06, 6.06 Ne-signifikantan učinak
	Trajanje: 1 godina	WMD 0.00, 95% CI -9.64, 9.64 Ne-signifikantan učinak
	Trajanje: 2 godine	WMD -14.00, 95% CI -29.89, 1.89 Ne-signifikantan učinak
(78)	Melatonin: 2.5 mg Trajanje: 6 tjedana <b>The Multi Observation Scale for Elderly subjects</b>	WMD 1.70, 95% CI, -0.85, 4.25 Ne-signifikantan učinak
	Trajanje: 1 godina	WMD 2.20 95% CI -0.82, 5.22 Ne-signifikantan učinak
	Trajanje: 2 godine	WMD -2.90 95% CI -7.80, 2.00 Ne-signifikantan učinak Međutim, longitudinalna regresijska analiza miješanog učinka otkrila je signifikantni učinak melatonina na „introvertno i oštro neprijateljsko ponašanje“ (1.02, 95% CI 0.18, 1.86)” (p. 2649)
(78)	Melatonin: 2.5 mg Trajanje: 6 tjedana <b>CSDD ljestvica</b>	WMD -0.30, 95% CI -2.71, 2.11 Ne-signifikantan učinak
	Trajanje: 1 godina	WMD -1.70, 95% CI -5.99, 2.59 Ne-signifikantan učinak

	Trajanje: 2 godine	WMD -5.00, 95% CI 12.47, 2.47 Ne-signifikantan učinak
(78)	Melatonin: 2.5 mg Trajanje: 6 tjedana <b>PGCARS ljestvica</b>	Ne-signifikantni učinak
	Trajanje: 1 godina	WMD -1.60 95% CI -3.14, -0.06 Signifikantni učinak na pogoršanje raspoloženja tj. smanjenje u pozitivnom djelovanju. Negativni učinak.
	Trajanje: 2 godine	WMD -0.20 95% CI -2.57, 2.17 Ne-signifikantni učinak U longitudinalnog regresijskoj analizi miješanog učinka, pronađen je signifikantni štetni učinak melatonina za „snižavanje pozitivnog raspoloženja na PGCARS ljestvici (-0.55, 95% CI, -1.00, -0.10) i povećanju negativnog raspoloženja (0.8, 95%CI, 0.20, -1.44)“ (p. 2649).
(78)	Trajanje: 6 tjedana <b>PGCARS ljestvica</b>	WMD -0.50 95% CI -1.65, 0.65 Ne-signifikantni učinak
	Trajanje: 1 godina	WMD 1.30 95% CI -0.05, 2.65 Ne-signifikantni učinak
	Trajanje: 2 godine	WMD-2.30 95%CI -4.96, 0.36 Ne-signifikantni učinak
(78)	Trajanje: 6 tjedana <b>PGCMS ljestvica</b>	WMD 1.10, 95% CI -0.88, 3.08 Ne-signifikantni učinak
	Trajanje: 1 godina	WMD.30 95% CI -2.79. 3.39 Ne-signifikantni učinak
	Trajanje: 2 godine	WMD -1.70 95% CI -6.74, 3.34 Ne-signifikantni učinak



## Analiza osjetljivosti

Nasumični odabir ustanova ili mjesta prebivališta za liječenu skupinu proveden je jedino u studiji (78). Zbog toga je analiza osjetljivosti provedena na način da su iz udružene procjene ostalih istraživanja (78, 81, 82) uklonjeni podaci dobiveni u šest tjedana mjerenja u navedenoj studiji.

Slično meta-analizi koja je uključila i studiju (78), ne-signifikantni učinci su otkriveni kombinacijom MMSE rezultata dobivenih u studiji (81) (melatonin 3 mg, 4 tjedna) i studiji (82) (melatonin 2.5 mg (SR), 7 tjedana) (WMD 0.13 95% CI ).

## Štetni događaj i nuspojave

Naziv studije	Karakteristike studije	Mjereni ishod	Rezultat
(82)	Melatonon: 2.5 mg Trajanje: 7 tjedana	ozbiljnost štetnih događaja	WMD -0.10 95% CI -0.18, -0.02 Signifikantno smanjenje
	Melatonin: 10 mg Trajanje: 7 tjedana	ozbiljnost štetnih događaja	WMD -0.10 95% CI -0.16, -0.04 Signifikantno smanjenje
(82)	Melatonon: 2.5 mg Trajanje: 7 tjedana	prosječni broj štetnih događaja po osobi	WMD 1.00 95% CI -0.19, 2.19 Ne-signifikantno smanjenje.
	Melatonin: 10 mg Trajanje: 7 tjedana	prosječni broj štetnih događaja po osobi	WMD -0.40 95 % CI -1.33, 0.53 Ne-signifikantno smanjenje
(78)	Melatonin: 2.5 mg	vrtoglavica	WMD -0.16 95% CI -0.89, 0.57 Ne-signifikantan učinak
		glavobolja	WMD 0.26 95% CI -0.38, 0.90 Ne-signifikantan učinak
		glad	WMD -0.17 95% CI -0.74, 0.40 Ne-signifikantan učinak
		hiperaktivnost	WMD -0.16 95% CI -0.77, 0.45 Ne-signifikantan učinak
		mučnina	WMD 0.00 95% CI -0.53, 0.53 Ne-signifikantan učinak

		drhtanje ruku	WMD 0.11 95% CI -0.55,0.77 Ne-signifikantan učinak
		malaksalost	WMD 0.21 95% CI -0.47, 0.89 Ne-signifikantan učinak

## 4.2. Pretraživanje literature objavljene nakon Cochrane sustavnog pregleda

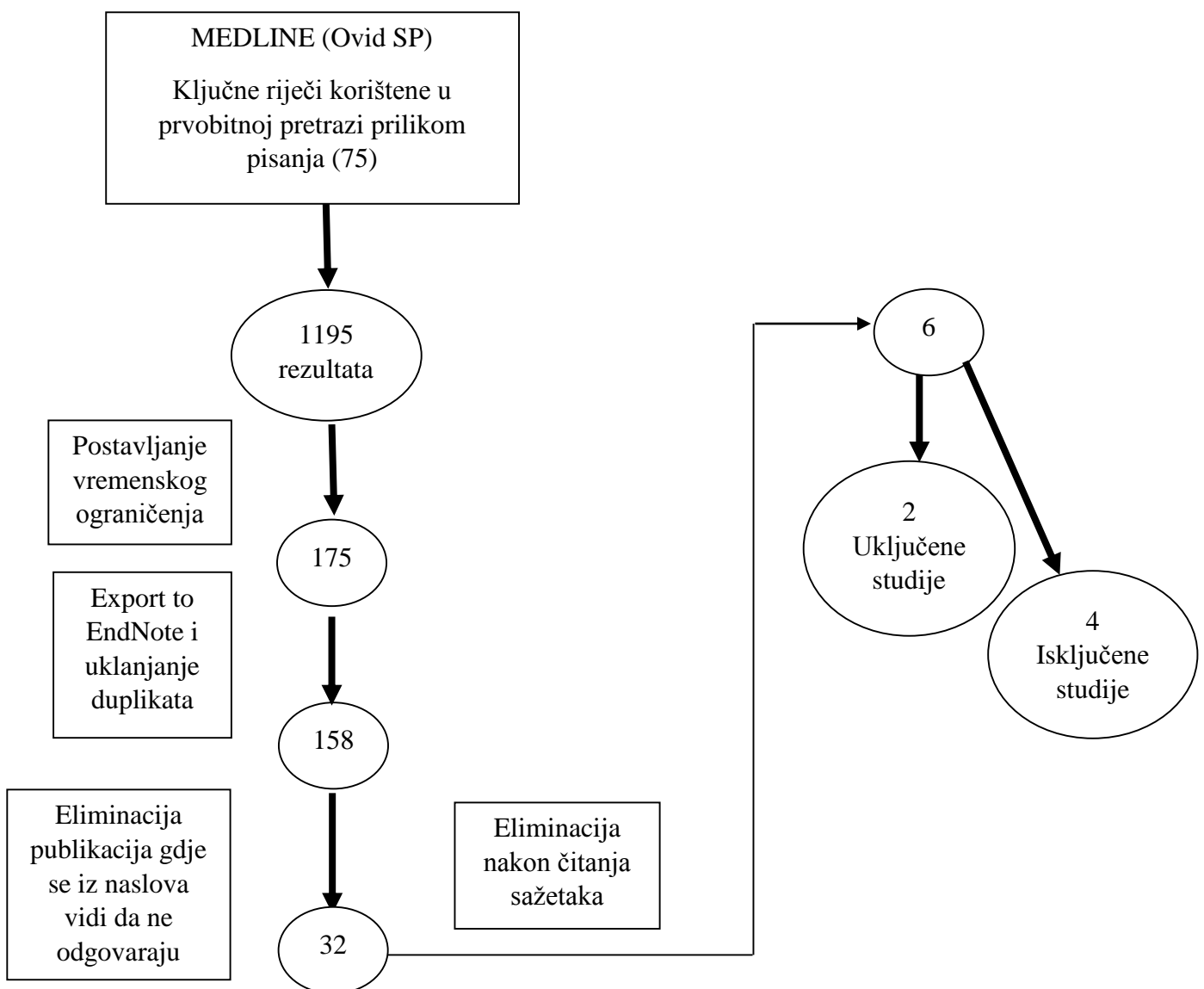
### 4.2.1. Pretraživanje baza CENTRAL i MEDLINE (PubMed) za randomizirane kontrolirane pokuse (RCT)

Cochrane sustavni pregled objavljen je 2006.godine, a njegova nadopuna od strane originalnih autora izvršena 2009. godine. Ovaj sustavni pregled literature temelji se na ponavljanju identičnog pretraživanja literature, uz postavljanje vremenskog intervala od zadnjeg pretraživanja pa sve do danas. Detalji ovog procesa opisani su u poglavlju 3. Materijali i metode.

Pristup Cochrane bazi podataka ostvaren je preko specijaliziranog registra za demenciju i kognitivno poboljšanje (*Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group - CDCIG Specialized Register (SR)*). Danas, tom registru se pristupa preko ALOIS baze podataka koja sadržava bibliografske i ostale podatke o kontroliranim randomiziranim pokusima koji se trenutno provode, koji su završeni ili se tek planiraju na području prevencije i liječenja demencije i kognitivnog poboljšanja. Osim toga, CDCIG SR dio je CENTRAL baze podataka, ali je specijaliziran za područje demencije i kognitivnog oštećenja. Za razliku od baze CENTRAL, on sadržava suvremenije i opširnije informacije, poput studija, RCT-ova i pregleda koji se tek provode. Specijalizirani registar, osim pristupa Cochrane Library, ujedno sadržava i podatke iz svih većih zdravstvenih baza podataka kao što su CINAHL i LILACS. U ovome slučaju, pretraga nije uključivala korištenje identičnih riječi, već je vremenski okvir promjenjen u 2009. i 2015. godinu. Od ukupno 249 rezultata, 13 radova je odgovaralo po naslovu. Daljnim čitanjem njihovih sažetka, 11 ih je eliminirano. Preostala dva detaljnije su proučena te u konačnici odbačena jer nisu zadovoljavali kriterije. Iako su u studiji „*Melatonin improves memory acquisition under stress independent of stress hormone release*“ (115) mjere ishoda bile pamćenje i kognicija, studija je odbačena jer je proučavala zdrave individualce u dobi od 30.-35. godina. Studija „*Study of the efficacy of Circadin 2 mg in patients with mild to moderate*

*Alzheimer disease treated with AchE inhibitor*“ (116) odbačena je jer nema podataka o njezinom završetku.

Pretraga je nastavljena s bazom MEDLINE (PubMed) koje je rezultirala s ukupno 1195 članka. Postavljanjem vremenskog ograničenja na eliminaciju svih radova objavljenih prije 2009. godine, pretraga je rezultirala s 175 članaka. Rezultati pretraživanja izvedeni su u program Endnote, pri čemu je uočeno 17 duplikata koji su odmah uklonjeni. Potom je uslijedilo pregledavanje naslova rada te je uklonjeno 126 publikacija koje naočigled nisu odgovarale. Čitanjem sažetaka preostalih radova, na koncu su dvije studije uključene i četiri studije isključene (Slika 7).



Slika 7. Pretraživanja RCT preko baze Medline.

**Karakteristike studija objavljenih nakon Cochrane sustavnog pregleda (75) koje zadovoljavaju kriterije:**

**Wade 2014**

*„Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer’s disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial“ (117)*

Metode	<p>Randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana studija u trajanju od 6. mjeseci.</p> <p>Randomizacija je učinjena koristeći kompjuterski program koji svima daje jednaku šansu da završe u obje grupe 1:1 (melatonin s produljenim otpuštanjem : placebo)</p>
Sudionici	<p>Ukupno 80 sudionika (muškarci i žene)</p> <p>7 isključeno prije randomizacije zbog nesuradljivosti, a 73 pacijenta su randomizirana (39 ih je primalo melatonin, a 34 placebo). Unutar skupine koja je primala melatonin, postojala je subpopulacija od 7 individualaca koji su imali insomiju kao komorbiditet, dok je u placebo skupini broj individualaca u toj subpopulaciji iznosio 6.</p> <p>Dob: 50. – 80. godina</p> <p>Studija je provedena u 5 zdravstvenih ustanova; 1 u Ujedinjenom kraljevstvu (n=35 pacijenta) i 4 u Sjedinjenim Američkim Državama (n=45 pacijenata). Svi sudionici potpisali su informirani pristanak.</p> <p>Svima je dijagnosticirana Alzheimerova bolest upotrebom MMSE ljestvice (rezultat je iznosio <math>\geq 15</math>). Nije bilo signifikantne razlike u demografskim ili osnovnim karakteristikama među sudionicima.</p>
Intervencije	<p>Prva dva tjedna svi sudionici primali su placebo (jednostruko slijepa studija), nakon toga uslijedila je randomizacija (dvostruko slijepa studija) i period od 24 tjedna u kojemu su sudionici primali terapiju (placebo ili melatonin s produljenim djelovanjem Circadin® 2mg) te 2 tjedna „ispiranja“. Korištene su placebo tablete jednake u izgledu, okusu i mirisu. Terapija je administrirana oralno, jedna tableta dnevno, sat ili dva prije</p>

	spavanja, uglavnom oko 21h, poslije večere. Pacijentima je preporučeno da provode dva sata dnevno na vanjskom svjetlu.	
Ishodi	<p>Kognitivne sposobnosti mjerene su nakon 24. tjedna koristeći ADAS-cog i MMSE ljestvice. Izvršavanje dnevnih aktivnosti mjereno je IADL ljestvicom. Mjereni su i parametri vezani uz spavanje (koji nisu od interesa za ovaj sustavni pregled), a uz pomoć CGI ljestvice ocjenjen je ukupni zdravstveni status bolesnika. Korištena je NPI ljestvica za procjenu ponašanja i SDI ljestvica koja služi njegovatelju za ocjenjivanje spavanja.</p> <p>Prilikom svakog posjeta zabilježeni su štetni događaji ili ozbiljni štetni događaji te vitalni znakovi poput arterijskog tlaka i pulsa, laboratorijski testovi i fizički pregled.</p> <p>Ukupno 60 pacijenata (82.2%) je završilo studiju (31 [79.5%] koji su primali melatonin i 29 [85.3%] placebo).</p>	
Metodološka kvaliteta: Zbunjujući faktor i opis suradljivosti	<p>Na početku testiranja nijedna od potencijalnih kovarijanti nije se značajno razlikovala među grupama (dob, trajanje Alzheimerove bolesti, spol). Medikacijska terapija je stabilizirana. Prijavljeni su kriteriji isključivanja studije.</p> <p>Suradljivost s terapijom iznosila je preko 90% u obje grupe kroz cijelo istraživanje.</p>	
Zabilješke	<p>Dva mjeseca prije početka studije, pacijenti su morali biti na stabilnim dozama inhibitora acetilkolinesteraze (s ili bez memantina). Svi pacijenti koji su uzimali melatonin dva tjedna prije početka studije, benzodiazepine ili druge hipnotike u razdoblju od 4 tjedna prije početka studije, bili su isključeni.</p>	
<b>Rizik pristranosti</b>		
<b>Stavka</b>	<b>Autorova procjena</b>	<b>Opis</b>
Odgovarajuća raspodjela ishoda?	Da	A- Odgovarajuće. Kompjuter je generirao numerički sustav da bi se postigla randomizacija

		raspodjele između tretirane i kontrolne skupine.
Prikriivanje raspodjele?	Da	A- Odgovarajuće. Ključne šifre za dodjeljivanje raspodjele u dvostruko slijepom pokusu nisu otvarane sve dok analiza podataka nije bila završena.
Zaslijepljenje? Svi ishodi	Da	A- Odgovarajuće. Osobe koje su vršile primjenu lijeka bili su zaslijepljeni za raspodjelu između intervencijske i kontrolne skupine.
Prikaz nepotpunog ishoda prikupljenih podataka? Svi ishodi	Da	A- Odgovarajuće. 90% suradljivosti.
Oslobođeno od selektivnog prijavljivanja?	Da	A- Prijavljena stopa osipanja.
Oslobođeni ostalih pristranosti?	Ne.	Istraživači su zaposlenici tvrtke koja je platila istraživanje.

## Rondanelli 2012

„Effects of a diet integration with an oily emulsion of DHA-phospholipids containing melatonin and tryptophan in elderly patients suffering from mild cognitive impairment“ (118)

Metode	Randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija u trajanju od 12 tjedana. Ispitanici su procesom randomizacije podijeljeni u placebo grupu ili grupu koja je svoju prehranu obogatila uljnom emulzijom fosfolipida dokosaheksanoične kiseline (DHA) koji sadrže melatonin i triptofan.
Sudionici	Ukupno 25 sudionika (5 muškaraca i 20 žena) s blagim kognitivnim oštećenjem 11 ispitanika primalo je melatonin, a 14 ispitanika placebo. Dob: $86 \pm 6$ Istraživanje je provedeno u ustanovi za dugoročnu njegu ‘F. Pertusati’ (Azienda di Servizi alla Persona, Pavia). Studija je provedena u periodu od siječnja do prosinca 2010. godine. Svi sudionici imali su rezultat MMSE ljestvice iznad 24 boda. Kriteriji isključivanja bili su: prisutnost trenutne psihijatrijske bolesti, prisustvo psihotičnih simptoma, trenutno korištene psihotropnih lijekova, izuzev benzodiazepina. Također su isključeni svi pojedinci s klinički nekontroliranom organskom bolesti ili klinički relevantnim laboratorijskim abnormalnostima. Dosadašnja medikacijska terapija, poput lijekova za hipertenziju, insomniju i dijabetes, nije se mijenjala.
Intervencije	Nutritivni sastav dvije kapsule dijetetskog suplementa bio je: DHA 720mg, EPA 286 mg, vitamin E 16 mg, sojini fosfolipidi (fosfatidilinozitol, fosfatidilkolin i fosfatidiletanolamin), triptofan 95 mg i melatonin 5 mg. Proizvođač je IBSA Farmaceutici, Lodi, Italija. Ispitanici u tretiranoj grupi su primali dvije kapsule dnevno, oralnim putem, sat vremena prije spavanje (oko 20 i 20,30h). Placebo tablete imale su identičan izgled, ali nisu

	sadržavale riblje ulje niti omega-3 ili omega-6 masne kiseline. Korišteni su aditivini i bojila da se postigne izgled identičan kapsulama s melatoninom.	
Ishodi	Raspoloženje je mjereno koristeći GDS ljestvicu (Geriatric Depression Scale). Kognicija i orijentacija su mjerene koristeći MMSE ljestvicu. Kratkotrajna memorija uz pomoć Corsijeva testa, a dugotrajna memorija pomoću RAVLT testa. Osim navedenih, mjereni ishodi uključuju i pažnju, izvršne funkcije, jezično izražavanje i olfaktorne sposobnosti. Za svakog ispitanika zabilježen je i BMI (engl. <i>body mass index</i> ) te je proveden MNA (engl. <i>Mini nutritional Assessment</i> ) upitnik koji uključuje podatke o visini, težini, prehrambenim navikama itd.	
Metodološka kvaliteta: Zbunjujući faktor i opis suradljivosti	Na početku testiranja nijedna od potencijalnih kovarijanti nije se značajno razlikovala među grupama (dob, trajanje Alzheimerove bolesti, spol). Medikacijska terapija je stabilizirana. Prijavljeni su kriteriji isključivanja studije (nekontrolirani dijabetes, kreatinin > 2mg/dl, i hipertenzija koja nije pod farmakološkom kontrolom). Suradljivost s terapijom iznosila je preko 90% u obje grupe kroz cijelo istraživanje.	
Zabilješke	Ispitanici su imali tri obroka dnevno, doručak između 7:00 i 8:00, ručak od 12:00 do 13:00 te večeru u razdoblju od 18:00 i 19:00. Unos hrane temeljio se na dobro balansiranoj dijeti (sa standardnim kalorijskim unosom od prosječnih 5830 kJ/dnevno). Nutritivni sastav iznosio je u prosjeku 15% proteina, 55% ugljikohidrata i 30% lipida što uključuje 5.5 g tjedno DHA.	
<b>Rizik pristranosti</b>		
<b>Stavka</b>	<b>Autorova procjena</b>	<b>Opis</b>
Odgovarajuća raspodjela ishoda?	Da	A- Odgovarajuće. Nezavisni statističar izvršio je randomizaciju.
Prikrivanje raspodjele?	Da	A- Odgovarajuće. Istraživači su bili zaslijepljeni od



		randomizacije, raspodjele šifri i provođenja procedure. U trenutku uključivanje u studiju, svakom sudioniku dodjeljen je broj.
Zaslijepljenje? Svi ishodi	Da	A- Odgovarajuće. Osobe koje su vršile primjenu lijeka i osobe koje su procijenjivale ishode, bili su zaslijepljeni za raspodjelu između intervencijske i kontrolne skupine.
Prikaz nepotpunog ishoda prikupljenih podataka? Svi ishodi	Da	A- Odgovarajuće. Prikazan je broj sudionika koji su odustali od istraživanja. Suradljivost suplementacijskom režimu prikazana je kao broj zapravo popijenih kapsula od strane svakog individualca podjeljeno s brojem kapsula koje su trebale biti popijene tijekom studije.
Oslobođeno od selektivnog prijavljivanja?	Da	A- Svi koji su započeli istraživanje su ga i završili.
Oslobođeni ostalih pristranosti?	Nema podataka	Nema podataka.

**Rezultati:**

Naziv studije →	<b>Wade 2014</b>	<b>Rondanelli 2012</b>
<b>Kognicija (spoznaja)</b>	<p><b>ADAS-cog ljestvica:</b></p> <p>Vrijednost aritmetičke sredine rezultata poboljšala se (+2 boda) u melatonin skupini, dok se u placebo skupini pogoršala (-0.5 bodova).</p> <p>Ne-signifikantna razlika.</p> <p>U subpopulaciji s insomnijom i melatoninom uočeno je poboljšanje aritmetičke sredine (smanjenje rezultata) od -3.5 boda. Kod subpopulacije koja je primala placebo uočeno je pogoršanje (povećanje rezultata) od +3 boda.</p> <p>Razlika je signifikantna (P=0.045).</p>	<p><b>ADAS-cog ljestvica:</b></p> <p>Nema podataka.</p>
		<p><b>RAVLT ljestvica:</b></p> <p>Ne-signifikantna promjena.</p>
	<p><b>MMSE ljestvica:</b></p> <p>Smanjenje bodova je bilo signifikantno manje u melatonin skupini u usporedbi s placebom (P=0.044).</p> <p>U subpopulacijama s insomnijom, rezultat se signifikantno poboljšao u melatonin skupini (+1.5 bodova), dok u placebo skupini je došlo do smanjenja rezultata (-2.8 bodova).</p> <p>Signifikantna razlika (P=0.0177).</p>	<p><b>MMSE ljestvica:</b></p> <p>Signifikantna promjena rezultata u grupi koja je primala melatonin (F(1) = 15.20; P &lt; 0.001).</p>
<b>Ponašanje i raspoloženje</b>	<b>IADL ljestvica:</b>	<b>IADL ljestvica:</b> Nema podataka.

	Povećanje iznosa rezultata nakon završetka tretmana melatoninom. Signifikantni učinak (P=0.004).	<b>GDI ljestvica:</b> Ne-signifikantni učinak.
	<b>NPI ljestvica:</b> Nije uočena nikakva statistički značajna razlika.	<b>NPI ljestvica:</b> Nema podataka.
<b>Nuspojave</b>	8 pacijenata (20.5%) u melatonin skupini i 2 pacijenta (5.9%) u placebo kohorti. Nema statističke razlike između grupa (post hoc analiza, hi-kvadrat Fischer's exact test, P=0.0933).	Pitanja o nuspojavama su postavljena prilikom svakog posjeta, ali niti jedan pacijent nije se žalio na nikakve određene promjene ili nelagodu zbog uzimanja tableta. Niti jedan sudionik nije imao komentar o sadržaju tablete koju je uzimao ili o percepciji u koju skupinu je uključen. Nisu uočene.
	Nisu zabilježeni smrtni slučajevi. Ozbiljnije nuspojave: 3 pacijenta iz melatonin skupine (5.1%) i 9 iz placebo (14.7%) Nema statističke razlike (post hoc analiza, hi-kvadrat Fischer's exact test, P=0.2396). Tijekom studije nisu uočene klinički značajne razlike pri fizičkom pregledu, vitalnim znakovima ili laboratorijskim parametrima u nijednoj od skupina.	

**Isključene studije:**

<b>Naziv studije</b>	<b>Razlog eliminacije</b>
Olcese 2009 „Protection against cognitive deficits and markers of neurodegeneration by long-term oral administration of melatonin in a transgenic model of Alzheimer disease“ (119)	Ne radi se o randomiziranom kontroliranom pokusu, istraživanje je provedeno na miševima.
Cardinalli 2012 „Therapeutic application of melatonin in mild cognitive impairment“ (120)	Retrospektivna studija, ne radi se o randomiziranom kontroliranom pokusu.
Anusha 2014 „Effect of Melatonin on Vascular Dementia“ (121)	Nije randomizirani kontrolirani pokus (RCT).
Cardinalli 2010 „Clinical Aspects of Melatonin Intervention in Alzheimer’s Disease Progression“ (122)	Retrospektivna analiza, nije RCT.
Garzon 2009 „Effect of melatonin administration on sleep, behavioral disorders and hypnotic drug discontinuation in the elderly: a randomized, double-blind, placebo-controlled study“ (123)	Kriterij isključenja je dijagnoza demencije.

#### 4.2.2. Pretraživanje baze DARE i Medline (PubMed) za sustavne preglede

Pretraživanje baze podataka DARE prema ključnim riječima „melatonin“ i „dementia“ pronađeno je 206 sustavnih pregleda. Ograničavanjem pretrage na vremenski period od 2009. godine do danas, pronađen je sustavni pregled „Pharmacotherapies for sleep disturbances in Alzheimer's disease“ (124) iz 2014. godine.

Nakon baze DARE, pretražena je baza podataka Medline u potrazi za novijim sustavnim pregledima. Korištenjem ključnih riječi „melatonin“ i „dementia“ te filtera „Systematic reviews“ broj dobivenih rezultata iznosio je 11. Eliminacijom svih radova koji su stariji od Cochrane sustavnog pregleda (75) preostalo je 7 sustavnih pregleda od kojih su samo dva odgovarala po naslovu i obrađenoj temi. Sustavni pregledi koji su prihvaćeni bili su „Melatonin for Sleep Disorders and Cognition in Dementia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials“ (125) i „Effectiveness of melatonin treatment on circadian rhythm disturbances in dementia. Are there implications for delirium? A systematic review“ (126).

#### McCleery 2014.

*„Pharmacotherapies for sleep disturbances in Alzheimer's disease (Review)“ (124)*

Cilj ovog sustavnog pregleda bio je prikupiti što više informacija o učincima i nuspojavama terapije za liječenje poremećaja spavanja u osoba s dijagnosticiranom Alzheimerovom bolešću. Primarni cilj bio je usporediti učinkovitost bilo koje terapije za liječenje poteškoća povezanih sa spavanjem, neovisno radi li se o farmakološkim ili nefarmakološkim intervencijama. Proučavani su učinci melatonina (209 sudionika, 3 studije, ali samo dvije su sadržavale podatke pogodne za meta-analizu), trazodona (30 sudionika, 1 studija) i ramelteona (74 sudionika, 1 studija) u usporedbi s placebom. Nisu pronađeni dokazi da melatonin pomaže u rješavanju bilo kojeg većeg poremećaja spavanja u osoba s Alzheimerovom bolešću. To pokazuju i rezultati za ukupno noćno vrijeme spavanja (MD 10.68 minuta, 95% CI -16.22 do 37.59, dvije studije) i rezultati omjera dnevnog i noćnog vremena spavanja (MD -0.13, 95% CI -0.29 do 0.03, dvije studije). Osim toga, nisu pronađene nikakve razlike između kontrolne i intervencijske skupine za učinkovitost spavanja, broj noćnih buđenja ili za kogniciju ili izvršavanje dnevnih aktivnosti. Nikakve ozbiljne nuspojave melatonina nisu prijavljene. Postoje neki dokazi koji potvrđuju upotrebu male doze (50 mg) trazodona u

demenciji, ali su potrebna dodatna istraživanja. Nisu pronađeni dokazi u korist upotrebe ramelteona.

### **Jing Xu 2015.**

*„Melatonin for Sleep Disorders and Cognition in Dementia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials“ (125)*

Namjera ovog sustavnog pregleda bila je istražiti ujecaj terapije melatoninom kod poteškoća sa spavanjem te kod kognitivne funkcije u demenciji. Uključeno je sedam studija koje su obuhvatile 520 ispitanika. Rezultati su ukazali na produljenje ukupnog vremena spavanja za 24.36 minuta ( $P=.02$ ) i na marginalno poboljšanje učinkovitosti spavanja ( $P=-0.07$ ). Kognitivna funkcija nije se značajno mijenjala. Nisu zabilježene nikakve ozbiljnije nuspojave.

### **De Jonghe 2010.**

*„Effectiveness of melatonin treatment on circadian rhythm disturbances in dementia. Are there implications for delirium? A systematic review“ (126)*

Ovaj sustavni pregled obuhvatio je pretragu literature u razdoblju od 1985. do 2009. godine. Njegove kriterije uključivanja zadovoljilo je devet randomiziranih kontroliranih pokusa i pet serija slučajeva (longitudinalne nekontrolirane studije). Proučavali su utjecaj melatonina u pacijenata s demencijom. Osim toga, pokušali su razjasniti moguće učinke melatonina u pacijenata s delirijem, vođeni spoznajom da su demencija i delirij usko povezani. Ujedno su i proučavali „*sundowning*“ efekt u pacijenata s demencijom i promjenama u ciklusu budnosti i spavanja. Njihovi rezultati ukazuju na poboljšanje ponašanja i smanjenje „*sundowning*“ efekta primjenom melatonina, dok podaci o kvaliteti spavanja i izvršavanju dnevnih aktivnosti su bili nepotpuni.

### 4.3. R-AMSTAR procjena sustavnih pregleda

#### 1.) Cochrane sustavni pregled „Melatonin for the treatment of dementia“ (75)

1. Zadovoljava kriterij B → 2 BODA
2. Zadovoljava kriterije A, B, i C → 4 BODA
3. Zadovoljava kriterije A, B, C, D, E → 4 BODA
4. Zadovoljava kriterij A, B i D → 4 BODA
5. Zadovoljava kriterije A, B, C, D → 4 BODA
6. Zadovoljava kriterije A, B i C → 4 BODA
7. Zadovoljava kriterije A, B i C → 3 BODA
8. Zadovoljava kriterije A, B, C, D → 4 BODA
9. Zadovoljava kriterije A, B, C i E → 4 BOD
10. Zadovoljava 0 kriterija → 1 BOD
11. Zadovoljava kriterije A i B → 3 BODA

UKUPNA OCJENA KVALITETE SUSTAVNOG PREGLEDA: **37 bodova.**

#### 2.) „Pharmacotherapies for sleep disturbances in Alzheimer’s disease (Review)“ (124)

1. Zadovoljava kriterij B → 2 BODA
2. Zadovoljava kriterije A, B, i C → 4 BODA
3. Zadovoljava kriterije A, B, C, D i E → 4 BODA
4. Zadovoljava kriterij C i D → 3 BODA
5. Zadovoljava kriterije A, B, C i D → 4 BODA
6. Zadovoljava kriterije A, B i C → 4 BODA
7. Zadovoljava kriterije A, B i C → 3 BODA
8. Zadovoljava kriterije A, B, C i D → 4 BODA
9. Zadovoljava kriterije A, B, C i D → 4 BODA
10. Zadovoljava 0 kriterija → 1 BOD
11. Zadovoljava kriterije A, B i C → 4 BODA

UKUPNA OCJENA KVALITETE SUSTAVNOG PREGLEDA: **37 bodova.**

3.) „Melatonin for Sleep Disorders and Cognition in Dementia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials“ (125)

1. Zadovoljava kriterije B → 2 BODA
2. Zadovoljava kriterije A, B i C → 4 BODA
3. Zadovoljava kriterije A, B, D, E → 4 BODA
4. Zadovoljava 0 kriterija → 1 BOD
5. Zadovoljava kriterij A, D → 2 BOD
6. Zadovoljava kriterij A → 2 BODA
7. Zadovoljava kriterije A, B, C, D → 4 BODA
8. Zadovoljava kriterije A, B, C, D → 4 BODA
9. Zadovoljava kriterije C i D → 2 BODA
10. Zadovoljava 0 kriterija → 1 BOD
11. Zadovoljava kriterij A, B i C → 4 BOD

UKUPNA OCJENA KVALITETE SUSTAVNOG PREGLEDA: **30 bodova.**

4.) „Effectiveness of melatonin treatment on circadian rhythm disturbances in dementia. Are there implications for delirium? A systematic review“ (126)

1. Zadovoljava kriterij B → 2 BODA
2. Zadovoljava kriterije A, B, i C → 4 BODA
3. Zadovoljava kriterije A, B, C, D → 4 BODA
4. Zadovoljava kriterij A, B i D → 4 BODA
5. Zadovoljava kriterije A, C i D → 3 BODA
6. Zadovoljava kriterije A, B i C → 4 BODA
7. Zadovoljava kriterije A, B i C → 3 BODA
8. Zadovoljava kriterije A, C i D → 3 BODA
9. Zadovoljava kriterije A → 1 BOD
10. Zadovoljava 0 kriterija → 1 BOD
11. Zadovoljava kriterije A i B → 3 BODA

UKUPNA OCJENA KVALITETE SUSTAVNOG PREGLEDA: **32 boda.**



## **5. RASPRAVA**

Cilj ovog istraživanja bilo je pronalaženje dokaza o djelotvornosti i sigurnosti melatonina u liječenju demencije. Krenuvši od Cochrane sustavnog pregleda (75), započelo je pretraživanje literature za što pouzdanijim i vjerodostojnijim dokazima, što ujedno i čini srž Farmakoterapije utemeljene na dokazima. Za svrhu ovog istraživanja korišteni su samo randomizirani kontrolirani pokusi (RCT) i sustavni pregledi koji se smatraju najkvalitetnijim izvorom podataka.

Cochrane sustavni pregled (75) čini osnovu ovog rada koji je zaključio da nisu pronađeni nikakvi značajni dokazi o utjecaju melatonina na smanjenje kognitivnog oštećenje povezano s demencijom, posebice Alzheimerovom bolešću. Meta-analiza rezultata MMSE ljestvice pokazala je nesignifikantni učinak melatonina na kognitivnu funkciju (3mg melatonina, 4 tjedna; 2.5 mg melatonina 6 tjedana; 2.5 mg (SR) melatonina, 7 tjedana). Rezultati ADAS-cog ljestvice također ukazuju na nesignifikantne učinke melatonina u dozama od 3 i 2.5 mg u razdoblju od 4 i 7 tjedana mjerenja.

Signifikantni učinci otkriveni su u psihopatološkom ponašanju analizom podataka dobivenih ADAS non-cognitive ljestvicom (3 mg melatonina, 4 tjedna) i NPI ljestvicom (2.5 mg melatonina, 7 tjedana). Jedini signifikantni zaključak proizašao iz analize longitudinalnih podataka (78) je pogoršanje u raspoloženju nakon primjene 2.5 mg melatonina u razdoblju od jedne godine. Ovaj neželjeni ishod rezultat je PGCARS ljestvice. Ostali podaci o raspoloženju, ponašanju i izvršavanju dnevnih aktivnosti, dobiveni procjenom navedene studije bili su nesignifikantni.

Nekoliko faktora treba ispitati prilikom razmatranja jačine zaključaka koja je podržana homogenošću ukupne studije. Udio pacijenata koji su sudjelovali u studijama uključenim u meta-analizu, a imali su dijagnosticiranu demenciju umjerenog stupnja, iznosio je osamdeset i jedan posto. Međutim, moguće je da rezultati meta-analize nisu primjenjivi na slabije ili ozbiljnije oblike kognitivnog oštećenja. Vrijeme proteklo od dijagnoze demencije do trenutka započinjanja studije također je moglo utjecati na ishode istraživanja (jedino studija (82) zabilježila je prosječno trajanje Alzheimerove bolesti u trenutku početka studije kao 4.9 godina, SD 3.0 godina). Ostala objašnjenja za nesignifikantni učinak liječenja melatoninom mogu se povezati s kratkim trajanjem studija. S obzirom da promatrani ishodi se mogu nastaviti i nakon završetka liječenja melatoninom, da bi se izbjegli učinci prenesene terapije, podaci dobiveni u druga tri tjedna unakrsne studije (86) su isključeni iz sustavnog pregleda (75). Nadalje, ako razlike između skupina koje su primale melatonin i placebo postoje, teško ih je uočiti zbog male

promjene u konačnom rezultatu što nas dovodi do zaključka da su potrebna istraživanja kroz duži vremenski period. Studija (78) jedina je uključila regresijsku analizu miješanog učinka za upotrebu dugoročnih podataka prikupljanjem informacija kroz period od 3.5 godina. Nekoliko zaključaka navedene studije nalaze se u oprečnosti s rezultatima meta-analize o signifikantnom učinku melatonina na poboljšanje psihopatološkog ponašanja, poput negativnih rezultata PGCARS ljestvice koji ukazuju na povećanu učestalost negativnog raspoloženja. Temeljem rezultata MOSES ljestvice, spomenuta studija uočila je još jedan neželjeni ishod, tj. signifikantni učinak na povećanje introvertnog ponašanja. Dakle, podaci o ponašanju i raspoloženju koji proizlaze iz meta-analiza nisu jednaki analizama provedenim u studiji (78). Treba naglasiti da je primarni ishod u dvije uključene studije, (81) i (82), bilo mjerenje učinka egzogenog melatonina na poremećaje spavanja u sudionika koji boluju od demencije. Svi sudionici u navedene dvije studije imali su poremećaj spavanja što može utjecati na rezultate ishoda ispitanih u sustavnom pregledu (75) i na taj način ograničavaju općenitost sustavnog pregleda. Studija (81) predložila je da melatonin može imati neizravan učinak na kognitivne i ne-kognitivne funkcije kroz poboljšanje ritma budnosti i spavanja, dok studija (82) raspravlja o mogućim hipnotskim učincima melatonina.

Istraživanje je nastavljeno pretraživanjem literature objavljene nakon Cochrane sustavnog pregleda (75). Rezultati proizašli iz dvije randomizirane kontrolirane studije (117) i (118) koje su zadovoljile kriterije uključivanje, donekle su se razlikovali od rezultata meta-analize, posebice u području kognicije. Razlika je vidljiva u rezultatima MMSE ljestvice. Studija Wade i suradnika (117) zabilježila je signifikantno poboljšanje MMSE rezultata ( $P=0.044$ ) što je posebno vidljivo u subpopulaciji koja je patila od insomnije ( $P=0.0177$ ). Signifikantna promjena na istoj mjernoj ljestvici uočena je i u studiji Rondanelli i suradnika (118) ( $F(1) = 15.20$ ;  $P < 0.001$ ). Te promjene ne treba shvatiti kao dokaz da melatonin može poslužiti kao lijek za demenciju, već samo otvaraju mogućnost razmišljanja o melatoninu kao mogućoj terapiji za usporavanje progresije te bolesti. Rezultati ostalih kognitivnih ljestvica poručile su nesigifikantne učinke melatonina. Što se tiče rezultata vezanih uz ponašanje i raspoloženje bolesnika, jedino podaci u studiji (117), koji su dobiveni korištenjem IADL ljestvice ukazuju na signifikantnu promjenu ( $P=0.004$ ) i učinkovitost terapije. Ova ljestvica nije korištena u nijednoj drugoj studiji te ove podatke treba uzeti s rezervom. Rezultati ostalih mjernih ljestvica ponašanja i raspoloženja pokazali su nesigifikantni učinak. Nije pronađena nijedna studija koja je mjerila parametre poput izvršavanja dnevnih aktivnosti, vrijeme proteklo prije stavljanja bolesnika u dom ili stres njegovatelja. Važno je spomenuti da problemi koji su

se javili prilikom razmatranja rezultata sustavnog pregleda (75), i u ovom slučaju nisu bili zanemarivi. Naime, u studijama (117) i (118) ispitanici su imali poremećaj spavanja te vrijeme trajanja svake studije možemo okarakterizirati kao prekratko (12 tjedana i 6 mjeseci), što predstavlja potencijalne probleme u tumačenju rezultata.

Pretragom novijih sustavnih pregleda, pronađena su tri odgovarajuća (124-126). U sustavnom pregledu (126) uključeno je četiri RCT-a koja su uključena i u Cochrane sustavni pregled (75) i pet serija slučajeva (nekontrolirane longitudinalne studije). Rezultati o izvršavanju dnevnih aktivnosti bili su nedostatni, dok su uočeni signifikantni učinci na ponašanje. Sustavni pregled (124) bazirao se na proučavanju problema spavanja, a kao sekundarnu mjeru ishoda proučavao je promjene u kogniciji nakon primjene melatonina, ali nikakvi signifikantni učinci nisu zabilježeni. Autori sustavnog pregleda (125) uključili su studije kao i Cochrane sustavni pregled (75), uz dodatak studije „*Gao QW LY, Luo GQ, Xiang W, Peng KR. [Effect of melatonin on mild Alzheimer's disease in elderly male patients]. Parct Geriatr.2009;23(1):56-58.*“ čije podatke nisam mogla naći u niti jednoj bazi podataka. Rezultati o kogniciji bili su nesignifikantni i nisu se uvelike razlikovali od rezultata ostalih sustavnih pregleda.

Napravljena je R-AMSTAR ocjena kvalitete za sva četiri sustavna pregleda, od kojih su Cochrane sustavni pregled (75) i (124) dobili istu ocjenu (37 od maksimalno 44 boda). Druga dva sustavna pregleda dobila su 32 (126) i 30 bodova (125). Iako se razlikuju po ocjenama, a samim time i po kvaliteti, sva četiri sustavna pregleda iznose isti zaključak.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Budući da nijedna studija nije pružila dovoljno pouzdanih dokaza o djelotvornosti melatonina u liječenju kognitivnog oštećenja povezanog s demencijom, njegova primjena u tu svrhu ne smatra se opravdanom.
2. Rezultati dviju novijih studija nisu dovoljni da bi se na temelju njih i rezultata samo jedne mjerne ljestvice (MMSE) moglo tvrditi da je uočen značajan učinak na kognitivne sposobnosti oboljelih.
3. Melatonin nije pokazao nikakve značajne nuspojave te se smatra sigurnim za primjenu.
4. Neophodno je provesti dodatna istraživanja s dužim vremenskim razdobljem da bi sa sigurnošću mogli utvrditi da je melatonin koristan u liječenju kognitivnog oštećenja povezanog s demencijom. Studije trebaju biti usmjerene na pojedince s dijagnosticiranom demencijom koji nemaju komorbiditete poput insomnije. Primarni ishodi istraživanja trebali bi biti promjene u kognitivnim sposobnostima, raspoloženju i ponašanju, a ne ishodi vezani uz spavanje.
5. Potrebno je ispitati opravdanost preventivne primjene melatonina, dok promjene u strukturi mozga uzrokovane demencijom nisu previše uznapredovale.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc.* 1958;80:2587-92.
2. McCord CP, Allen FP. Evidences associating pineal gland function with alterations in pigmentation. *J Exp Zool.* 1917;23:207-24.
3. Reiter RJ, Tan DX, Galano A. Melatonin: exceeding expectations. *Physiol Beth.* 2014;29(5):325-33.
4. Golombek DA, Rosenstein RE. Physiology of circadian entrainment. *Physiol Rev.* 2010;90(3):1063-102. Epub 2010/07/29.
5. Reiter RJ. Melatonin: the chemical expression of darkness. *Mol Cell Endocrinol.* 1991;79:C153-C8.
6. Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev.* 1991;12(2):151-80.
7. Becker-Andre M, Wiesenberg I, Schaeren-Wiemers N, Andre E, Missbach M, Saurat JH, et al. Pineal gland hormone melatonin binds and activates an orphan of the nuclear receptor superfamily. *J Biol Chem.* 1994;269(46):28531-4.
8. Cardinali DP, Rosner JM. Metabolism of serotonin by the rat retina in vitro. *J Neurochem.* 1971;18(9):1769-70.
9. Tosini G, Menaker M. The clock in the mouse retina: melatonin synthesis and photoreceptor degeneration. *Brain Res.* 1998;789(2):221-8.
10. Carrillo-Vico A, Calvo JR, Abreu P, al. e. Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine and/or paracrine substance. *FASEB J.* 2004;18(3):537-9.
11. Raikhlin NT, Kvetnoy IM. Melatonin and enterochromaffine cells. *Acta Histochem.* 1976;55(1):19-24.
12. Bubenik GA. Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Dig Dis Sci.* 2002;47(10):2336-48.
13. Pévet P. Melatonin. *Dialogues Clin Neurosci.* 2002;4(1):57-72.
14. Sharkey KM, Fogg LF, Eastman CI. Effects of melatonin administration on daytime sleep after simulated night shift work. *J Sleep Res.* 2001;10(3):181-92.
15. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *The Cochrane Database Syst Rev.* 2002(2):CD001520.
16. Reiter RJ, Tan DX, Osuna C, Gitto E. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. A review. *J Biomed Sci.* 2000;7(6):444-58.



17. Halliwell B. Free radicals, reactive oxygen species and human disease: a critical evaluation with special reference to atherosclerosis. *Br J Exp Pathol.* 1989;70:737-57.
18. Guidot DM, Repine JE, Kitlowski AD, Flores SC, Nelson SK, Wright RM, et al. Mitochondrial respiration scavenges extramitochondrial superoxide anion via a nonenzymatic mechanism. *J Clin Invest.* 1995;96:1131-6.
19. Shigenaga MK, Hagen TM, Ames BN. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(23):10771-8.
20. Ames BN. Endogenous oxidative DNA damage, aging, and cancer. *Free Radical Res Com.* 1989;7(3-6):121-8.
21. Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11(6):851-76.
22. Davies KJ. Oxidative stress, antioxidant defenses, and damage removal, repair, and replacement systems. *IUBMB Life.* 2000;50(4-5):279-89.
23. Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ, Qi WB, Karbownik M, Calvo JR. Significance of melatonin in antioxidative defense system: reactions and products. *Biol Signals Recept.* 2000;9(3-4):137-59.
24. Reiter RJ, Tan DX, Cabrera J, D'Arpa D, Sainz RM, Mayo JC, et al. The oxidant/antioxidant network: role of melatonin. *Bio Signals Recept.* 1999;8(1-2):56-63.
25. Tan DX, Manchester LC, Terron MP, Flores LJ, Reiter RJ. One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? *J Pineal Res.* 2007;42(1):28-42.
26. Tomas-Zapico C, Coto-Montes A. A proposed mechanism to explain the stimulatory effect of melatonin on antioxidative enzymes. *J Pineal Res.* 2005;39(2):99-104.
27. Reiter RJ, Paredes SD, Manchester LC, Tan DX. Reducing oxidative/nitrosative stress: a newly-discovered genre for melatonin. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2009;44(4):175-200.
28. Cuzzocrea S, Reiter RJ. Pharmacological actions of melatonin in acute and chronic inflammation. *Curr Top Med Chem.* 2002;2(2):153-65.
29. Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, Pilar Terron M, Flores LJ, Koppisepi S. Medical implications of melatonin: receptor-mediated and receptor-independent actions. *Adv Med Sci.* 2007;52:11-28.
30. Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, Tamura H. Melatonin defeats neurally-derived free radicals and reduces the associated neuromorphological and neurobehavioral damage. *J Physiol Pharmacol.* 2007;58 Suppl 6:5-22.

31. Andrabi SA, Sayeed I, Siemen D, Wolf G, Horn TF. Direct inhibition of the mitochondrial permeability transition pore: a possible mechanism responsible for anti-apoptotic effects of melatonin. *FASEB J*. 2004;18(7):869-71.
32. Skene DJ, Swaab DF. Melatonin rhythmicity: effect of age and Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*. 2003;38(1-2):199-206.
33. Cardinali DP, Esquifino AI, Srinivasan V, Pandi-Perumal SR. Melatonin and the immune system in aging. *Neuroimmunomodulat*. 2008;15(4-6):272-8.
34. Skene DJ, Vivien-Roels B, Sparks DL, Hunsaker JC, Pevet P, Ravid D, et al. Daily variation in the concentration of melatonin and 5-methoxytryptophol in the human pineal gland: effect of age and Alzheimer's disease. *Brain Res*. 1990;528(1):170-4.
35. Mishima K, Tozawa T, Satoh K, Matsumoto Y, Hishikawa Y, Okawa M. Melatonin secretion rhythm disorders in patients with senile dementia of Alzheimer's type with disturbed sleep-waking. *Biol Psychiatry*. 1999;45(4):417-21.
36. Ohashi Y, Okamoto N, Uchida K, Iyo M, Mori N, Morita Y. Daily rhythm of serum melatonin levels and effect of light exposure in patients with dementia of the Alzheimer's type. *Biol Psychiatry*. 1999;45(12):1646-52.
37. Brown GM, Young SN, Gauthier S, Tsui H, Grota LJ. Melatonin in human cerebrospinal fluid in daytime: its origin and variation with age. *Life Sci*. 1979;25(11):929-36.
38. Reiter RJ, Richardson BA. Some perturbations that disturb the circadian melatonin rhythm. *Chronobiol Int*. 1991;9(4):314-21.
39. Sack RL, Lewy AJ, Erb DL, Vollmer WM, Singer CM. Human melatonin production decreases with age. *J Pineal Res*. 1986;3(4):379-88.
40. Grossman H, Bergmann C, Parker S. Dementia: a brief review. *Mt Sinai J Med*. 2006;73(7):985-92.
41. Wortmann M. Dementia: a global health priority - highlights from an ADI and World Health Organization report. *Alzheimers Res Ther*. 2012;4(5):40.
42. Brookmeyer R, Gray S, Kawas C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health*. 1998;88(9):1337-42.
43. Petersen RC. Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer's disease. *Neurologia*. 2000;15(3):93-101.

44. Ivnik RJ, Smith GE, Lucas JA, Petersen RC, Boeve BF, Kokmen E, et al. Testing normal older people three or four times at 1- to 2-year intervals: defining normal variance. *Neuropsychology*. 1999;13(1):121-7.
45. Backman L, Jones S, Berger AK, Laukka EJ, Small BJ. Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychology*. 2005;19(4):520-31.
46. Gill DP, Hubbard RA, Koepsell TD, Borrie MJ, Petrella RJ, Knopman DS, et al. Differences in rate of functional decline across three dementia types. *Alzheimers Dement*. 2013;9(5 Suppl):S63-71.
47. Holmes C, Cairns N, Lantos P, Mann A. Validity of current clinical criteria for Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies. *Br J Psychiatry*. 1999;174:45-50.
48. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S10-5.
49. Brown RG, Marsden CD. How common is dementia in Parkinson's disease? *Lancet*. 1984;2(8414):1262-5.
50. Todd S, Barr S, Roberts M, Passmore AP. Survival in dementia and predictors of mortality: a review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28(11):1109-24.
51. Bachman DL, Wolf PA, Linn R, Knoefel JE, Cobb J, Belanger A, et al. Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimer type in the Framingham Study. *Neurology*. 1992;42(1):115-9.
52. Hofman A, Ott A, Breteler MM, Bots ML, Slooter AJ, van Harskamp F, et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet*. 1997;349(9046):151-4.
53. Kelley BJ, Petersen RC. Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurol Clin*. 2007;25(3):577-609.
54. Friedland RP, Fritsch T, Smyth KA, Koss E, Lerner AJ, Chen CH, et al. Patients with Alzheimer's disease have reduced activities in midlife compared with healthy control-group members. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(6):3440-5.
55. Wenk GL. Neuropathologic changes in Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 Suppl 9:7-10.

56. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*. 1992;256(5054):184-5.
57. Meraz-Rios MA, Lira-De Leon KI, Campos-Pena V, De Anda-Hernandez MA, Mena-Lopez R. Tau oligomers and aggregation in Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 2010;112(6):1353-67.
58. Swerdlow RH, Khan SM. A "mitochondrial cascade hypothesis" for sporadic Alzheimer's disease. *Med Hypotheses*. 2004;63(1):8-20.
59. Dubois MF, Hébert R. The incidence of vascular dementia in Canada: a comparison with Europe and East Asia. *Neuroepidemiology*. 2001;20(3):179-87.
60. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet*. 1974;2(7874):207-10.
61. Reed BR, Eberling JL, Mungas D, Weiner M, Kramer JH, Jagust WJ. Effects of white matter lesions and lacunes on cortical function. *Arch Neurol*. 2004;61(10):1545-50.
62. Roh JH, Lee JH. Recent updates on subcortical ischemic vascular dementia. *J Stroke*. 2014;16(1):18-26.
63. Rabinovici GD, Miller BL. Frontotemporal lobar degeneration: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. *CNS Drugs*. 2010;24(5):375-98.
64. Pressman PS, Miller BL. Diagnosis and management of behavioral variant frontotemporal dementia. *Biol Psychiatry*. 2014;75(7):574-81.
65. Cerami C, Cappa SF. The behavioral variant of frontotemporal dementia: linking neuropathology to social cognition. *Neurol Sci*. 2013;34(8):1267-74.
66. Warren JD, Rohrer JD, Rossor MN. Clinical review. Frontotemporal dementia. *BMJ*. 2013;347:f4827.
67. Hutchinson AD, Mathias JL. Neuropsychological deficits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a meta-analytic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(9):917-28.
68. Baba M, Nakajo S, Tu PH, Tomita T, Nakaya K, Lee VM, et al. Aggregation of alpha-synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Pathol*. 1998;152(4):879-84.
69. Chartier-Harlin MC, Kachergus J, Roumier C, Mouroux V, Douay X, Lincoln S, et al. Alpha-synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. *Lancet*. 2004;364(9440):1167-9.
70. McKeith I. Dementia with Lewy bodies. *Dialogues Clin Neurosci*. 2004;6(3):333-41.

71. Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1356-64.
72. Leverenz JB, McKeith IG. Dementia with Lewy bodies. *Med Clin North Am.* 2002;86(3):519-35.
73. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2001;56(9):1143-53.
74. Mosimann UP, McKeith IG. Dementia with lewy bodies--diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly.* 2003;133(9-10):131-42.
75. Jansen SL, Forbes DA, Duncan V, Morgan DG. Melatonin for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1).
76. Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, et al. From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance. *Open Dent J.* 2010;4:84-91.
77. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1984;34(7):939-44.
78. Riemersma-van der Lek RF, Swaab DF, Twisk J, Hol EM, Hoogendijk WJ, Van Someren EJ. Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299(22):2642-55.
79. Singer C. Quetiapine for the treatment of insomnia associated with Alzheimer's disease. *Clinical TrialsGov* 2005.
80. Higgins JPT GSe. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
81. Asayama K, Yamadera H, Ito T, Suzuki H, Kudo Y, Endo S. Double blind study of melatonin effects on the sleep-wake rhythm, cognitive and non-cognitive functions in Alzheimer type dementia. *J Nippon Med Sch.* 2003;70(4):334-41.

82. Singer C, Tractenberg RE, Kaye J, Schafer K, Gamst A, Grundman M, et al. A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep*. 2003;26(7):893-901.
83. Mellis C. Evidence-based medicine: what has happened in the past 50 years? *J Paediatr Child Health*. 2015;51(1):65-8.
84. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:10.
85. Gehrman PR, Connor DJ, Martin JL, Shochat T, Corey-Bloom J, Ancoli-Israel S. Melatonin fails to improve sleep or agitation in double-blind randomized placebo-controlled trial of institutionalized patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009;17(2):166-9.
86. Serfaty M, Kennell-Webb S, Warner J, Blizard R, Raven P. Double blind randomised placebo controlled trial of low dose melatonin for sleep disorders in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002;17(12):1120-7.
87. Baskett JJ, Broad JB, Wood PC, Duncan JR, Pledger MJ, English J, et al. Does melatonin improve sleep in older people? A randomised crossover trial. *Age Ageing*. 2003;32(2):164-70.
88. Bourne R. Evaluation of melatonin therapy on sleep and delirium in intensive care patients. ISRCTN Register: ISRCTN47578325 2006. [ : ISCTRN Register 2006].
89. Dowling GA, Burr RL, Van Someren EJ, Hubbard EM, Luxenberg JS, Mastick J, et al. Melatonin and bright-light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(2):239-46.
90. Eeles E. The effect of melatonin on sleep pattern and levels of agitation in patients with dementia. National Research Register 2003.
91. Furio AM, Brusco LI, Cardinali DP. Possible therapeutic value of melatonin in mild cognitive impairment: a retrospective study. *J Pineal Res*. 2007;43(4):404-9.
92. Haffmans PM, Sival RC, Lucius SA, Cats Q, van Gelder L. Bright light therapy and melatonin in motor restless behaviour in dementia: a placebo-controlled study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16(1):106-10.
93. Haworth J. A pilot, double-blind, placebo controlled, parallel group study of the effect of melatonin treatment in patients with Alzheimer's disease and sleep. National Research Register 2001a.

94. Peck JS, LeGoff DB, Ahmed I, Goebert D. Cognitive effects of exogenous melatonin administration in elderly persons: a pilot study. *Am Geriatr Psychiatry*. 2004;12(4):432-6.
95. Riemersma RF. Netherlands Institute for Brain Research Light and Melatonin: Effect on sleep, mood and cognition in demented elderly. *Neurobiol Aging*. 2004;25(S2):194.
96. Lek R-vd. The effect of light and/or melatonin on sleep, mood, cognition and behavior in demented elderly. *ISRCTN Register 2005*. [: *ISRCTN Register 2005*].
97. Savaskan E. [Melatonin in the elderly and Alzheimer's disease]. *Praxis*. 2006;95(47):1837-9.
98. Tozawa T, Mishima K, Satoh K. Melatonin replacement therapy for rest-activity rhythm disorder in patients with senile dementia of Alzheimer's Type. *Neurobiol Aging*. 1998;19(4):182.
99. Valtonen M, Niskanen L, Kangas AP, Koskinen T. Effect of melatonin-rich night-time milk on sleep and activity in elderly institutionalized subjects. *Nord J Psychiatry*. 2005;59(3):217-21.
100. Rabe-Jablonska J, Bienkiewicz W. [Anxiety disorders in the fourth edition of the classification of mental disorders prepared by the American Psychiatric Association: diagnostic and statistical manual of mental disorders (DMS-IV -- options book)]. *Psychiatr Pol*. 1994;28(2):255-68.
101. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40(9):922-35.
102. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-98.
103. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1984;141(11):1356-64.
104. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 1982;140:566-72.
105. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994;44(12):2308-14.
106. Galasko D, Bennett D, Sano M, Ernesto C, Thomas R, Grundman M, et al. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1997;11 Suppl 2:S33-9.

107. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
108. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Cornell Scale for Depression in Dementia. *Biol Psychiatry*. 1988;23(3):271-84.
109. Lawton MP, Van Haitsma K, Klapper J. Observed affect in nursing home residents with Alzheimer's disease. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 1996;51(1):P3-14.
110. Lawton MP. The Philadelphia Geriatric Center Morale Scale: a revision. *J Gerontol*. 1975;30(1):85-9.
111. Helmes E, Csapo KG, Short JA. Standardization and validation of the Multidimensional Observation Scale for Elderly Subjects (MOSES). *J Gerontol*. 1987;42(4):395-405.
112. Brorsson B, Asberg KH. Katz index of independence in ADL. Reliability and validity in short-term care. *Scand J Rehabil Med*. 1984;16(3):125-32.
113. Cohen-Mansfield J, Marx MS, Rosenthal AS. A description of agitation in a nursing home. *J Gerontol*. 1989;44(3):M77-84.
114. Bliwise DL, Lee KA. Development of an Agitated Behavior Rating Scale for discrete temporal observations. *J Nurs Meas*. 1993;1(2):115-24.
115. Rimmele U, Spillmann M, Bartschi C, Wolf OT, Weber CS, Ehlert U, et al. Melatonin improves memory acquisition under stress independent of stress hormone release. *Psychopharmacology*. 2009;202(4):663-72.
116. Aharon Y, Talmon M. (Public title) Study of the Efficacy of Circadin 2 mg in Patients With Mild to Moderate Alzheimer Disease Treated With AChE Inhibitor. *ClinicalTrials.gov*: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00940589>.
117. Wade AG, Farmer M, Harari G, Fund N, Laudon M, Nir T, et al. Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Clin Interv Aging*. 2014;9:947-61.
118. Rondanelli M, Opizzi A, Faliva M, Mozzoni M, Antonello N, Cazzola R, et al. Effects of a diet integration with an oily emulsion of DHA-phospholipids containing melatonin and tryptophan in elderly patients suffering from mild cognitive impairment. *Nutr Neurosci*. 2012;15(2):46-54.
119. Olcese JM, Cao C, Mori T, Mamcarz MB, Maxwell A, Runfeldt MJ, et al. Protection against cognitive deficits and markers of neurodegeneration by long-term oral administration of melatonin in a transgenic model of Alzheimer disease. *J Pineal Res*. 2009;47(1):82-96.



120. Cardinali DP, Vigo DE, Olivar N, Vidal MF, Furio AM, Brusco LI. Therapeutic application of melatonin in mild cognitive impairment. *Am J Neurodegen Dis.* 2012;1(3):280-91.
121. Anusha R, Raju AB, Deepika D, Phanindhra B, Vikas G. Effect of Melatonin on Vascular Dementia. *Electron J Bio.* 2014;10(4):125-35.
122. Cardinali DP, Furio AM, Brusco LI. Clinical aspects of melatonin intervention in Alzheimer's disease progression. *Curr Neuropharmacol.* 2010;8(3):218-27.
123. Garzón C, Guerrero JM, Aramburu O, Guzmán T. Effect of melatonin administration on sleep, behavioral disorders and hypnotic drug discontinuation in the elderly: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aging Clin Exp Res.* 2009;21(1):38-42.
124. McCleery J, Cohen DA, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(3).
125. Xu J, Wang LL, Dammer EB, Li CB, Xu G, Chen SD, et al. Melatonin for sleep disorders and cognition in dementia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2015;30(5):439-47.
126. de Jonghe A, Korevaar JC, van Munster BC, de Rooij SE. Effectiveness of melatonin treatment on circadian rhythm disturbances in dementia. Are there implications for delirium? A systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2010;25(12):1201-8.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Pronaći najbolje dostupne dokaze o učinkovitosti terapije melatoninom u liječenju demencije.

**Materijal i metode:** Na stranici Cochrane Library pronađen je sustavni pregled „Melatonin for the treatment of dementia“ koji je bio okosnica cjelokupnog istraživanja. Ponovljeno je identično pretraživanje kao i za prvobitni Cochrane sustavni pregled, s razlikom u vremenskom intervalu. Na taj način pretražene su sljedeće baze podataka: Medline (PubMed), PsycINFO, CINAHL, LILAC's, CDCIG SR, mRCT, IFPMA, UMIN Japan Trial Register, WHO Portal, Australasian Digital Theses, Index to Theses, ISI Web of Knowledge. Na temelju kriterija uključivanja i isključivanja navedenim u Cochrane sustavnom pregledu, prikupljeni su svi novi sustavni pregledi i randomizirani kontrolirani pokusi. Nakon pretraživanja literature napravljena je R-AMSTAR procjena Cochrane sustavnog pregleda i novih pronađenih sustavnih pregleda.

**Rezultati:** Prema Cochrane sustavnom pregledu nije pronađena nikakva signifikantna razlika između pacijenata koji su primali terapiju melatoninom i placebo. Primarni ishodi uključuju kogniciju, raspoloženje i ponašanje te izvršavanje dnevnih aktivnosti. Signifikantne promjene u MMSE rezultatu korištenom za mjerenje kognitivnih sposobnosti, pokazuju poboljšanje ( $P=0.044$ ); ( $F(1) = 15.20$ ;  $P < 0.001$ ) jedino u novijim studijama, nastalim nakon Cochrane sustavnog pregleda. Te promjene ne treba shvatiti kao dokaz da melatonin može poslužiti kao lijek za demenciju, već samo otvaraju mogućnost razmišljanja o melatoninu kao terapiji za usporavanje progresije te bolesti. Usporedbom svih prikupljenih podataka iz sustavnih pregleda i RCT-eva, uočeno je da se rezultati ostalih ishoda, ne razlikuju. Melatonin nije ostvario signifikantne učinke niti na sekundarne ishode koji uključuju skraćivanje vremena proteklog prije institucionalizacije pacijenta, stres njegovatelja te kvalitetu života. Nisu zabilježene nikave ozbiljnije nuspojave, te se melatonin može smatrati poprilično sigurnim. Cochrane sustavni pregled je prema R-AMSTAR procjeni ocijenjen sa 37 bodova. Pronađena su još tri sustavna pregleda, koja su ocijenjena s 37, 32 i 30 bodova.

**Zaključak:** Na temelju pregledanih sustavnih pregleda i randomiziranih kontroliranih pokusa dolazimo do zaključka da upotreba melatonina nije opravdana u liječenju kognitivnog oštećenja povezanog s razvojem demencije.

## **9. SUMMARY**

**Diploma Thesis Title:** Finding evidence of efficacy and safety of melatonin in the treatment of dementia: systematic review approach.

**Objectives:** Finding the best available evidence of efficacy and safety of melatonin in dementia.

**Material and Methods:** „Melatonin for the treatment of dementia“ systematic review was found by searching the Cochrane Library website. Further, we searched Medline (PubMed), PsycINFO, CINAHL, LILAC's, CDCIG SR, mRCT, IFPMA, UMIN Japan Trial Register, WHO Portal, Australasian Digital Theses, Index to Theses, ISI Web of Knowledge databases in order to find new randomised controlled trials and systematic reviews, following the same criteria that were used in Cochrane systematic review. After the search for the studies was done, we made a quality assessment of all systematic reviews using R-AMSTAR tool.

**Results:** According to Cochrane systematic review, no difference was found between patients using melatonin and patients using placebo. The primary outcomes include cognition, mood and behavior and functions of daily living. A significant change in the MMSE score used for measuring cognitive ability, shows improvement ( $P=0.044$ ); ( $F(1) = 15.20$ ;  $P < 0.001$ ) only in the recent studies, written after the Cochrane systematic review. Those changes do not imply on restraining the progression of the disease, but only point to a possibility for the use of melatonin as a therapy for slowing down the progression of dementia. Comparing all the data from the systematic reviews and RCT's, it is noticed that the results of all other outcomes do not differ. Melatonin did not achieve any significant effect on the secondary outcomes which include shortening the time before institutionalization, caregivers stress and the quality of life. No serious sideeffects were noticed, so melatonin can be considered pretty safe for use. Total R-AMSTAR score for Cochrane systematic review was 37. Three more systematic reviews were found. R-AMSTAR total score for them was 37, 32 and 30.

**Conclusion:** Based on the reviewed systematic reviews and randomized controlled trials, we come to a conclusion that the use of melatonin in the treatment of cognitive impairment related to dementia is not justified.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODACI**

**Ime i prezime:** Lea Cicvarić

**Adresa:** Frankopansa 72, 31 000 Osijek

**Telefon:** +385989017952

**Elektronička pošta:** [lea.cicvaric@gmail.com](mailto:lea.cicvaric@gmail.com)

**Državljanstvo:** Republike Hrvatske

**Datum i mjesto rođenja:** 30. rujna 1991. godine, Koprivnica

## **IZOBRAZBA**

- 1998. – 2006. Osnovna škola „Mladost“ u Osijeku
- 2006. – 2010. Isusovačka klasična gimnazija s pravom javnosti u Osijeku
- 2010. – 2015. Medicinski fakultet i Kemijsko tehnološki fakultet u Splitu, integrirani studij „Farmacija“

## **MATERINSKI JEZIK**

- Hrvatski jezik

## **OSTALI JEZICI**

- Engleski jezik – tečno
- Njemački jezik- osnovno

## **ČLANSTVO**

- CPSA Split (Udruga studenata Farmacije i Medicinske biokemije Hrvatske)

