Pronalaženje dokaza o djelotvornosti i sigurnosti homeopatskih pripravaka u liječenju sindroma iritabilnog crijeva (IBS): sustavni pregled literature

Bućan, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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:167:421651

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of chemistry and technology - University of Split

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

KEMIJSKO TEHNOLOŠKI FAKULTET
I
MEDICINSKI FAKULTET

Marija Bućan

PRONALAŽENJE DOKAZA O DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI HOMEOPATSKIH PRIPRAVAKA U LIJEČENJU SINDROMA IRITABILNOG CRIJEVA (IBS): „SUSTAVNI“ PREGLED LITERATURE

Diplomski rad

Akademska godina 2016. / 2017.

Mentor:
prof. dr. sc. Darko Modun

Split, listopad 2017.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

KEMIJSKO TEHNOLOŠKI FAKULTET
I
MEDICINSKI FAKULTET

Marija Bućan

PRONALAŽENJE DOKAZA O DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI HOMEOPATSKIH PRIPRAVAKA U LIJEČENJU SINDROMA IRITABILNOG CRIJEVA (IBS): „SUSTAVNI“ PREGLED LITERATURE

Diplomski rad

Akademska godina 2016. / 2017.

Mentor:
prof. dr. sc. Darko Modun

Split, listopad 2017.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

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

Znanstveno područje: Biomedicinske znanosti
Znanstveno polje: Farmacija
Nastavni predmet:
Tema rada je prihvaćena na sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta
Mentor: prof. dr. sc. Darko Modun
Pomoć pri izradi:

PRONALAŽENJE DOKAZA O DJELOTVORNOSTI HOMEOPATSKIH PRIPRAVAKA U LIJEČENJU SINDROMA IRITABILNOG CRIJEVA: SUSTAVNI PREGLED LITERATURE

Marija Bućan, broj indeksa: 66

Sažetak:

Cilj istraživanja: Pronaći najbolje dostupne dokaze o sigurnosti i učinkovitosti homeopatskih pripravaka u liječenju sindroma iritabilnog crijeva.

Materijal i metode: Temelj istraživanja predstavlja sustavni pregled „Homeopathy for treatment of irritable bowel syndrome“ pronađen na stranici Cochrane Library. Pretraživanjem baza MEDLINE, DARE i CENTRAL pronađen je jedan randomizirani kontrolirani pokus, na temelju ulaznih i izlaznih kriterija Cochrane sustavnog pregleda. Procjena kvalitete Cochrane sustavnog pregleda učinjena je koristeći R-AMSTAR kriterije.

Rezultati: Osim Cochrane sustavnog pregleda pronađen je jedan randomizirani kontrolirani pokus. Cochrane sustavni pregled uključio je tri randomizirana kontrolirana pokusa. Meta-analiza dvaju randomiziranih kontroliranih pokusa obrađenih u Cochrane sustavnom pregledu pronašla je statistički značajnu razliku u sveukupnom poboljšanju zdravlja između homeopatskog pripravka i placeba, u korist homeopatskog pripravka. Treća studija uključena u Cochrane sustavni pregled nije pronašla statistički značajnu razliku između homeopatskog i uobičajenog liječenja. Randomizirani kontrolirani pokus pronađen nakon zadnjeg pregleda literature Cochrane sustavnog pregleda pokazao je statistički značajnu razliku u koristi homeopatskog liječenja, prilikom uspoređivanja poboljšanja skupine liječene samo uobičajenim liječenjem i skupine liječene homeopatijom uz uobičajeno liječenje. Cochrane sustavni pregled ocijenjen je s ukupno 38 bodova.

Zaključak: Dokazi o djelotvornosti homeopatskih pripravaka u liječenju sindroma iritabilnog crijeva su ograničeni te ih treba tumačiti s oprezom zbog upitne metodološke kvalitete ispitivanja, kratkog trajanja studija, malog broja ispitanika te nedostatka podataka. Zbog svega navedenog ne može se dati pouzdan zaključak o djelotvornosti homeopatskih pripravaka u liječenju sindroma iritabilnog crijeva. Nijedna od uključenih studija nije izvjestila o nuspojavama homeopatskih pripravaka, stoga ne može se donijeti zaključak o sigurnosti homeopatskih pripravaka u liječenju sindroma iritabilnog crijeva.

Ključne riječi: irritable bowel syndrome, homeopathy

Rad sadrži: 78 stranica, 3 slike, 4 tablice, 0 priloga, 76 literaturnih referenci

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav Povjerenstva za obranu:

1. izv. prof. dr. sc. Renata Peotić - predsjednik
2. prof. dr. sc. Zoran Valić - član
3. prof. dr. sc. Darko Modun - član-mentor

Datum obrane: 5. listopada 2017.

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Kemijsko-tehnološkog fakulteta Split, Ruđera Boškovića 35 i Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 2.

BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

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

Scientific area: Biomedical sciences
Scientific field: Pharmacy
Course title:
Thesis subject was approved by Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, and Faculty Council of School of Medicine.
Mentor: Darko Modun, MD, PhD, prof.
Technical assistence:

FINDING EVIDENCE OF EFFICACY AND SAFETY OF HOMEOPATHY FOR TREATMENT OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME: SYSTEMATIC REVIEW APPROACH

Marija Bućan, index number: 66

Summary:
Objectives: : Finding the best available evidence of efficacy and safety of homeopathy for treatment of irritable bowel syndrome
Material and methods: The basis of the research is the systematic review „Homeopathy for treatment of irritable bowel syndrome“ found on Cochrane Library website. New randomised controlled trial was found by searching MEDLINE, DARE and CENTRAL databases, following the inclusion and exclusion criteria used in Cochrane systematic review. Quality assessment of Cochrane systematic review was made using R-AMSTAR tool.
Results: Beside Cochrane systematic review one randomised controlled trial was found. Cochrane systematic review included three randomised controlled trials. A meta-analysis of two studies found a statistically significant difference in global improvement in the homeopathy group and placebo, in favour of homeopathic treatment. Third study included in Cochrane systematic review found no statistically significant difference between individualsed homeopatic treatment and usual care. Randomised controlled trial found after the last Cochranes literature search found statistically significant difference between homeo- pathic treatment plus usual care and usual care alone, in favour of homeopathic treatment. R-AMSTAR total score for Cochrane systematic review was 38 points.
Conclusion: Clinical evidence in support of efficacy of homeopathy in treatment of irritable bowel syndrome are limited and should be interpreted with caution due to the questionable methodological quality of trials, short-term follow-up, small number of participants, and sparse dana, therefore no conclusion about efficacy of homeopathy in treatment of irritable bowel syndrome can be drawn. None of the included studies reported about side effects of homeopathic remedies so conclusion about safety of homeopathy cannot be made.

Key words: irritable bowel syndrome, homeopathy

Thesis contains: 78 pages, 3 figures, 4 tables, 0 supplements, 76 references

Original in: Croatian

Defence committee:

1. Renata Pecotić, MD, PhD, associate prof. - chair
2. Zoran Valić, MD, PhD, prof. - member
3. Darko Modun, MD, PhD, prof. – member - mentor

Defence date: 5th October 2017.

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposed in Library of Faculty of Chemistry and Technology Split, Ruđera Boškovića 10 and Library of School of Medicine, Šoltanska 2.

SADRŽAJ

1. UVOD 8

1.1. Homeopatija 9

1.1.1. Tipovi homeopatije 9

1.1.2. Proces proizvodnje homeopatskih pripravaka 10

1.1.3. Mehanizam djelovanja 10

1.1.4. Sigurnost homeopatskih pripravaka 11

1.1.5. Djelotvornost homeopatskih pripravaka 11

1.2. Sindrom iritabilnog crijeva 12

1.2.2. Prevalencija 13

1.2.3. Post-infektivni IBS 13

1.2.4. Povezanosti između IBS-a i drugih poremećaja 14

1.2.5. Faktori rizika 14

1.2.6. Mehanizam 14

1.2.7. Neuroimunološke interakcije 15

1.2.8. Crijevna mikroflora 16

1.2.9. Mozak i ponašanje 16

1.2.10. Dijagnostika 16

1.2.11. Liječenje 17

1.2.12. Kvaliteta života 18

1.3. Homeopatski pripravci u sindromu iritabilnog crijeva 19

2. CILJ ISTRAŽIVANJA 20

3. MATERIJALI I METODE 22

3.1. Pretraživanje literature objavljene nakon Cochrane sustavnog pregleda 23

3.1.1. Pretraživanje baza MEDLINE (PubMed) i CENTRAL za randomizirane kontrolirane pokuse (RCT) 23

3.1.2. Pretraživanje baza DARE i MEDLINE (PubMed) za sustavne preglede 23

3.3. Metode pretraživanja za identifikaciju studija 25

3.4. Prikupljanje i analiza podataka 26

3.5. Kvaliteta sustavnih pregleda 28

4. REZULTATI 36

4.1. Rezultati Cochrane sustavnog pregleda 37

4.1.1. Opis studija 37

4.1.1. Rizik od pristranosti u uključenim studijama 46

4.1.2. Učinak intervencije 48

4.2. Pretraživanje literature objavljene nakon Cochrane sustavnog pregleda 52

4.2.1. Pretraživanje baza DARE i MEDLINE (PubMed) za sustavne preglede 56
4.3. R-AMSTAR procjena sustavnih pregleda 58
5. RASPRAVA 59
6. ZAKLJUČAK 63
8. SAŽETAK 71
9. SUMMARY 73
10. POPIS KRATICA 75
11. ŽIVOTOPIS 77

ZAHVALA

Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Darku Modunu na pruženoj pomoći, strpljenju i savjetima prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji na ljubavi i razumijevanju koje su mi pružili tijekom cijelog obrazovanja.

Zahvaljujem svom dečku Ivanu na ljubavi, strpljenju i podršci tijekom studiranja i pisanja diplomskog rada.

Zahvaljujem svojim prijateljima na divnom prijateljstvu i lijepim uspomenama u proteklih 5 godina.

1. UVOD

1.1. Homeopatija

Homeopatija je popularna metoda komplementarne terapije. Utemeljio ju je Samuel Hahneman u 18. stoljeću u Njemačkoj na principu „slično se liječi sličnim“, gdje supstanca koja uzrokuje simptom u zdravog pojedinca liječi te iste simptome u bolesti (1).

Homeopatski pristup liječenju bolesti se temelji na 4 pretpostavke:

1. princip „slično se liječi sličnim“
2. provođenje pokusa na zdravim pojedincima
3. korištenje visoko razrijeđenih lijekova
4. propisivanje individualiziranih lijekova.

Iako se velika važnost daje visoko razrijeđenim lijekovima, oni se uvode u terapiju sekundarno, kako bi smanjili početno pogoršanje simptoma do kojeg dolazi zbog liječenja onim što uzrokuje bolest. Princip „slično se liječi sličnim“ ima za cilj potaknuti sekundarni odgovor organizma protiv bolesti te na taj način dovesti do izlječenja (2).

1.1.1. Tipovi homeopatije

Homeopatsko liječenje varira između različitih praktičara. Postoje 4 glavna tipa homeopatije: individualizirana, klinička, kompleksna homeopatija i izopatija. Individualizirana (klasična) homeopatija najzastupljeniji je tip u Ujedinjenom Kraljevstvu. Uključuje niz opširnih savjetovanja za procjenu simptoma, učinka lijeka i drugih problema koji mogu utjecati na pacijenta kako bi izabrali prikladan lijek, prilagođen pojedinom pacijentu (3). Smatra se da individualizirana homeopatija koristi psihoterapiju kao metodu liječenja koja doprinosi mogućem učinku homeopatskih pripravaka. U kojoj je mjeri za potencijalni učinak homeopatskih lijekova odgovorna psihoterapija, a u kojoj homeopatski pripravci nije poznato (4).

Klinička homeopatija koristi isti lijek u svih pacijenata s istim kliničkim stanjem, npr. likopodium za sindrom iritablinog crijeva (IBS), arniku za modrice, bez detaljnog razgovora i opširnog savjetovanja. Treći tip homeopatije je kompleksna homeopatija u kojoj se različiti lijekovi daju u fiksnim kombinacijama ili istovremeno. Posljednji tip je izopatija gdje se lijek temelji na supstanci koja je dovela do problema, npr. polen za peludnu groznicu (3).

1.1.2. Proces proizvodnje homeopatskih pripravaka

Proces proizvodnje homeopatskih lijekova uključuje niz razrjeđenja i snažnih mućkanja (eng. succussion). Kombinacija dva navedena procesa zove se „potenciranje“ ili „sekvencijska klinička aktivacija“. Mnogi su homeopatski pripravci razrijeđeni iznad Avogadrovog broja i zato ulaze u kategoriju visoko razrijeđenih otopina (UHD). Glavna zamjerka homeopatskim pripravcima je da su previše razrijeđeni da bi u njima bilo aktivnih supstanci (5). Avogadrov broj je broj molekula u molu supstance, približno 6.0025×10^{23}, što znači da uzorak razrijeđen iznad 10^{24} vjerojatno nema prisutnu niti jednu izvornu molekulu. Biološki učinci UHD-a možda ovise o sekvencijskoj kliničkoj aktivaciji, ali mehanizam po kojem sekvencijska aktivacija omogućuje UHD-u da bude biološki aktivna je nepoznat. Česta je teorija koja govori o stabilnoj strukturi vode, stvorenoj interakcijama između molekula biološkog materijala i vode u kojoj se otapa, što omogućuje vodi da zadrži informaciju o biološkom materijalu (3). Razmatranja razrjeđenja u svjetlu Langmuirove jednadžbe govore da zbog površinskog efekta lijekovi nisu toliko mnogo razrijeđeni, kao što se čini kada ih se promatra samo sa principa Avogadrovog broja (5).

1.1.3. Mehanizam djelovanja

Mehanizam po kojem djeluju homeopatski pripravci nije u potpunosti poznat. Dio teoretičara smatra da se homeopatija temelji na energiji. Tvrde da komplementarna medicina, uključujući i akupunkturu, modificirajući energiju djeluje na pojedinca u cjelini. Primjena navedene teorije na klasičnu homeopatiju može unaprijediti razumijevanje mehanizama homeopatskih pripravaka i osigurati smjer za daljnja istraživanja koja nadilaze usmjerenost samo na kliničke pokuse i ljekovite pripravke te su više usmjereni na pojedinca nego na bolest (6).

U antičkoj Grčkoj Hipokrat je tvrdio da se bolesti mogu liječiti na principu suprotnosti ili na principu sličnosti. Konvencionalna medicina koristi prvi princip u liječenju bolesti, tj. lijekove koji imaju primarni učinak protiv znakova i simptoma bolesti kako bi se smanjile ili neutralizirale njihove manifestacije. Fenomen zamijećen na velikom broju konvencionalnih lijekova je paradoksalna reakcija organizma (eng. rebound effect), tj. sekundarna reakcija organizma koja se javlja nakon primarne reakcije i u suprotnosti je s njom (7).

U zadnjih 10 godina, brojni su farmakolozi predložili strategiju paradoksalne farmakologije, koja govori da se neki konvencionalni lijekovi, koji uzrokuju pogoršanje

simptoma na kratko vrijeme, mogu koristiti dugoročno u liječenju bolesti. Takva teza ide u prilog homeopatiji i njenim principima, sugerirajući da homeopatija već dva stoljeća koristi paradoksalne reakcije organizma (eng. rebound effect) kako bi liječila bolesti (7).

1.1.4. Sigurnost homeopatskih pripravaka

Homeopatski pripravci pripisani od strane obučenih profesionalaca obično se smatraju sigurnima (8). Homeopatija ima znatno više nuspojava od placeba (OR 1.42) i znatno manje od konvencionalne medicine (OR 0.67) (9). Sustavni pregled homeopatskih istraživanja od 1994. do 2015. pokazuje da homeopatski pripravci kod zdravih pojedinaca izazivaju simptome koji se razlikuju od simptoma u kontrolnim skupinama koje primaju placebo. Takav zaključak predstavlja temelje za daljnja ispitivanja homeopatskih pripravaka u kojima će se pokušati dokazati da se učinci homeopatskih pripravaka razlikuju od placeba (10).

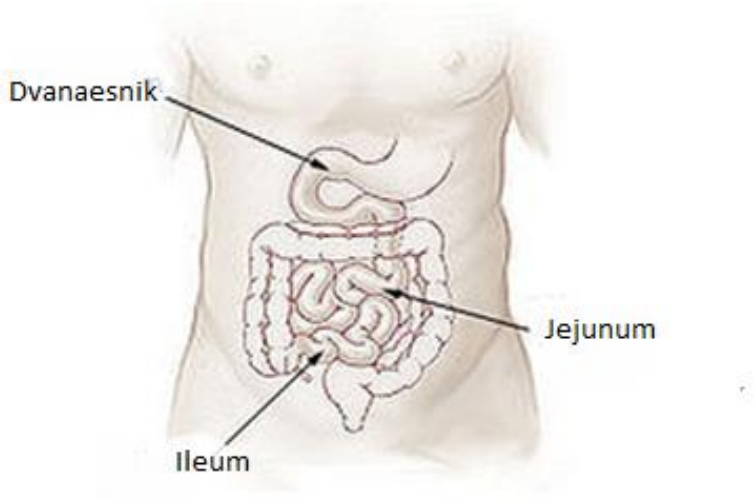
1.1.5. Djelotvornost homeopatskih pripravaka

Iako broj randomiziranih kontroliranih pokusa (RTC-ova) o homeopatiji raste nakon 1994. godine, zbog loše kvalitete studija ograničena je interpretacija njihovih rezultata (11).

Sistemski pregled i meta-analiza RTC-ova o homeopatiji pokazali su da lijekovi koje nudi individualizirana homeopatija imaju malu, određenu učinkovitost u liječenju. No zbog niske ili neodređene kvalitete ispitivanja potreban je oprez kod takvih tvrdnji (12), (13).

1.2.Sindrom iritabilnog crijeva

Sindrom iritabilnog crijeva (IBS) je funkcionalni poremećaj kojeg karakteriziraju bol u abdomenu, nepravilna stolica i nadutost. Simptomi se razlikuju između pojedinih pacijenata. Postoje četiri tipa IBS-a prema prirodi nepravilne stolice koja se najčešće javlja: IBS kod kojeg dominira konstipacija (IBS-C), IBS s proljevom (IBS-D), mješoviti tip IBS-a (IBS-M) i neodređeni tip (IBS-U). Simptomi nisu kod svih pacijenata jednako izraženi. Dok su kod nekih simptomi blagi, kod drugih su srednje ili jako izraženi. IBS se često povezuje s drugim somatskim komorbiditetima, psihičkim stanjima i visceralnom osjetljivošću. Prevalencija IBS-a prema Rome IV kriterijima u Sjedinjenim Američkim Državama, Kanadi i Ujedinjenom Kraljevstvu je 6.1%, 5.8% i 5.5%. Sindrom znatno narušava kvalitetu života poput drugih kroničnih bolesti kao što su dijabetes i hepatitis (14).



Slika 1. Tanko i debelo crijevo

1.2.1. Etiologija

IBS je bolest nepoznate etiologije (15). Smatra se da je patogeneza jako složena. Opisano je nekoliko funkcionalnih promjena povezanih s IBS-om, poput visceralne preosjetljivosti, promjena u funkcioniranju mozga, promjene motiliteta crijeva, sekretorna disfunkcija, somatski i psihijatrijski komorbiditeti. Nadalje, gastrointestialne abnormanosti, poput imunološke aktivacije, oštećene mukoze crijeva, podražljivosti živaca, promjene nakon infekcija, promijenjena ekspresija i otpuštanje mukoznih i imunoloških medijatora i

promijenjena ekspresija gena, također se povezuju s IBS-om. Unatoč tome, još nije utvrđena veza između patogeneze i simptoma IBS-a (16).

1.2.2. Prevalencija

Prevalencija IBS-a ovisi o dijagnostičkim kriterijima i populaciji. Prevalencija IBS-a je u Sjedinjenim Američkim Državama, Kanadi i Ujedinjenom Kraljevstvu prema Rome III kriterijima bila gotovo dvostruko veća nego što je prema Rome IV kriterijima, prema kojima iznosi 6.1%, 5.8% i 5.5%, što se najviše pripisuje tome što kriterij za postavljanje dijagnoze nije više nelagoda u abdomenu, nego bol u abdomenu (17). Postoje značajne razlike u učestalosti IBS-a između država i rasa. Prevalencija u zapadnoj hemisferi je između 3 i 25%, s tim da je češća u žena nego u muškaraca (3:1). IBS se tradicionalno smatra poremećajem mladih i zrelih odraslih ljudi, ali postoje dokazi koji govore da prevalencija raste kod starije populacije, no često se ne postavi dijagnoza zbog toga što se simptomi pripišu organskim uzrocima. Incidencija raste tijekom adolescencije i doseže vrhunac između trećeg i četvrtog desetljeća života (18). Populacijske statistike za većinu Afričkih i Azijskih zemalja su nedostupne, poglavito zbog toga što je teško razlikovati infektivni proljev i IBS u tropskim zemljama, pogotovo u zemljama sa nerazvijenom zdravstvenom zaštitom (16).

1.2.3. Post-infektivni IBS

Nekoliko studija pokazalo je povezanost između IBS-a i preboljele gastrointestinalne infekcije bilo bakterijske bilo virusne ili drugog podrijetla, Veća je prevalencija IBS-a nakon epidemija nego nakon putničke dijareje (19). Incidencija za razvoj post-infektivnog IBS-a nakon epidemije je između 7 i 36%, nakon individualne infekcije je između 4 i 36%, a nakon putničkog proljeva je između 4 i 14% (20). Najveći faktor rizika za razvoj post-infektivnog prolijeva je ozbiljnost prolijeva za vrijeme trajanja infekcije, no postoje i drugi bitni faktori rizika, a to su toksičnost bakterije kojom je osoba bila zaražena, dob (< 60 godina) i ženski spol (16).

1.2.4. Povezanosti između IBS-a i drugih poremećaja

Preklapanje između IBS-a i drugih gastrointestinalnih poremećaja kao što su funkcionalna dispepsija, žgaravica, gastroezofagealni refluks, mučnina (21), proljev, inkontinencija i konstipacija veće je od 20% (22). Drugi poremećaji povezani s IBS-om su sindrom kronične karlične urološke boli, vulvodinija, prekomjerno aktivan mjehur, fibromijalgija, predmenstrualni sindrom, seksualna disfunkcija, kronični umor, migrena, poremećaji u prehrani, intolerancija na hranu itd. (23). Nadalje, studije su pokazale prisutnost psihijatrijskih komorbiditeta (poput anksioznosti, depresije, neurotičnosti) ne samo u IBS-u, nego i u bolestima povezanim s IBS-om. Stopa povezanosti između IBS-a i nabrojanih poremećaja je iznad očekivanja (24).

1.2.5. Faktori rizika

Najbolje dokazani faktor rizika je ženski spol (25). Incidencija IBS-a se smanjuje s godinama (26). Osobni faktori rizika su ženski spol, godine (< 50), niska porođajna masa, nizak indeks tjelesne mase, ako je pacijent dojen kraće od 6 mjeseci te ako ima kućnog ljubimca biljojeda. Psihološki faktori rizika su niska kvaliteta života, stres, spolno ili fizičko zlostavljanje, anksioznost, depresija, nasilje među partnerima i ovisnost (16).

1.2.6. Mehanizam

Iako je uzrok IBS-a nepoznat, povećava se razumijevanje potencijalnih mehanizama uključenih u disfunkciju crijeva, visceralnu osjetljivost i druge simptome. Sve veći broj dokaza ide u prilog tome da u IBS-u ulogu imaju epitelna barijera, antigeni iz hrane i žučne kiseline koje uzrokuju abnormalni odgovor ključnih regulatora senzomotoričke funkcije, uključujući os hipotalamus-hipofiza-andrenalna žlijezda, os mozak-crijeva i enterički živčani sustav (ENS). Navedeni faktori možda imaju ulogu kao potencijalni biomarkeri bolesti. Nadalje, prisutni su psihološki faktori kao što su depresija, anksioznost, koji odgovaraju na abdominalne simptome i psihosocijalni faktori koji utječu na intestinalne funkcije poput motiliteta i osjetljivosti crijeva (16).

Crijevni epitel

Crijevni epitel predstavlja veliku površinu koja je konstantno u kontaktu s okolišem i bakterijama koje predstavljaju izazov za imunološki sustav. Povećana permeabilnost crijeva smatra se ranim događajem u razvoju IBS-a koji vodi do slabe imunološke infiltracije sluznice crijeva (16).

Žučne kiseline

Kod dijela pacijenata koji imaju IBS-D povišena je ukupna razina žučnih kiselina zbog povećane sekrecije i sinteze serumskog komplementa C4, što utječe na crijevne navike ubrzavajući prolazak fecesa kroz kolon, uzrokujući proljev i visceralnu preosjetjivost u IBS-u. Geni koju su uključeni u metabolizam i funkciju žučnih kiselina povezuju se s IBS-D (27), (28).

Imunološki sustav

Smatra se da imunološki sustav sudjeluje u patofiziologiji IBS-a. Postoji nekoliko činjenica koje idu u prilog toj tezi. Jedna od njih je infektivni gastroenteritis koji je veliki faktor rizika za razvoj IBS-a (20). Trećina pacijenata s upalnom bolesti crijeva u fazi remisije doživi simptome slične simptomima IBS-a što također upućuje na ulogu imunološkog odgovora (16). Imunohistokemijski podaci pokazuju povećanu infiltraciju sluznice tankog i debelog crijeva T stanicama i mastocitima u nekih pacijenata s IBS-om (29).

1.2.7. Neuroimunološke interakcije

U usporedbi s kontrolnim medijatorima, mukozni medijatori izolirani biopsijom iz pacijenata s IBS-om prouzrokovali su jaču aktivaciju visceralnih i somatskih putova boli kada su aplicirani na intestinalne preparate izolirane iz glodavaca. Smatra se da mastociti i enteroendokrine stanice sudjeluju u abnormalnom neuralnom signaliziranju. Zbog toga što se ljudski neuroni enteričkog živčanog sustava (ENS) aktiviraju djelovanjem histamina iz mastocita i serotonina iz enteroendokrinih stanica smatra se da mastociti i enteroendokrine stanice sudjeluju u abnormalnom signaliziranju (16).

1.2.8. Crijevna mikroflora

Gastrointestinalna mirkoflora je različita i utječe na ljudsko zdravlje. Zbog velike složenosti i interindividualnih razlika teško je u potpunosti definirati na koji način mikroorganizmi utječu na razvoj i tijek IBS-a (30). Iako prehrana može utjecati na mikrofloru, ona je stabilna. Promjene u prehrani trebale bi biti jako velike kako bi se postigli dubinski utjecaji na mirkofloru i na IBS (31).

1.2.9. Mozak i ponašanje

IBS se često povezuje s različitim psihološkim poremećajima, pogotovo s anksioznošću i depresijom. Samo 50% pacijenata s IBS-om žali se isključivo na gastrointestinalne tegobe, bez spominjanja psihičkih tegoba (32). Mozak preko autonomnog živčanog sustava i osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda utječe na motilitet i sekreciju crijeva, crijevnu permeabilnost, imunološku funkciju i crijevnu mikrofloru koji su poremećeni u IBS-u (16).

1.2.10. Dijagnostika

Fizikalni pregled treba biti uključen u postavljanje dijagnoze da bi se isključili organski uzroci simptoma. Pregledom abdomena rijetko se postavi dijagnoza IBS-a, ali odsustvo objektivnih nalaza fizikalnog pregleda pomaže u postavljanju dijagnoze IBS-a. Digitalni rektalni pregled bitan je dio fizikalnog pregleda, pogotovo kod pacijenata s konstipacijom, jer je važno isključiti karcinom prije postavljanja dijagnoze (33). Perianalni pregled treba biti dio pregleda da bi se moglo isključiti analne fistule i drugu analnu patologiju (16).

Laboratorijske pretrage nisu zanemarene u dijagnostici IBS-a. Nedavni sistemski pregled pokazao je da razina C-reaktivnog protein (CRP-a) ispod 0.5 mg/dl i razina fekalnog kalproteina ispod 40 μg/g isključuju upalnu bolest crijeva kod pacijenata sa simptomima sličnim IBS-u (34). Pretraga nije skupa, a korisna je u postavljanju dijagnoze. Laboratorijske pretrage koje se mogu provoditi su mjerenje vrijednosti hormona štitnjače, ako se sumnja na probleme sa štitnjačom, testovi za celijakiju kod pacijenata od kojih je najčešći proljev i fekalni kalprotein, koji je u upalnim crijevnim bolestima povišen, ako se sumnja na upalni proces. Nema pouzdanog biomarkera za postavljanje dijagnoze IBS-a (16).

Alarmantni simptomi su oni koji upućuju na neke druge gastrointestinalne bolesti. Korisni su jer upute pacijenta na pretrage potrebne da se isključe druge gastrointestinalne bolesti prije postavljanja dijagnoze IBS-a. Alarmantni simptomi mogu biti prisutni i kod pacijenata koji nemaju ozbiljne bolesti gastrointestinalnog trakta, što je bitno uzeti u obzir kod postavljanja dijagnoze, jer isključi li se IBS kod svih pacijenata s alarmantnim simptomima mnogim pacijentima s IBS-om IBS neće biti dijagnosticiran (35). U slučaju da je proljev dominantni simptom, pogotovo kada je stolica vodenasta i učestala, potrebno je uzeti u obzir da je možda riječ o nekom drugom poremećaju. Alarmantni simptomi su nenamjerni gubitak kilograma veći od 10% u zadnja 3 mjeseca, prisutnost krvi u stolici koja nije uzrokovana hemoroidima ili analnim fistulama, simptomi koji bude pacijenta noću, povišena tjelesna temperatura povezana s crijevnim simptomima, obiteljska povijest kolorektalnog karcinoma , upalna bolest crijeva ili celijakija te pojava simptoma IBS-a nakon 50-te godine života (16).

Većinu pacijenata koji imaju simptome koji odgovaraju simptomima IBS-a i imaju normalne nalaze laboratorijskih testova nije potrebno upućivati na invazivne pretrage. Invazivne pretrage koje se primjenjuju mogu biti kolonoskopija, kolonoskopija s biopsijom, endoskopija gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta s biopsijom dvanaesnika, ovisno o bolesti na koju se sumnja (16).

1.2.11. Liječenje

Polovina pacijenata s IBS-om ne potraži liječničku pomoć. Pacijenti s većim brojem simptoma skloniji su posjetiti liječnika, a najčešći razlozi odlaska liječniku su bol u abdomenu (36) i prisutnost alarmantnih simptoma koji bi mogli upućivati na neku ozbiljnu bolest (37). Zbog prisutnosti alarmantnih simptoma potreban je gastroenterolog koji će provesti dijagnostičke testove koji isključuju ozbiljne bolesti. Kada se postavi dijagnoza IBS-a liječnici primarne zdravstvene zaštite mogu sami brinuti o zdravlju pacijenata. Pristup pacijentima s IBS-om je složen, potrebno je uspostaviti vezu između pacijenta i liječnika, educirati pacijenta, promijeniti prehranu, primjenjivati lijekove i psihološku terapiju. Terapiju je potrebno prilagoditi pacijentu, treba prvo rješavati one simptome koji su najizraženiji. Početna strategija se temelji na ublažavanju dominantnih simptoma, pa ovisno o njima uključuje spazmolitike za abdominalnu bol, antidijarojike za proljev te laksative za konstipaciju, dok se promjene u prehrani i psihoterapija mogu primjenjivati kod svih tipova IBS-a (16). Zbog toga što između 50 i 70 % pacijenata s IBS-om ima psihološke simptome (38), (32) nije dovoljna samo

farmakoterapija, potrebno je uključiti pacijenta da aktivno sudjeluje u olakšavanju simptoma bolesti tjelovježbom i psihoterapijom (39). Kod pacijenata kod kojih ne djeluju spazmolitici i promjena prehrane često se koriste niske doze antidepresiva; tricikličkih antidepresiva (TCA) i selektivnih inhibitora ponovnog unosa serotonina (SSRI). Način na koji djeluju analgetski nije do kraja razjašnjen, te je njihova uporaba izvan odobrene indikacije (eng. off-label). SSRI se prilično dobro podnose, dok je kod TCA primijećena iscrpljenost, suhoća usta i konstipacija, zbog čega se mogu koristiti u IBS-D, no ne i kod IBS-C kod kojeg je češća upotreba selektivnih inhibitora ponovnog unosa serotonina (16).

1.2.12. Kvaliteta života

Kvaliteta života kod pacijenata s IBS-om znatno je smanjena. Postoji razlika između generalne kvalitete života i kvalitete života povezane s bolesti. Generalna kvaliteta života najčešće se mjeri SF-36 ljestvicom koja procjenjuje fizikalnu funkciju, fizikalnu ulogu, bol, generalnu percepciju zdravlja, vitalnost, funkcioniranje u društvu, emocionalnu ulogu i mentalno zdravlje. Kvaliteta života povezana s bolesti je mjera u kojoj je život poremećen zbog bolesti (16). Pacijenti s IBS-om pokazali su nižu kvalitetu života u svim poljima na SF-36 ljestvici osim u fizičkom funkcioniranju, u usporedbi s kontrolnom grupom (14). Stupanj smanjenja kvalitete života u pacijenata s IBS-om u nekim se studijama pokazao nižim nego u pacijenata s gastroezofagealnim refluksom, dijabetesom i kroničnim bubrežnim zatajenjem. Kod IBS-a gastrointestinalni simptomi i psihički komorbiditeti smanjuju kvalitetu života. Pacijentima više smetaju simptomi koji nisu vezani uz gastrointestinalni trakt poput umora, smanjene razine energije, osjećaja da je nešto loše s njihovim tijelom, nervoze, napetosti, osjećaja da su bespomoćni, poteškoća sa spavanjem. Problemi vezani uz prehranu bilo izbjegavanje hrane bilo hitna potreba za defekacijom ili abdominalna bol neposredno nakon jela, smanjuju mogućnost druženja i uživanja vremenu provedenom s ljudima što dovodi do socijalne izoliranosti (40). Iz razloga što pacijenti kod kojih je dominantan proljev ili imaju mješoviti tip IBS-a moraju više paziti na prehranu i izbjegavati neke namirnice, kvaliteta života je niža kod pacijenata koji imaju IBS-M i IBS-D nego IBS-C (41). Sistemski pregled pokazao je da ljudi s IBS-om imaju veću kvalitetu života nakon što im se liječenjem smanji ili nestane abdominalna bol. Za bolest specifični IBS-QO može mjeriti učinkovitost dugotrajne terapije. Medicinski tretmani koji podižu kvalitetu života popularniji su među pacijentima od onih koji ne utječu na nju (16).

1.3.Homeopatski pripravci u sindromu iritabilnog crijeva

Udružena analiza dviju malih studija provedenih 1976. (42) i 1979. (43) godine upućuje na potencijalnu korist kliničke homeopatije. U studijama je dio ispitanika primao homeopatski lijek asafoetida, a dio placebo za IBS obilježen konstipacijom. Navedeni se rezultati trebaju tumačiti s oprezom zbog loše kvalitete izvještavanja u ovim ispitivanjima, visokog ili nepoznatog rizika od omaške, kratkog trajanja ispitivanja i rijetkih podataka. Mala studija individualizirane homeopatije provedena 1990. (44) godine nije utvrdila statistički značajnu razliku između individualizirane homeopatije i uobičajenog liječenja koje se sastojalo od visokih doza diciklomin hidroklorida, volumnih laksativa i dijetetskih mjera koje su zahtijevale prehranu s velikim udjelom vlakana. Ne može se izvesti zaključak iz ove studije zbog niskog broja sudionika i visokog rizika od omaške u ispitivanjima. Osim toga, vjerojatno je da se uobičajeno liječenje promijenilo otkad je navedeno ispitivanje bilo provedeno (3). Autori sustavnog pregleda „Homeopathy for treatment of irritable bowl syndrome“ navode kako su daljnji visoko kvalitetni i prikladni randomizirani kontrolirani pokusi potrebni da bi se procijenila učinkovitost i sigurnost kliničke i individualizirane homeopatije u usporedbi s placebom ili uobičajenim liječenjem.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovo diplomskog rada je pronaći najbolje dostupne dokaze o djelotvornosti i sigurnosti homeopatskih pripravaka u liječenju sindroma iritabilnog crijeva. Vodeći se načelima farmakoterapije utemeljene na dokazima, cilj je pronaći sustavne preglede randomiziranih kontroliranih pokusa i pojedinačne kontrolirane pokuse, kao najpouzdanije izvore dokaza.

3. MATERIJALI I METODE

Osnovu diplomskog rada čini Cochrane sustavni pregled „Homeopathy for treatment of irritable bowel syndrome“ autora Peckham EJ, et al. (3). Nakon proučavanja navedenog sustavnog pregleda pretražene su baze DARE, CENTRAL i MEDLINE (PubMed) u potrazi za sustavnim pregledima i kliničkim istraživanjima objavljenima nakon zadnjeg pregleda literature Cochrane sustavnog pregleda. Kriteriji odabira odgovaraju kriterijima uključenja i isključenja Cochrane sustavnog pregleda.

3.1.Pretraživanje literature objavljene nakon Cochrane sustavnog pregleda

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

Rezultati dobiveni upisivanjem ključnih riječi „irritable bowel syndrome“ i „homeopathy“ u bazu MEDLINE su suženi pomoću filtara „Clinical Trials“ i „Publication date“ u namjeri da se pronađu članci objavljeni nakon posljednje pretrage literature Cochrane sustavnog pregleda.

Mrežne stranice Cochrane knjižnice pretražene su upisivanjem gore navedenih ključnih riječi. Oznaka „Trials“ daje rezultate iz baze CENTRAL, jedne od baza Cochrane knjižnice koja indeksira kliničke pokuse.

Nakon pregleda naslova i sažetaka pronađenih radova, eliminirani su oni koji ne odgovaraju potrebama ovog diplomskog rada.

3.1.2. Pretraživanje baza DARE i MEDLINE (PubMed) za sustavne preglede

Baza MEDLINE pretražena je upisivanjem ključnih riječi „irritable bowel syndrome“ i „homeopathy“ pomoću filtera „Systematic reviews“ u potrazi za sistemskim pregledima.

Mrežne stranice Cochrane knjižnice pretražene su upisivanjem gore navedenih ključnih riječi. Oznakom „Other Reviews“ pretražuje se baza DARE, jedna od baza Cochrane knjižnice koja objavljuje druge sustavne pregleda i meta-analize te procjenjuje njihovu kvalitetu.

Nakon pregleda naslova i sažetaka pronađenih radova, eliminirani su oni koji ne odgovaraju potrebama ovog diplomskog rada.

3.2.Kriteriji odabira studija za Cochrane sustavni pregled

Tipovi studija

Za uključivanje u Cochrane sustavni pregled razmatrani su randomizirani kontrolirani pokusi (RTC) koji uspoređuju učinak homeopatskog liječenja s placebom ili uobičajenim liječenjem, bez obzira na zaslijepljivanje, publikacijski status i jezik publikacije. Kvazi-randomizirane studije u kojima se razvrstavanje postiglo korištenjem metode kvazi-randomizacije (npr. godina rođenja, mjesec u kojem su sudionici ušli u studiju) također su razmatrane za uključenje. U obzir su uzete i kohortne studije i studije slučaja.

Vrste ispitanika

Sve studije u kojima su ispitanici imali dijagnosticiran IBS, bez obzira na dob, spol, rasu, obrazovanje ili trajanje IBS-a. Studije u kojima među pacijentima s IBS-om ima više od 10% pacijenata s nestabilnim psihijatrijskim poremećajima, ulceroznim kolitisom, Chronovim bolešću, rakom crijeva, trudnica i dojilja su isključene iz Cochrane sustavnog pregleda.

Tipovi intervencija

Ispitivanja su uključena ako je jedna grupa primala bilo kakvu vrstu homeopatskog liječenja koja uključuje homeopatski pripravak (s homeopatskim savjetovanjima ili bez njih), a druga placebo, drugu vrstu liječenja ili nije bila liječena.

Tipovi mjera ishoda

Sva ispitivanja koja uključuju jednu od dolje navedenih mjera ishoda uključena su u Cochrane sustavni pregled.

Primarni ishodi

Primarni ishod je ukupno poboljšanje simptoma (prema procjeni pacijenta, kliničkoj procjeni ili oboje) mjereno prema bodovanju simptoma IBS-a (npr. IBS Severity Scoring System, Adequate Relief Measure, GI Symptom Rating Scale, Functional Bowel Disorder Severity Index or IBS Symptom Questionnaire).

Sekundarni ishodi

Sekundarni ishodi su uključivali:

Kvalitetu života mjerenu validiranom ljestvicom kvalitete života;

Bol, nelagoda i rastezanje u abdomenu,;

Učestalost stolice;

Konzistencija stolice;

Neželjeni događaji.

3.3. Metode pretraživanja za identifikaciju studija

Elektroničko pretraživanje

Slijedeće elektroničke baze podataka su pretražene od početka do veljače 2013. godine:

CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials on the Cochrane Library)

Ovid MEDLINE

EMBASE classic + EMBASE

CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature)

AMED (Allied and Complementary Medicine Database)

Cochrane IBD/FBD Group Specialised Register

Cochrane Complementary Medicine Field Specialised Register

Pretraga ostalih izvora:

1.Pretraživanje referenca

Pretržene su liste referenci svih studija da se dođe do dodatnih studija.

2.Sažeci konferencija

Pretraženi su sažeci Digestive Disease Week (DDW) 2009-2010.

3. Osobni kontakt

Kontaktirani su prvi autori svih uključenih studija za informacije o neobjavljenim studijama.

4. Ručno pretraživanje

The Homeopath i Homeopathic Links journal su pretraživani između 2008. i 2011. godine.

3.4. Prikupljanje i analiza podataka

Odabir studija

Zasebno su pretraživani naslovi i sažeci studija. Uključene studije procjenjene su na temelju definiranih kriterija za uključivanje.

Vađenje podataka

Podaci iz uključenih studija vađeni su nezavisno. Kontaktirani su autori studija da bi bile razjašnjene bilo kakve nejasnoće.

Procjena rizika od omaške u uključenim studijama

Nezavisno je procjenjivana metodološka kvaliteta uključenih randomiziranih ispitivanja pomoću Cochrane alata za procjenu rizika od omaške. Procjenjivano je slijedeće:

- generiranje sekvence (npr. je li sekvenca adekvatno generirana);
- prikrivanje razvrstavanja (npr. je li razvrstavanje adekvatno prikriveno);
- zasljepljivanje (npr. je li adekvatno prikrivena intervencija);
- nepotpune podatke o ishodu;
- selektivno izvještavanje o ishodu;
- druge potencijalne izvore omaške.

Namjera je bila da se, na temelju ovih kriterija, studije podijele na tri kategorije:

1. Nizak rizik od omaške, npr. zadovoljeni su svi kriteriji
2. Srednji rizik od omaške, npr. jedan ili više kriterija su dijelom zadovoljeni

3. Visok rizik od omaške, npr. jedan ili više kriterija nisu zadovoljeni

Namjera je bila da kvaliteta kvazi-randomiziranih studija, nerandomiziranih studija, kohortnih studija i studija slučaja procijeni koristeći instrumente namijenjene za procjenu kvalitete nerandomiziranih studija.

Mjere učinka liječenja

Podaci su analizirani Review Manager (RevMan 5.2) programom. Za kontinuirane ishode izračunata je srednja razlika (eng. mean difference, MD) s 95%-tnim rasponom pouzdanosti. Za svaki dihotomni ishod izračunat je omjer rizika (RR) s 95%-tnim rasponom pouzdanosti.

Problem jedinice analize

Nije predviđen problem jedinice analize koji bi proizišao iz randomiziranih istraživanja skupina. Kod studija s višestrukim skupinama liječenja predviđeno je da se svaka skupina analizira odvojeno naspram kontrolne grupe. U slučaju da su rezultati studija predstavljeni u odvojenim vremenskim razdobljima, za svako prethodno definirano vremensko razdoblje ishodi će biti analizirani zasebno i obrađeni u odvojenim meta-analizama. Vremenska razdoblja su definirana na slijedeći način: manje od tri mjeseca, od tri mjeseca do godinu dana, dulje od jedne godine. Navedena su razdoblja odabrana iz razloga što se smatra da bi se mogli očekivati različiti učinci u različitim vremenskim razdobljima.

Rješavanje problema izgubljenih podataka

Podaci su trebali biti analizirani načelom analize namjere liječenja (eng. intention to treat, ITT), no kako uključene studije nisu pružale dovoljno pojedinosti nije bilo moguće provesti ITT, pa je provedena „avaliable cases“ analiza.

Procjena heterogenosti

Statistička heterogenost ocjenjena je hi kvadrat testom i I^2 statistikom. Hi kvadrat test se smatra statistički značajnim ako je $P \leq 0.10$. Ako postoji heterogenost između studija ($I^2 \geq 50\%$) za primarne ishode, istražit će se uzrok heterogenosti. Klinička heterogenost će se procijeniti na temelju opisa okolnosti i homeopatskog pristupa u svakoj studiji.

Procjena omaške u izvještavanju

U slučaju da se više od 10 studija uključi u sistemski pregled planirano je da se koristi ljevkasti grafikon (eng. funnel plot) za procjenu omaške u izvještavanju.

Sinteza podataka

Podaci iz individualnih istraživanja spojeni su u meta-analizu ako su intervencije, ishodi i skupine pacijenata bile dovoljno slične. Podaci nisu objedinjeni u meta-analizu ako je pronađen visok stupanj heterogenost ($I^2 > 75\%$). U odsustvu heterogenosti korišten je „fixed effect“ model za kombiniranje podataka. U slučaju da je postojala umjerena heterogenost ($I^2 \geq 50\%$) korišten je model slučajnog učinka (eng. random effect model) za kombiniranje podataka.

Analiza podskupina i istraga heterogenosti

Planiralo se usporediti skupine ispitanika kojima je dijagnosticiran IBS prema ROME III kriterijima s onima kojima je dijagnosticiran na drugačiji način. Protokol je nalagao da će, u slučaju da su podaci o različitim tipovima IBS-a predstavljeni odvojeno, biti provedena analiza koja uspoređuje podgrupe s različitim tipovima IBS-a. Također se planiralo analizirati podgrupe za kvazi i pravu nasumičnu raspodjelu, različite kontrolne mjere (npr. nema liječenja, uobičajeno liječenje, placebo ili drugo aktivno liječenje) i različite homeopatske intervencije (npr. individualizirana ili klinička homeopatija).

Analiza osjetljivosti

U slučaju da se pronađe dovoljan broj studija odlučeno je da će se provesti analiza osjetljivosti za kvalitetu studija da se odredi da li se primarni rezultati studije mijenjaju ovisno o studijama koje se inkorporiraju u analizu.

3.5. Kvaliteta sustavnih pregleda

Kvaliteta sustavnih pregleda uključenih u ovaj diplomski rad procijenjena je korištenjem R-AMSTAR obrasca koji kvantitativno ocjenjuje nepristranost, pouzdanost i kvalitetu sustavnog pregleda. Za svaku od 11 karakteristika dodjeljuju se bodovi od 1 do 4.

REVIDIRANI AMSTAR (R-AMSTAR) (45)

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. *population, intervention, comparison/prediction, outcome*).

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 najmanje dvije 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 **uključenih** studija; samo popis referencija nije dovoljan.
(B) U redu je ako se tablica/lista/ili broj **isključenih** 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 **razlog za isključenje** ozbiljno razmatranih studija.
(D) Osoba koja čita članke može **ući u trag** 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 **i** ishodima.
(B) Navesti raspone **relevantnih** 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-slijepe, placebom kontrolirane studije, ili one koje su opisale prikrivanje razvrstavanja ispitanika kao kriterij uključenja); za druge tipove studija alternativne stavke će biti relevantne.
(B) Čini se da je znanstvena kvaliteta uključenih studija smislena.
(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 **eksplicitno navedeni** u formuliranju preporuka.

(C) Postoje zaključci koji su integrirani/vode prema konsenzusnoj kliničkoj tvrdnji.
(D) Ova konsenzusna 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. *funnel plot* i druge dostupne testove).
(C) Korišteni su odgovarajući statistički testovi za procjenu pristranosti u objavljivanju (npr. *Egger regression* test).

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 **primarnim** studijama.

4. REZULTATI

4.1. Rezultati Cochrane sustavnog pregleda

4.1.1. Opis studija

Karakteristike studija uključenih u sustavni pregled

Owen 1990.

An investigation into the homoeopathic treatment of patient with irritable bowel syndrome (44)

Metode	RTC, nema zasljepljivanja, paralelna studija, u trajanju od 12 tjedana
Ispitanici	Okolnosti: okružna bolnica, Ujedinjeno Kraljevstvo Broj sudionika: 23 su pacijenta raspoređena u jednu od skupina, 20 pacijenata je uključeno u analizu Odabira sudionika: pacijentice koje su se liječile u okružnoj bolnici u kojoj je postavljena dijagnoza Dijagnostika IBS-a: kliničku dijagnozu postavili su gastroenterolog i ginekolog Dobni raspon: 20-69 godina Spol: ženski Trajanje simptoma: > 3 mjeseca
Intervencije	1. Individualizirano homeopatsko liječenje 2. Visoke doze diciklomin hidroklorida (točna doza nije navedena), volumni laksativi, dijeta koja predlaže prehranu bogatu vlaknima
Ishodi	Pacijenti su ocjenjivali: 4 najgora simptoma na vizualnoj analognoj ljestvici, dismenoreju, dispareuniju i koliko se loše

	osjećaju na početku istraživanja, te nakon 2,6 i 12 tjedana
Bilješke	Pacijenti su dobili detaljne informacije o homeopatskom liječenju koje se odnose na: izbor lijeka, jačinu i doziranje, dok nisu informirani o jačini i doziranju diciklomin hidroklorida i volumnim laksativima koji su im propisani u klasičnom liječenju IBS-a

Rizik od omaške		
Omaška	**Autorova procjena**	**Opis**
Utvrđivanje slučajnog redoslijeda	Nejasan rizik	Iako je navedeno da je riječ o randomiziranom pokusu, nije navedeno kako je provedena randomizacija
Prikrivanje razvrstavanja	Nejasan rizik	Nije opisano
Nepotpuni podaci o ishodu. Svi ishodi	Nejasan rizik	Nedovoljni podaci o osipanju, dok su razlozi za napuštanje istraživanja za jednog pacijenta navedeni, za druga dva nisu
Selektivno izvještavanje	Nejasan rizik	Nema dovoljno informacija za procjenu rizika od selektivnog izvještavanja
Druge omaške	Nejasan rizik	Zbog niske kvalitete izvještavanja u ovoj studiji nejasno je ima li rizika od drugih omaški
Zasljepljivanje ispitanika i osoblja. Svi ishodi	Visoki rizik	Ispitanici i liječnici nisu bili zaslijepljeni prilikom razvrstavanja, no nije navedeno jesu li drugi

		ključni članovi osoblja bili zaslijepljeni
Zasljepljivanje ishoda procjene. Svi ishodi	Nejasan rizik	Nije izvješteno je li procjena rizika odrađena sa zasljepljivanjem

Rahlf 1976.

Treatment of irritable colon. A multicenter placebo-controlled double-blind study in general practice (42)

Metode	RTC, dvostruko slijepo, paralelna studija u trajanju od 2 tjedna
Ispitanici	Okolnosti: opća praksa, Njemačka Broj ispitanika: 71 pacijent je liječen, 63 pacijenta su uključena u analizu Kriterij uključenja: pacijenti opće prakse sa sumnjom na IBS Dijagnostika IBS-a: klinička dijagnostika i detaljni upitnik Prosjek godina: 43.8 Spol: 50.8 % ženski Trajanje simptoma: > 14 dana
Intervencije	1. 0.1% alkoholna otopina asafoetide, 6*5 kapi na dan 2. 0.1% alkoholna otopina asafoetide + 0.01% alkoholna otopina nux vomike, 6*5 kapi na dan 3. Placebo, 45% alkoholna otopina, 6*5 kapi na dan
Ishodi	Vlastita procjena na ljestvici s 3 uporišne točke: nema poboljšanja ili je prisutno neznatno poboljšanje, znatno poboljšanje,

	nema simptoma, mjereno na 8. i 15. dan studije. Vrijeme potrebno za oporavak procijenjeno iz izvještaja pacijenata o danu kada su se osjećali znatno bolje. Freiburg Personality Inventory
Bilješke	Analiza podataka o ispitanicima dobro je opisana, ali mnogo podataka prije razvrstavanja i analize nedostaje

Rizik od omaške		
Omaška	**Autorova procjena**	**Opis**
Utvrđivanje slučajnog redoslijeda	Nejasan rizik	„Chance code“ je korišten za razvrstavanje, no nije navedeno koji, stoga se rizik od omaške ne može se odrediti
Prikrivanje razvrstavanja	Nizak rizik	Lijekovi su bili u numeriranim spremnicima
Nepotpuni podaci o ishodu	Nejasan rizik	Nedovoljni podaci o osipanju, neki razlozi za osipanje su navedeni, detalji o razvrstavanju nisu navedeni
Selektivno izvještavanje	Nejasan rizik	Nema dovoljno podataka
Druge omaške	Nejasan rizik	Nema dovoljno podataka
Zasljepljivanje ispitanika i osoblja. Svi ishodi	Nizak rizik	Ispitanici i liječnici bili su zaslijepljeni
Zasljepljivanje procjene ishoda. Svi ishodi	Nejasan rizik	Nije izvješteno je li procjena ishoda odrađena sa zasljepljivanjem

Rahlf 1979.

Asa foetida in the treatment of the irritable colon; a double blind trial (43)

Metode	Randomizirani kontrolirani pokus (RTC), paralelna studija u trajanju od 2 tjedna
Ispitanici	Okolnosti: opća praksa, Njemačka Broj ispitanika: 119 pacijenata je liječeno, 89 ih je uključeno u analizu Kriterij odabira: pacijenti koji su posjećivali opću praksu sa sumnjom na sindrom iritabilnog crijeva (IBS) Dijagnostika IBS-a: klinička dijagnostika i detaljni upitnik Prosjek godina (pacijenata uključenih u studiju, dob isključenih nije navedena): 42.5 godina Spol (pacijenata uključenih u studiju, spol isključenih nije naveden): 68.5% ženski Trajanje simptoma: >14 dana
Intervencije	1. 0.1% alkoholna otopina asafoetide, 6*5 kapi na dan 2. Placebo, 45% alkoholna otopina, 6*5 kapi na dan
Ishodi	Vlastita procjena na ljestvici sa 4 uporišne točke: pogoršanje simptoma, nema poboljšanja ili je poboljšanje neznatno, poboljšanje za više od pola, nema simptoma, mjereno na 8. i 15. dan studije. Vrijeme potrebno za oporavak procijenjeno je prema izvještaju pacijenata o danu kada su osjetili znatno poboljšanje

Bilješke	Analiza podataka o ispitanicima je dobro opisana, ali mnogo podataka prije razvrstavanja i analize nedostaju

Rizik od omaške		
Omaška	**Procjena autora**	**Opis**
Utvrđivanje slučajnog redoslijeda	Nejasan rizik	Iako je navedeno da je riječ o randomiziranom istraživanju nije navedeno kako je razvrstavanje provedeno
Prikrivanje razvrstavanja	Nizak rizik	Lijekovi su bili u numeriranim spremnicima
Nepotpuni podaci o ishodu. Svi ishodi	Nejasan rizik	Nepotpuni podaci o ishodu, razlozi nepotpunih podataka nisu navedeni
Selektivno izvještavanje	Visok rizik	Kriteriji uključenja i isključenja primijenjeni su na promjenjiv način. Neki pacijenti koji nisu odgovarali kriterijima isključenja i uključenja isključeni su iz analize. No, pacijenti koji nisu odgovarali kriteriju uključenja vezanom za dob, jer su bili prestari, uključeni su u analizu. Navedeno omogućuje studiji rizik od omaške zbog selektivnog izvještavanja.
Druge omaške	Nejasan rizik	Nema dovoljno podataka

Zasljepljivanje ispitanika i osoblja. Svi ishodi	Nizak rizik	Ispitanici i liječnici zaslijepljeni su prilikom razvrstavanja
Zasljepljivanje ishoda procjene. Svi ishodi	Nejasan rizik	Nije poznato je li procjena ishoda odrađena sa zasljepljivanjem

Karakteristike isključenih studija

Studija	**Razlog za isključenje**
Aleem 2000 (46)	Predmet rasprave, nije randomizirani kontrolirani pokus, kohortna studija ni studija slučajeva
Anonymous 2005 (47)	Početno čitanje navedenog talijanskog članka je otkrilo da se radi o raspravi meta-analize Shanga 2005. Nema potpunog prijevoda
Anonymous 2009 (48)	Predmet rasprave nije randomizirani kontrolirani pokus, kohortna studija ni studija slučaja
Bhagat 2010 (49)	Prikaz slučaja (n=1) homeopatskog tretmana u sindromu iritabilnog crijeva
Bhattacharjee 2010 (50)	Članak je raspravljao o djelovanju različitih homeopatskih lijekova na sindrom iritabilnog crijeva
Chimthanawala 2004 (51)	Prikaz slučaja (n=2) homeopatskog liječenja u sindromu iritabilnog crijeva
Diamond 2005 (52)	Rasprava o primjeni komplementane medicine u liječenju gastrointestinalnih tegoba
Feldhaus 2000 (53)	Rasprava o liječenju sindroma iritabilnog crijeva

Gamble 2007 (54)	Rasprava o potencijalno novom načinu procjene i liječenja sindroma iritabilnog crijeva sa stajališta homeopatije, koristeći u tu svrhu kao primjer dva slučaja
Gebhardt (55)	Rasprava o homeopatskom liječenju sindroma iritabilnog crijeva, nije randomizirano kontrolirano istraživanje, kohortna studija, ni studija slučaja
Gray 1998 (56)	Studija je serija slučaja, činilo je 25 pacijenata bez kontrolne grupe
Greeson 2008 (57)	Nerandomizirana studija promatranja ishoda kod pacijenata koji su posjećivali medicinski centar u kojem je homeopatija bila jedini način liječenja
Innes 2000 (58)	Studija je serija slučajeva (n=20) bez kontrolne grupe
Jagose A (59)	Prikaz slučaja (n=1) homeopatskog liječenja u sindromu iritabilnog crijeva
Jones 1996 (60)	Rasprava o homeopatskom liječenju sindroma iritabilnog crijeva, uz prikaz tri slučaja
Jones 1997 (61)	Rasprava o homeopatskom liječenju sindroma iritabilnog crijeva
Jones 1999 (62)	Prikaz slučaja žena sa sindromom iritabilnog crijeva koje se liječe homeopatijom
Krishendu 2010 (63)	Rasprava o različitim homeopatskim lijekovima korištenih u sindromu iritabilnog crijeva
Lobo 2000 (64)	Prikaz slučaja (n=1) homeopatskog liječenja u sindromu iritabilnog crijeva
Master 2008 (65)	Rasprava o homeopatskom liječenju u sindromu iritabilnog crijeva

Mohan 2006 (66)	Prikaz slučaja (n=2) o homeopatskom liječenju u sindromu iritabilnog crijeva
Pinto 1999 (67)	Selekcija prikaza slučajeva o homeopatskom liječenju u sindromu iritabilnog crijeva
Slade 2003 (68)	Prikaz slučaja (n=1) o homeopatskom liječenju ulceroznog kolitisa
Turner 2008 (69)	Rasprava o homeopatskom liječenju u sindromu iritabilnog crijeva, prikazano putem osam slučajeva
White 1999 (70)	Rasprava o homeopatskom liječenju sindroma iritabilnog crijeva, nije randomizirani kontrolirani pokus, kohortna studija ni studija slučaja

Od pronađenih 269 citata 29 tekstova je pregledano (nakon što su izbačeni duplikati i procjene sažetaka), 25 studija je isključeno zbog različitih razloga (navedenih u tablici isključenih studija), 3 studije i jedna sekundarna publikacija uključene studije su uključene u Cochrane sustavni pregled (Rahlfs 1976 (42), Rahlfs 1979 (43) i Owen 1990 (44)). Dvije su studije uključene u kvantitativnu sintezu (Rahlfs 1976 (42) i Rahlfs 1979 (43)). Pronađena je jedna studija u tijeku (Peckham 2012 (71)). Nisu pronađene kohortne studije ni studije slučaja.

Uključene studije (3)

Tri studije s ukupno 213 ispitanika uključene su u Cochrane sustavni pregled (Rahlfs 1976 (42), Rahlfs 1979 (43) Owens 1990 (44)). Studija Owen 1990 (44) provedena je u Ujedinjenom Kraljevstvu i objavljena u Engleskoj. Studije Rahlfs 1976 i Rahlfs 1979 (43) provedene su u Federalnoj Republici Njemačkoj i objavljene u Njemačkoj, te prevedene na engleski jezik. Rahlfs 1976 (42) je bilo ispitivanje s tri ispitivane grupe. Studija je uspoređivala lijek asafoetida s lijekom asafoetida u kombinaciji s lijekom nux vomica i s placebom, dok je Rahlfs 1979 (43) uspoređivao lijek asafoetida s placebom (ispitanici su u dva ispitivanja nezavisni). Zaključeno je da Rahlfs 1976 (42) nije uspio prikupiti željeni broj ispitanika, pa je provedeno pojednostavljeno istraživanje. Studija Owen 1990 (44) uključila je 23 ispitanika,

studija Rahlfs 1976 (42) 72 ispitanika, a Rahlfs 1979 (43) 119 ispitanika. Sve uključene studije objavljene su kao cjeloviti članci.

Owen 1990 (44) je uspoređivao liječenje individualiziranom homeopatijom, koje je uključivalo homeopatsko savjetovanje i individualizirani homeopatski lijek, s uobičajenim liječenjem koje se sastojalo od visokih doza diciklomin hidroklorida, volumnih laksativa i programa dijete koja uključuje prehranu bogatu vlaknima. Ova se studija razlikuje od drugih studija individualizirane homeopatije u kojima je primijenjen češći pristup, u kojem se uspoređuje homeopatsko liječenje uz uobičajeno liječenje sa samim uobičajenim liječenjem. U studiji Owen 1990 (44) pacijenti su ocjenjivali koliko loše se osjećaju prije i poslije liječenja, no točni detalji o bodovanju nisu poznati. Iako studija Owen 1990 (44) nije uključila globalne mjere IBS-a kao jedan od ishoda, uzeta je u obzir ocjena koliko se loše osjećaju kao mjera pacijentovog zdravlja. Druge mjere ishoda u navedenoj studiji uključivale su četiri najgora simptoma koja su pacijenti trebali navesti, te njihov poredak na vizualnoj analognoj ljestvici. No, nije navedeno da li se nabrojani simptomi odnose na sindrom iritabilnog crijeva te su detalji o simptomima pacijenata nepoznati, stoga ova mjera ishoda nije uključena u Cochrane sustavni pregled.

Isključene studije (3)

Karakteristike isključenih studija, zajedno s njihovim opisima su navedene u tablici naslova Karakteristike isključenih studija.

4.1.1. Rizik od pristranosti u uključenim studijama (3)

Razvrstavanje

Studije Owen 1990 (44), Rahlfs 1976 (42) i Rahlfs 1979 (43) opisane su kao randomizirani kontrolirani pokusi. Studija Owen 1990 (44) izvijestila je kako su ispitanici stratificirani i randomizirani u dvije skupine. No, detalji o stratifikaciji i generiranju randomizirane sekvence nisu poznati. Rahlfs 1976 (42) navodi da je korišten „chance code“ za randomizaciju, iako nije navedeno što to uključuje ni kako je provedeno. Rahlfs 1979 (43) i Rahlfs 1976 (42) su čuvali lijekove u redoslijedom numeriranim spremnicima i procijenjeno je da imaju nizak rizik od omaške koja se odnosi na prikrivanje razvrstavanja. Owen 1990 nije

opisao postupke korištene za prikrivanje razvrstavanja stoga je procijenjeno da ima nejasan rizik od omaške prikrivanja razvrstavanja.

Zasljepljivanje

Ispitanici i liječnici u studiji Owen 1990 (44) nisu bili zaslijepljeni prilikom razvrstavanja, jer nije bilo moguće sakriti da se nekim ispitanicima pruža homeopatsko savjetovanje, a drugima uobičajeno liječenje. Studija Owen 1990 (44) nije navela da li je ostalo ključno osoblje bilo zaslijepljeno, niti da li je procjena ishoda odrađena sa zasljepljivanjem. U studijama Rahlfs 1976 (42) i Rahlfs 1979 (43) ispitanici i ispitivači su zaslijepljeni korištenjem placeba identičnog lijeku. U studiji Rahlfs 1979 (43) dobro je opisano zasljepljivanje ispitanika. Studije Rahlfs 1976 (42) i Rahlfs 1979 (43) nisu izvijestile da li je ostalo ključno osoblje bilo zaslijepljeno, niti je li procjena ishoda bila odrađena sa zasljepljivanjem.

Nepotpunost podataka ishoda

Brojni su ispitanici odustali od istraživanja u Owenu 1990 (44), Rahlfsu 1976 (42) i Rahlfsu 1979 (43). Iako je studija Owen 1990 (44) navela broj ispitanika koji su odustali i kojoj su pokusnoj skupini pripadali, razlozi za odustajanje nisu navedeni. Studija Rahlfs 1976 (42) nije izvijestila u kojoj su pokusnoj skupini bili ispitanici koji su odustali, stoga nije poznato postoji li omaška dezertera u ovom istraživanju. U studiji Rahlfs 1979 (43) naveden je broj ispitanika koji su odustali iz svake pokusne skupine i razlog za odustajanje. Iako su u Rahlfs 1979 (43) ispitanici koji su odustali iz različitih pokusnih skupina naizgled međusobno usporedivi, kao i razlozi za njihovo odustajanje, odustajanje kandidata prijeti narušavanjem usporedivosti pokusnih grupa.

Selektivno izvještavanje

Zbog nedovoljne kvalitete izvještavanja u studijama Owen 1990 (44) i Rahlfs 1979 (43) obje su studije ocijenjene kao nejasne u pogledu selektivnog izvještavanja. Rahlfs 1976 (42) je ocijenjen kao studija s visokim rizikom od omaške zbog selektivnog izvještavanja jer nisu navedeni svi, već samo odabrani ishodi. Neki su sudionici isključeni iz analize ishoda jer nisu zadovoljavali kriterije odabira, dok su drugi koji nisu zadovoljavali kriterije koji su se odnosili na dob ispitanika, uključeni u studiju.

Drugi potencijalni izvori pristranosti

Zbog niske kvalitete izvještavanja u studijama Owen 1990 (44), Rahlfs 1976 (42) i Rahlfs 1979 (43), nije bilo moguće procijeniti druge potencijalne izvore pristranosti.

4.1.2. Učinak intervencije (3)

Rezultati studija Rahlfs 1976 (42) i Rahlfs 1979 (43)

Rahlfs 1976 (42) i Rahlfs 1979 (43)su kao mjeru ishoda procjenjivali ukupno poboljšanje kod pacijenata koji boluju od sindroma iritabilnog crijeva tijekom dva tjedna. Da bi se procijenio ishod pacijenti su bodovali svoj oporavak na ljestvici s tri (Rahlf 1976 (42)) odnosno četiri (Rahlfs 1979 (43)) uporišne točke. U Rahlfs 1976 (42) ispitanici su trebali odabrati između 3 uporišne točke koje su glasile: nije došlo do nikakvog, ili je došlo do neznatnog poboljšanja, stanje popravilo za više od pola, nema simptoma bolesti. Ispitanici u studiji Rahlfs 1979 (43) birali su između četiri uporišne točke na ljestvici koja je služila za procjenu ishoda. Uporišne točke su glasile: došlo je do pogoršanja, nije došlo, ili je došlo do neznatnog poboljšanja, stanje se popravilo za više od pola, nema simptoma. Za svrhe Cochrane pregleda ljestvica je podijeljena na dvije kategorije: ispitanici koji su osjetili poboljšanje (poboljšanje za više od pola ili nema simptoma) i ispitanici koji nisu osjetili poboljšanje (došlo je do pogoršanja, nema ili je neznatno poboljšanje).

Studija Rahlfs 1976 (42) nije pokazala statistički značajnu razliku između homeopatskog lijeka asafoetida i placeba (RR 1.28, 95% CI 0.78 do 2.10) ni između asafoetida i nux vomica i placeba (RR 1.31, 95% CI 0.80 do 2.15). Omjer rizika (RR) veći od jedan pogoduje skupini koja je primala homeopatski lijek. Rahlf 1979 (43) je izvijestio da postoji statistički značajna razlika između homeopatskog lijeka asafoetida i placeba (RR 1.82, 95% CI 1.25 do 2.96). Udružena analiza (129 ispitanika) pokazala je statistički značajnu razliku između homeopatskog lijeka asafoetida i placeba. U grupi liječenoj homeopatskim pripravkom 73 % pacijenata je osjetilo poboljšanje tijekom dva tjedna, u usporedbi s 45% pacijenata koji su primali placebo (RR 1.61, 95% CI 1.18 do 2.18). Nije uočena heterogenost prilikom ove usporedbe (P=0.27; I^2 =0.18%).

Tablica 1. Homeopatija u usporedbi s uobičajenim liječenjem ili placebom (3)

	Homeopatija		**Placebo**			**Omjer rizika**
Studija ili podgrupa	Događaji	Ukupno	Događaji	Ukupno	Težina	M-H, ispravljeni, 95% CI
1.1.1. Asafoetida						
Rahlfs 1976	14	21	12	23	39.2%	1.28 (0.78, 2.10)
Rahlfs 1979	32	42	18	43	60.8%	1.82 (1.23, 2.69)
Suma stavke (95% CI)		**63**		**66**	**100.0%**	**1.61 (1.18, 2.18)**
Ukupni događaji	46		30			
Heterogenost	Hi kvadrat test= 1.22, df= 1 (P= 0.27), I^2= 18%					
Test ukupnog efekta	Z= 3.04 (P= 0.002)					
1.12. asafoetida + nux vom						
Rahlfs 1976	13	19	12	23	100.0%	1.31 (0.80, 2.15)
Suma stavke (95% CI)		**19**		**23**	**100.0%**	**1.31 (0.80, 2.15)**
Ukupni događaji	13		12			
Heterogenost	Nije primjenjivo					
Test ukupnog efekta	Z= 1.07 (P= 0.28)					
Test za razlike između podgrupa	Hi kvadrat test= 0.47, df= 1 (P= 0.49), I^2 = 0%					

Tablica 2. Sažetak zaključaka glavne usporedbe (3)

<table>
<tr><td colspan="6">Homeopatija u usporedbi s uobičajenim liječenjem ili placebom u liječenju sindroma iritabilnog crijeva</td></tr>
<tr><td colspan="6">Ispitanici: pacijenti koji boluju od sindroma iritabilnog crijeva
Intervencija: homeopatija u usporedbi s uobičajenim liječenjem ili placebom</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Ishodi</td><td colspan="2">Ilustrativni komparativni rizik (95% CI)</td><td rowspan="3">Relativni učinak (95% CI)</td><td rowspan="3">Broj ispitanika (studija)</td><td rowspan="3">Kvaliteta dokaza (GRADE)</td></tr>
<tr><td>Pretpostavljeni rizik</td><td>Odgovarajući rizik</td></tr>
<tr><td>Kontrola</td><td>Homeopatija u usporedbi s uobičajenim liječenjem ili placebom</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Globalno poboljšanje-pacijenti koji su doživjeli poboljšanje-asafoetida</td><td colspan="2">Ispitivana populacija</td><td rowspan="2">RR 1.61 (1.18-2.18)</td><td rowspan="2">129 (2 studije)</td><td rowspan="2">Jako niska</td></tr>
<tr><td>445 prema 1000</td><td>732 prema 1000 (536 do 991)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Ukupno poboljšanje-pacijenti koji su doživjeli poboljšanje-asafoetida+nuxvom</td><td colspan="2">Ispitivana populacija</td><td rowspan="2">RR 1.31 (0.8-2.15)</td><td rowspan="2">42 (2 studije)</td><td rowspan="2">Jako niska</td></tr>
<tr><td>522 prema 1000</td><td>683 prema 1000 (417 do 1000)</td></tr>
<tr><td colspan="6">*Osnova za pretpostavljeni rizik navedena je ispod tablice. Odgovarajući se rizik (i njegov 95% CI interval) temelji na pretpostavljenom riziku u grupi za usporedbu i relativnom učinku intervencije (i njegovom 95% CI)</td></tr>
<tr><td colspan="6">GRADE Working Group ljestvica dokaza
Visoka kvaliteta: daljnja istraživanja neće mnogo promijeniti uvjerenje autora u procijenjeni učinak
Umjerena kvaliteta: daljnja će istraživanja vjerojatno imati veliki utjecaj na uvjerenja autora u procijenjeni učinak, mogla bi čak promijeniti procjenu</td></tr>
</table>

Niska kvaliteta: daljnja će istraživanja vrlo vjerojatno imati veliki utjecaj na uvjerenja autora u procijenjeni učinak i vjerojatno će promijeniti procjenu Vrlo niska kvaliteta: velika nesigurnost autora u procjenu

* 1.Procjena rizika kontrolne grupe proizlazi iz kontrolne grupe meta-analize koja se temelji na uključenim istraživanjima

2. Kvaliteta izvještavanja u uključenim studijama ne odgovara danas prihvaćenim standardima što otežava procjenu sveukupnog rizika od omaške. Postoji visok rizik od omaške zbog selektivnog izvještavanja u Rahlfs 1979 i u obje je studije za većinu stavki za koje se procjenjivao rizik od omaške procijenjen kao nejasan.

3. Rahlfs 1976 i Rahlfs 1979 su izvjestili o ishodima nakon dva tjedna. Uzimajući u obzir dugotrajnu prirodu IBS-a nije poznato koliko su korisni ishodi nakon dva tjedna liječenja.

4. Veličina uzorka je manje nego što bi trebala biti. Nedovoljni podaci.

Rezultati studije Owen 1990 (44)

Ishodi studije Owen 1990 (44) nisu udruženi s ishodima studija Rahlfs 1976 (42) i Rahlfs 1979 (43) zbog razlika između studija. Tri su studije obrađivale različite vrste homeopatije. Studija Owen 1990 (44) istraživala je učinak individualizirane homeopatije, dok su Rahlfs 1976 (42) i Rahlfs 1979 (43) istraživali učinak kliničke homeopatije. Moguće je da je tip sindroma iritabilnog crijeva bio različit. U Owen 1990 (44) ispitanicima je dijagnosticiran sindrom iritabilnog crijeva, no nema podataka o tipovima sindroma iritabilnog crijeva, dok su u Rahlfs 1976 (42) i Rahlfs 1979 (43) ispitanici imali dijagnosticiran IBS kod kojeg dominira konstipacija. Nadalje, studije su mjerile ishode tijekom različitog vremenskog razdoblja. U Owen 1990 (44) mjeren je ishod nakon dvanaest tjedana, dok je u Rahlfs 1976 (42) i Rahlfs 1979 (43) ishod mjeren nakon dva tjedna. Primarni ishod u Owen 1990 (44) nije bilo ukupno poboljšanje te nije bio usporediv s druge dvije studije. Zbog navedenih razloga ishodi studija Owen 1990 (44), Rahlfs 1976 (42) i Rahlfs 1979 (43) nisu spojeni. Sekundarni ishodi, kvaliteta života, abdominalna bol, učestalost defekacije, konzistencija stolice i nuspojave, nisu objavljene u uključenim studijama, stoga nisu uključene u Cochrane pregled.

Tablica 3. Homeopatija u usporedbi s uobičajenim liječenjem i placebom (3)

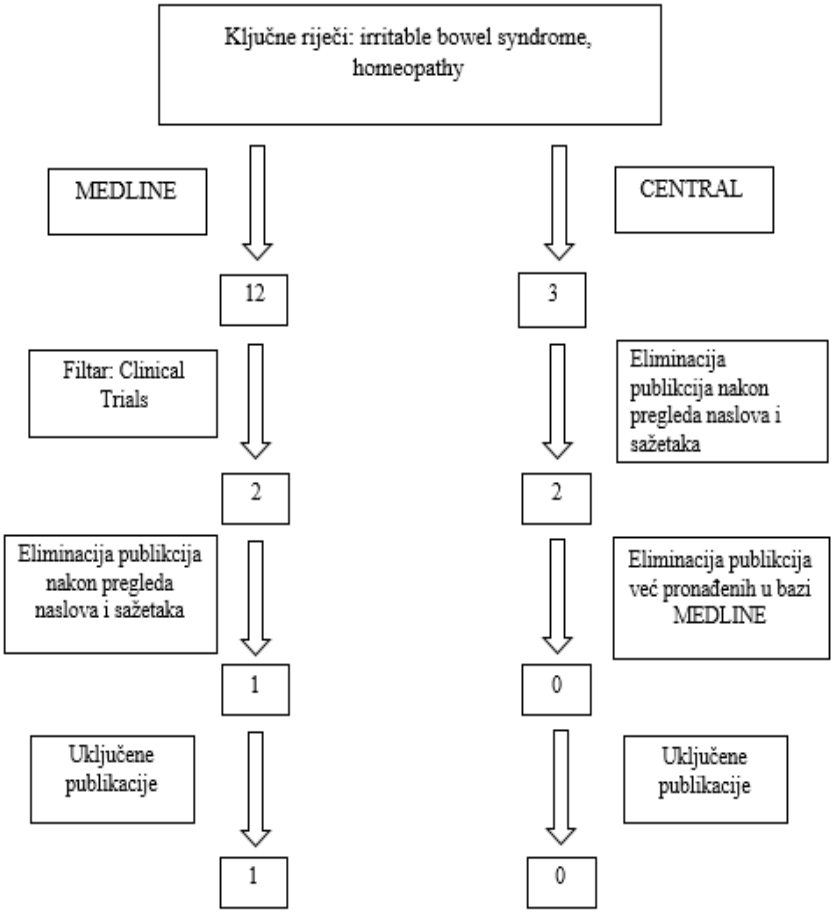
	Homeopatija			Uobičajeno liječenje				Srednja razlika
Studija ili podgrupa	Veličina učinka	SD	Ukupno	Veličina učinka	SD	Ukupno	Težina	IV, ispravljeni, 95% CI
Owen 1990	1.44	4.55	9	1.41	1.97	11		0.03 (-3.16, 3.22)

4.2.Pretraživanje literature objavljene nakon Cochrane sustavnog pregleda

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

Baza MEDLINE pretražena je preko sučelja PubMed upisivanjem ključnih riječi „irritable bowel syndrome“ i „homeopathy“. Dobiveno je 12 rezultata. Odabirom filtra „Clinical trials“ rezultati su suženi na 2 članka; „Interim results of a randomised controlled trial of homeopathic treatment for irritable bowel syndrome“ (71) i „A protocol for a trial of homeopathic treatment for irritable bowel syndrome“(72) . Jedan od pronađenih članaka „Interim results of a randomised controlled trial of homeopathic treatment for irritable bowel syndrome“ (71) odgovara potrebama ovog diplomskog rada. Drugi članak (72) je od istih autora te pobliže opisuje protokol za randomizirano kontrolirano istraživanje o kojem govori prvi pronađeni članak (71).

Pretraga baze CENTRAL, jedne od baza Cochrane knjižnice koja indeksira klinička ispitivanja, izvršena je odabirom oznake „Trials“ i upisivanjem ključnih riječi „irritable bowel syndrome“ i „homeopathy“. Pretragom su pronađena tri članka, od kojih je jedan odbačen jer je predmet istraživanja u tom članku gatroezofagealni refluks, dok su druga dva članka članci dobiveni pretragom baze MEDLINE, a to su „Interim results of a randomised controlled trial of homeopathic treatment for irritable bowel syndrome“ (71) i „A protocol for a trial of homeopathic treatment for irritable bowel syndrome“ (72).



Slika 2. Postupak pretraživanja baza MEDLINE i CENTRAL

Peckham 2012

„Interim results of a randomised controlled trial of homeopathic treatment for irritable bowel syndrome“ (71)

Od siječnja do lipnja 2011. godine 113 pacijenata regrutirano je u Barnsley Irritable Bowel Syndrome Cohort (BIBSC) i 94 pacijenta su zadovoljavala kriterije za sudjelovanje u randomiziranom kontroliranom pokusu. Omjer za randomizaciju bio je 4:1:1; 60 ljudi je liječeno na uobičajen način, 16 je dobivalo homeopatsko liječenje, a 18 savjetovanje kod psihoterapeuta. Stopa povrata ispunjenih upitnika bila je niža nego što se očekivalo, samo je 26% ispitanika poslalo ispunjene upitnike. Svi su pacijenti živjeli na području Barnsleyja, bili su bijelci britanskog podrijetla. Većina ispitanika su bile žene (83%). Prosjek godina ispitanika

je 49 (standardna devijacija 14.70) i većina (53%) su bili zaposleni, ostali su bili nezaposleni (44%), odnosno nije bilo poznato da li su zaposleni (3%).

Podaci o ishodu su analizirani pomoću PASW verzija 17 da se utvrdi rizik od pristranosti. Usporedili su se podaci o pacijentima, onima koji nisu dali potpune podatke i onima koji jesu, pa je utvrđeno da postoji veza između dobi i zaposlenja i nedostatnih podataka, pa su status zaposlenja i dob uključeni u ANCOVA model za Irritable Bowel Syndrome Symptom Severity Score (IBS-SSS) (73) i Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (74).

Metode	Tri skupine, paralelni randomizirani kontrolirani pokus bez zaslijepljivanja. Ishodi su prikupljeni nakon 26 tjedana od početka studije u obliku upitnika koji je ispitanicima poslan poštom.
Ispitanici	Država: UK Okolnosti: pacijenti na vanbolničkom liječenju Metode regrutiranja: podaci iz primarne zdravstvene zaštite, podaci prikupljeni kod gastroenterologa u sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti Dijagnostika IBS-a: Rome III kriteriji, potencijalni su ispitanici ispunjavali upitnike koji su uključivali Rome III kriterije za IBS. Ispitanici su trebali postići najmanje 100 bodova na IBS-SSS da bi bili uzeti u obzir za sudjelovanje u istraživanju. Minimalno trajanje IBS-a: 3 mjeseca
Intervencije	1. Individualizirana homeopatija i uobičajeno liječenje 2. Savjetovanje kod psihoterapeuta i uobičajeno liječenje 3. Uobičajeno liječenje

Ishodi	IBS-SSS, EQ-5D, HADS
Početak istraživanja	Siječanj 2011
Bilješke	Mali broj sudionika, niska stopa ispunjenih upitnika. Nema zasljepljivanja.

Rezultati

Primarni ishodi

Primarni ishod je promjena u IBS-SSS na početku i nakon 26 tjedana. ANCOVA korekcija za dob, zaposlenje i početni IBS -SSS nije pronašla statistički značajnu razliku između tri skupine $F(2.73) = 1.83$, $p = 0.167$. Za primarni ishod uračunati su ispitanici koji su imali klinički značajnu promjenu od 50 bodova na IBS-SSS nakon 26 tjedana. Klinički značajnu promjenu je imalo 25% ispitanika liječenih na uobičajen način, 63% ispitanika liječenih homeopatijom i 39% ispitanika koji su bili na tretmanu kod psihoterapeuta. Zbog povećane mogućnosti od pogreške tipa I i lažno pozitivnih rezultata nije proveden nijedan test na temelju postotka ljudi u svakoj skupini koji su imali klinički relevantne promjene, već su ti podaci navedeni u tablici. Post hoc studentov t-test je uspoređivao promjene u IBS-SSS za uobičajeno liječenje i individualiziranu homeopatiju u kombinaciji s uobičajenim liječenjem. Rezultat je promjena u IBS-SSS od -10.45 (78.77) i -69.94 (114.75) sa srednjom razlikom od -59.48 (95% CI od -109.65 do -9.32); $t(67) = -2.37$, ($p = 0.021$). Iz toga proizlazi da postoji statistički značajna razlika između homeopatskog liječenja i uobičajenog liječenja s promjenom u IBS-SSS za 59.48 većom za homeopatsko liječenje nego za uobičajeno.

Sekundarni ishodi

Nema statistički značajne razlike u promjeni na HADS na početku i nakon 26 tjedana liječenja kad se testira koristeći ANCOVA-u prilagođenu za početni IBS-SSS, godine i zaposlenje, $F(2,67) = 0.53$, $p = 0.591$. EQ-5D vizualni analogni rezultat se povećao tijekom 26 tjedana kod pacijenata iz sve tri skupine, što upućuje na to da se ispitanicima poboljšalo zdravstveno stanje.

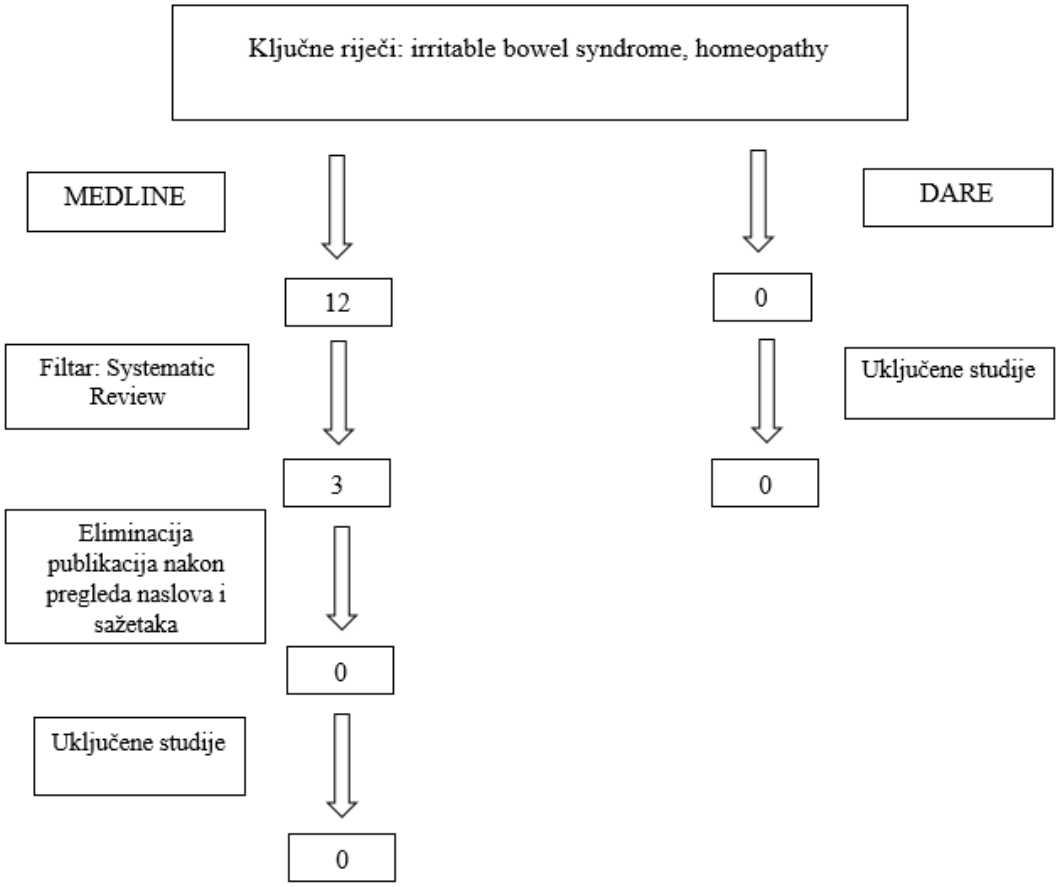
Tablica 4. Peckham 2012; rezultati dobiveni nakon 26 tjedana

		Uobičajena njega N=60	**Homeopatsko liječenje N=16**	**Savjetovanje kod psihoterapeuta N=19**
Broj ispitanika koji su dobili dodatno liječenje		Nije primjenjivo	12	9
Broj pregleda	Median (IQR)	Nije primjenjivo	5 (1.25-5)	1.5 (0-5)
IBS-SSS 26 tjedana	Srednja vrijednost (sd)	237.3 (110.22)	210.44 (112.40)	262.0 (120.72)
	Nedostaje	7	0	3
Promjena u IBS-SS 26 tjedana	Srednja vrijednost (sd)	-10.5 (78.77)	-69.9 (114.75)	-45.7 (87.56)
	Nedostaje	7	0	3
Broj ispitanika koji su imali klinički relevantnu promjenu	Broj (%)	15 (25)	10 (62.5)	7 (38.9)
	Nedostaje	7	0	3
HADS 26 tjedana	Srednja vrijednost (sd)	13.9 (7.37)	17.27 (6.28)	15.3 (8.52)
	Nedostaje	9	1	7
Promjena u HADS 26 tjedana	Srednja vrijednost (sd)	-1.78 (4.64)	-0.2 (7.57)	-0.18 (4.75)
	Nedostaje	9	1	7

4.2.1. Pretraživanje baza DARE i MEDLINE (PubMed) za sustavne preglede

Baza MEDLINE pretražena je upisivanjem ključnih riječi „irritable bowel syndrome“ i „homeopathy“ u tražilicu te je dobiveno 12 publikacija. Odabirom filtera Systematic Reviews i Publication date u namjeri da se pronađu sistemski pregledi objavljeni nakon osnovnog članka (3) rezultat je sužen na 3 publikacije. Nakon pregleda naslova i sažetaka sve su 3 publikacije isključene iz ovog diplomskog rada.

Baza DARE, jedna od baza Cochrane knjižnice koja objavljuje druge sustavne pregleda i meta-analize te procjenjuje njihovu kvalitetu, pretražena je odabirom oznake „Other Reviews“ no, bez rezultata.



Slika 3. Postupak pretrage baza MEDLINE i DARE

4.3. R-AMSTAR procjena sustavnih pregleda

„Homeopathy for treatment of irritable bowel syndrome“ (Review) (3)

1. Zadovoljava kriterije A, B i C → 4 BODA
2. Zadovoljava kriterije A i C → 3 BODA
3. Zadovoljava kriterije A, B, C, D, E → 4 BODA
4. Zadovoljava kriterije A, B, C i D → 4 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, C i D → 4 BODA
8. Zadovoljava kriterije A, B i C → 3 BODA
9. Zadovoljava kriterije A, C i E → 3 BODA
10. Zadovoljava kriterije A i C → 2 BODA
11. Zadovoljava kriterije A i B → 3 BODA

UKUPNA OCJENA KVALITETE SUSTAVNOG PREGLEDA: 38 BODOVA

5. RASPRAVA

Cochrane sustavni pregled uključio je tri studije. Dva randomizirana kontrolirana pokusa uspoređivala su ljekovite pripravke kliničke homeopatije s placebom u liječenju sindroma iritabilnog crijeva kod kojeg prevladava konstipacija. Meta-analiza ovih studija pokazala je da su homeopatski pripravci mnogo učinkovitiji od placeba. No, potrebno je uzeti navedene rezultate s oprezom zbog loše kvalitete izvještavanja u istraživanjima, visokog ili nepoznatog rizika od omaške, kratkog trajanja istraživanja (dva tjedna) i rijetkih podataka. Owen 1990 (44) usporedio je individualiziranu homeopatiju s uobičajenim liječenjem u sindromu iritabilnog crijeva. Nije pronađena statistički značajna razlika između dva načina liječenja kada se ista mjerila prema tome koliko se loše ispitanici osjećaju prije i poslije liječenja. Iz ove se studije ne može zaključiti o djelotvornosti tretmana zbog malog broja ispitanika, loše kvalitete izvještavanja i visokog rizika od omaške (3).

Rahlfs 1976 (42) i Rahlfs 1979 (43) su procjenjivali učinkovitost kliničke homeopatije u sindromu iritabilnog crijeva kod kojeg prevladava konstipacija stoga se rezultati navedenih istraživanja ne mogu primijeniti na druge tipove IBS-a. Obje su studije trajale dva tjedna, a s obzirom na dugotrajnost IBS-a ne zna se kakvi bi bili učinci i nuspojave u dugoročnom liječenju IBS-a. Owen 1990 (44) procjenjivao je učinkovitost individualizirane homeopatije. Budući da je ispitivanje provedeno davno i na malom broju ispitanika, vjerojatno je da se uobičajeno liječenje IBS-a od tada promijenilo, stoga nam rezultati ovog istraživanja ne mogu ponuditi dobar uvid u usporedbu dva načina liječenja (3).

Rezultati udruženih studija upućuju na moguću djelotvornost kliničke homeopatije u liječenju IBS-a kod kojeg dominira konstipacija. No, kako su istraživanja provedena 70-ih godina prošlog stoljeća, prije uvođenja CONSORT-a (75) kvaliteta izvještavanja u studijama ne odgovara današnjim zahtjevima. Loša kvaliteta izvještavanja znači da nije poznato da li je istraživanje provedeno po strogim zahtjevima niti da li su rezultati istraživanja odraz prave učinkovitosti liječenja. Obje studije imaju nejasan rizik od omaške za većinu stavki kod kojih se procjenjivao rizik od omaške, a Rahlfs 1979 (43) ima visok rizik od omaške kod izvještavanja. Kvaliteta dokaza koji podupiru primarne ishode jako je niska zbog loše kvalitete izvještavanja u studijama, visokog ili nejasnog rizika od omaške, nepotpunih podataka i kratkog trajanja istraživanja. Ispitanici studija Rahlfs 1976 (42) i Rahlfs 1979 (43) su bili pacijenti opće prakse kod kojih se sumnjalo da imaju IBS. Nije poznato da li su u ispitanika isključne bolesti poput Chronove bolesti i ulceroznog kolitisa. Kvaliteta izvještavanja u Owen 1990 (44) je bila niska te studija ne zadovoljava većinu današnjih kriterija (76). Zbog niskog broja ispitanika i rizika od omaške ne može se izvući zaključak iz rezultata ove studije. Studija Owen 1990 (44)

ima visok rizik od omaške kod zasljepljivanja ispitanika i osoblja. Studija ima nejasan rizik od omaške za druge stavke za koje je procjenjivan rizik od omaške. Detalji o dozama i učestalosti doziranja lijekova koji su korišteni za uobičajeno liječenje nisu poznati (3).

Da bi se izbjegle potencijalne pristranosti u sustavnom pregledu pronalazak podataka odrađen je zasebno. Moguće je da nisu pronađene sve studije koje bi odgovarale potrebama Cochrane sustavnog pregleda. Razlozi za to mogu biti da su studije provedene, no da nisu objavljene, da su objavljene na mjestima kojima autori nisu imali pristup, ili u nepoznatim časopisima, ili da su objavljene na mjestima na kojima su se mogle pronaći, no nisu pronađene. Kohortne studije i studije slučaja su pretraživane i razmatrane za uključenje, no nijedna nije odgovarala kriterijima uključenja (3).

Nakon Cochrane sustavnog pregleda pronađen je randomizirani kontrolirani pokus čiji su privremeni rezultati objavljeni pod naslovom „Interim results of a randomised controlled trial of homeopathic treatment for irritable bowel syndrome“ (71). Istraživanje je do sada uključilo 94 sudionika, polovinu od broja koji je potreban prema napravljenom izračunu. Pronalazak ispitanika predstavlja veliki problem (71).

Analizirajući primarne ishode ANCOVA nije pronašla statistički značajne rezultate u korist homeopatskog liječenja, no kako istraživanje nije obuhvatilo potreban broj ispitanika, mogućnost od pogreške tip II (lažno negativan) ne može biti isključena. Nakon post hoc provedenog t-testa koji je usporedio homeopatsko liječenje u kombinaciji s uobičajenim liječenjem sa samo uobičajenim liječenjem pronađena je statistički značajna razlika u korist homeopatskog liječenja u kombinaciji s uobičajenim liječenjem. No, potrebno je naglasiti da je provedeni test neplaniran (post-hoc) i da se mogućost pogreške tipa I ne može isključiti. Postotak ljudi koji su postigli klinički značajnu promjenu u simptomima IBS-a je izračunat za sve tri skupine. Rezultat ide u korist homeopatskom liječenju, najveći postotak ljudi koji su iskusili klinički značajne promjene je u grupi liječenoj homeopatskim metodama. No, navedeni se rezultati moraju tumačiti s oprezom zbog malog broja ispitanika (71).

U usporedbi s 50% ispitanika koji su prihvatili ponuđene sastanke kod psihoterapeuta, 75% ispitanika je prihvatilo homeopatsko liječenje. Razlog za to nije poznat, mogući razlog je mali broj ispitanika. Svi ispitanici koji su prihvatili homeopatsko liječenje prisustvovali su na svih 5 ponuđenih homeopatskih konzultacija, što ide u prilog tome da pacijenti liječeni homeopatskim metodama osjećaju da imaju koristi od navedenog liječenja. S druge strane,

ispitanici koji su prihvatili tretman u psihoterapeuta su u manjoj mjeri prisustvovali na svih 5 ponuđenih sastanaka (71).

Bilo je planirano provesti statističku analizu rezultata CARE mjera i očekivanja liječenja, no zbog malog broja ispitanika i nedovoljno ispitanika koji bi prihvatili savjetovanje kod psihoterapeuta, statistička obrada nije se mogla provesti (71).

Rezultati studije Peckham 2012 (71) objavljene nakon posljednjeg pregleda literature Cochrane sustavnog pregleda (3) idu prilog zaključcima Cochrane sustavnog pregleda (3) o mogućim pozitivnim učincima i mogućoj djelotvornosti homeopatije u liječenju sindroma iritabilnog crijeva. Budući da studija Peckham 2012 (71) nije dovršena i do sada je uključila mali broj ispitanika, njeni se rezultati kao i rezultati studija uključenih u Cochrane sustavni pregled (3) trebaju tumačiti s oprezom.

R-AMSTAR procjena kvalitete sustavnog pregleda učinjena je za Cochrane sustavni pregled (3) budući da je to jedini pronađeni sustavni pregled koji odgovara potrebama ovog diplomskog rada. Dobio je 38 bodova od mogućih 44. Sustavni pregled nije zadovoljio sve kriterije, stoga nije dobio maksimalan broj bodova, no većina kriterija je zadovoljena zbog čega je ocijenjen s visokim brojem bodova.

6. ZAKLJUČAK

1. Homeopatija u liječenju sindroma iritabilnog crijeva je pokazala pozitivne učinke u otklanjanju simptoma i poboljšanju zdravstvenog stanja pacijenata. Zbog loše kvalitete provedenih studija i malog broja ispitanika, rezultate treba tumačiti s oprezom, stoga ne možemo izvesti pouzdane zaključke o homeopatskom liječenju IBS-a.
2. Ostale mjere ishoda poput kvalitete života navedene su i zabilježene u samo jednoj studiji, no zbog malog broja ispitanika ne možemo izvesti zaključak iz rezultata studije.
3. Nijedna studija nije izvijestila o nuspojavama homeopatskog liječenja, stoga ne možemo izvesti zaključak o nuspojavama.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Bellavite P. Complexity science and homeopathy: a synthetic overview. Homeopathy. 2003/11/01. 2003;92(4):203–12.

2. Teixeira MZ. Scientific evidence of the homeopathic epistemological model. Int J High Dilution Res. 2011;10(34):46–64.

3. Peckham Emily J, Nelson EA, Greenhalgh J, Cooper K, Roberts ER, Agrawal A. Homeopathy for treatment of irritable bowel syndrome. In: Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013.

4. Davidson J, Jonas W. Individualized Homeopathy: A Consideration of Its Relationship to Psychotherapy. J Altern Complement Med. 2016;22(8):594–8.

5. Chatterjee BK. The mathematics of dilution. Homeopathy. 2014;103(2):143–6.

6. Bell IR, Baldwin CM, Schwartz GE. Translating a nonlinear systems theory model for homeopathy into empirical tests. Altern Ther Heal Med. 2002;8(3):58–66.

7. Teixeira MZ. Therapeutic use of the rebound effect of modern drugs: "New homeopathic medicines." Rev Assoc Med Bras. 1992;63(2):100–8.

8. Fisher P, Dantas F, Rampes H. The safety of homeopathic products. J R Soc Med. 2002;95(9):474–6.

9. Mathie RT, Roberts ER, Rutten AL. Adverse effects of homeopathy: we clearly need more details. Complement Ther Med. 2016 Dec;29:235.;

10. Walach H, Teut M. Scientific proving of ultra high dilutions on humans. Homeopathy. 2015/12/19. 2015;104(4):322–7.

11. Mathie RT. Controlled clinical studies of homeopathy. Homeopathy. 2015/12/19. 2015;104(4):328–32.

12. Mathie RT, Lloyd SM, Legg LA, Clausen J, Moss S, Davidson JR, et al. Randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis. Syst Rev. 2014/12/07. 2014;3:142.

13. Mathie RT, Van Wassenhoven M, Jacobs J, Oberbaum M, Frye J, Manchanda RK, et al. Model validity and risk of bias in randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment. Complement Ther Med. 2016/04/12. 2016;25:120–5.

14. Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, Naliboff B, Mayer EA. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. Gastroenterology. 2000/09/13. 2000;119(3):654–60.

15. Bashashati M, Rezaei N, Shafieyoun A, McKernan DP, Chang L, Ohman L, et al. Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. Neurogastroenterol Motil. 2014;26(7):1036–48.

16. Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA, et al. Irritable bowel syndrome. Nat Rev Dis Prim. 2016;2:16014.

17. Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. J Neurogastroenterol Motil. 2017;23(2):151–63.

18. Canon M, Ruiz AJ, Rondon M, Alvarado J. Prevalence of irritable bowel syndrome and health-related quality of life in adults aged 18 to 30 years in a Colombian University: an

electronic survey. Ann Gastroenterol. 2017/01/04. 2017;30(1):67–75.

19. Schwille-Kiuntke J, Mazurak N, Enck P. Systematic review with meta-analysis: post-infectious irritable bowel syndrome after travellers' diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther. 2015/04/15. 2015;41(11):1029–37.

20. Schwille-Kiuntke J, Frick JS, Zanger P, Enck P. Post-infectious irritable bowel syndrome--a review of the literature. Z Gastroenterol. 2011/08/04. 2011;49(8):997–1003.

21. Yarandi SS, Nasseri-Moghaddam S, Mostajabi P, Malekzadeh R. Overlapping gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: increased dysfunctional symptoms. World J Gastroenterol. 2010/03/12. 2010;16(10):1232–8.

22. Ford AC, Bercik P, Morgan DG, Bolino C, Pintos-Sanchez MI, Moayyedi P. Characteristics of functional bowel disorder patients: a cross-sectional survey using the Rome III criteria. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39(3):312–21.

23. Whitehead WE, Palsson OS, Levy RR, Feld AD, Turner M, Von Korff M. Comorbidity in irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol. 2007/09/29. 2007;102(12):2767–76.

24. Janssens KA, Zijlema WL, Joustra ML, Rosmalen JG. Mood and Anxiety Disorders in Chronic Fatigue Syndrome, Fibromyalgia, and Irritable Bowel Syndrome: Results From the LifeLines Cohort Study. Psychosom Med. 2015/03/15. 2015;77(4):449–57.

25. Lovell RM, Ford AC. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2012/05/23. 2012;107(7):991–1000.

26. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012/03/20. 2012;10(7):712–721 e4.

27. Slattery SA, Niaz O, Aziz Q, Ford AC, Farmer AD. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther. 2015/04/29. 2015;42(1):3–11.

28. Valentin N, Camilleri M, Altayar O, Vijayvargiya P, Acosta A, Nelson AD, et al. Biomarkers for bile acid diarrhoea in functional bowel disorder with diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. Gut. 2015/09/09. 2016;65(12):1951–9.

29. Barbara G, Cremon C, Carini G, Bellacosa L, Zecchi L, De Giorgio R, et al. The immune system in irritable bowel syndrome. J Neurogastroenterol Motil. 2011/12/08. 2011;17(4):349–59.

30. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. Nature. 2007;449(7164):804–10.

31. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. Nature. 2014;505(7484):559–63.

32. Hausteiner-Wiehle C, Henningsen P. Irritable bowel syndrome: relations with functional, mental, and somatoform disorders. World J Gastroenterol. 2014;20(20):6024–30.

33. Tantiphlachiva K, Rao P, Attaluri A, Rao SS. Digital rectal examination is a useful tool for identifying patients with dyssynergia. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8(11):955–

60.

34. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. Am J Gastroenterol. 2015;110(3):444–54.

35. Whitehead WE, Palsson OS, Feld AD, Levy RL, M VONK, Turner MJ, et al. Utility of red flag symptom exclusions in the diagnosis of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2006;24(1):137–46.

36. Heaton KW, O'Donnell LJ, Braddon FE, Mountford RA, Hughes AO, Cripps PJ. Symptoms of irritable bowel syndrome in a British urban community: consulters and nonconsulters. Gastroenterology. 1992;102(6):1962–7.

37. Ringstrom G, Abrahamsson H, Strid H, Simren M. Why do subjects with irritable bowel syndrome seek health care for their symptoms? Scand J Gastroenterol. 2007;42(10):1194–203.

38. Khan S, Chang L. Diagnosis and management of IBS. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010;7(10):565–81.

39. Henningsen P, Zipfel S, Herzog W. Management of functional somatic syndromes. Lancet. 2007;369(9565):946–55.

40. Drossman DA, Chang L, Schneck S, Blackman C, Norton WF, Norton NJ. A focus group assessment of patient perspectives on irritable bowel syndrome and illness severity. Dig Dis Sci. 2009;54(7):1532–41.

41. Singh P, Staller K, Barshop K, Dai E, Newman J, Yoon S, et al. Patients with irritable bowel syndrome-diarrhea have lower disease-specific quality of life than irritable bowel syndrome-constipation. World J Gastroenterol. 2015;21(26):8103–9.

42. Rahlfs VW MP. Treatment of irritable colon. A multicenter placebo-controlled double-blind study in general practice. Arzneim Forsch. 1976;26(12):2230–4.

43. Rahlfs VW MP. Asa foetida in the treatment of the irritable colon; a double blind tria. Dtsch Medizinische Wochenschrift. 1979;104(4):140–3.

44. Lecoyte T, Owen D, Shepherd H, Letchworth A M, M. An investigation into the homeopathic treatment of patients with irritable bowel syndrome. In: Proceedings of the 48th LMHI Congress. 1993.

45. Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L MC. 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.

46. Aleem S. Colo-rectal disorders. Natl J Homeopath. 2000;2(4):259–61.

47. Anonymous. Homeopathy and placebo. Med e Bambino. 2005;24(7):415.

48. Anonymous. Homoeopathy associated with improvements in health. Aust J Pharm. 2009;90:75.

49. Bhagat J. Case study and managment of irritable bowel syndrome. Homoeopath Herit Int. 2010;35(1):18–21.

50. Bhattacharjee J. Irritable bowel syndrome - a menace in disguise. Homoeopath Herit Int. 2010;35(1):34–9.

51. Chimthanawala D. Irritable bowel syndrome - a few cases. Natl J Homoeopath. 2004;6(2):102–4.

52. Diamond JA. Common functional bowel problems. Adv Nurse Pract. 2005;13(5):31–34,72.

53. Feldhaus HW. Comprehensive therapy recommendation for irritable bowel syndrome. Arztezeitschrift fur Naturheilverfahren. 2000;4(6):336–7.

54. Gamble J. Case insights series. A study on irritable bowel syndrome. Similia J Aust Homoeopath Assoc. 2007;19(1):19–21.

55. Gebhardt KH. Homeopathy for catarrh of the mucous membrane of the air routes, intestines and urinary tract. Erfahrungsheilkunde. 1988;37(4):202–4.

56. Gray J. How I treat irritable bowel disease: a survey of 25 patients. Br Homeopath J. 1998;87(4):195–202.

57. Greeson JM, Rosenzweig S, Halbert SC, Cantor IS, Keener MT BG. Integrative medicine research at an academic medical centre: Patient characteristics and healthrelated quality-of-life outcomes. J Altern Complement Med. 2008;14(6):763–7.

58. Innes MA, Greenfield SM HM. Using case studies for prescribing research - an example from homoeopathic prescribing. J Clin Pharm Ther. 2000;25(6):399–409.

59. Jagose A. The efficacy of homoeopathy in IBS. Natl J Homoeopath. 2004;6(2):106–7.

60. Jones A. Homoeopathic case studies: irritable bowel syndrome. Posit Heal. 1996;16:30.

61. Jones A. Irritable bowel syndrome. Homoeopathy. 1997;47(5):101–2.

62. Jones A. Homeopathic case studies: Nux Vomica for bowel symptoms. Posit Heal. 1999;37:25.

63. Krishendu. Irritable bowel syndrome - a homeopathic perspective. Homoeopath Herit Int. 2010;35(1):26–30.

64. Lobo A. IBS: a constitutional approach. Natl J Homoeopath. 2000;2(4):262a-d.

65. Master FJ. From the editor's desk. Homoeopatic approaches to irritable bowel syndrome. Homoeopath Herit Int. 2008;33(10):4–5.

66. Mohan G, Kishore KC RS. Irritable bowel syndrome: "A challenge in medical practice." Natl J Homoeopath. 2006;8(2):131–3.

67. Pinto G. Case studies - Marylebone health centre action research enquiry. Homoeopath. 1999;75:36–41.

68. Slade N. Homeopatic casebook. Homeopathy and colitis. Posit Heal. 2003;86:25–8.

69. Turner R. Homeopathic approaches to irritable bowel syndrome (IBS). Posit Heal. 2008;146:18–21.

70. White A. Irritable bowel syndrome. Complement Med Bull. 1999;1(6):1–2.

71. Peckham EJ, Relton C, Raw J, Walters C, Thomas K, Smith C, et al. Interim results of a

randomised controlled trial of homeopathic treatment for irritable bowel syndrome. Homeopathy. 2014;103(3):172–7.

72. Peckham EJ, Relton C, Raw J, Walters C, Thomas K SC. A protocol for a trial of homeopathic treatment for irritable bowel syndrome. BMC Complement Altern Med. 2012;12:212.

73. Francis CY, Morris J WP. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. Aliment Pharmacol Ther. 1997;11:395–402.

74. Zigmond AS SR. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983;67:361–70.

75. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Mother D, Olkin I et al. Improving the quality of reporting randomized controlled trials The CONSORT statement. JAMA. 1996;276(8):637–9.

76. Schulz KF, Altman DG, Moher D CG. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. J Clin Epidemiol. 2010;63(8):834–40.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Pronaći najbolje dostupne dokaze o učinkovitosti i sigurnosti homeopatskih pripravaka u liječenju sindroma iritabilnog crijeva.

Materijali i metode: Temelj istraživanja predstavlja sustavni pregled „Homeopathy for treatment of irritable bowel syndrome“ pronađen na stranici Cochrane Library. Pretraživanjem baza MEDLINE, DARE i CENTRAL pronađen je jedan randomizirani kontrolirani pokus, na temelju ulaznih i izlaznih kriterija Cochrane sustavnog pregleda. Procjena kvalitete Cochrane sustavnog pregleda učinjena je koristeći R-AMSTAR kriterije.

Rezultati: Osim Cochrane sustavnog pregleda pronađen je jedan randomizirani kontrolirani pokus. Cochrane sustavni pregled uključio je tri randomizirana kontrolirana pokusa. Meta-analiza dvaju randomiziranih kontroliranih pokusa obrađenih u Cochrane sustavnom pregledu pronašla je statistički značajnu razliku u sveukupnom poboljšanju zdravlja između homeopatskog pripravka i placeba, u korist homeopatskog pripravka. Treća studija uključena u Cochrane sustavni pregled nije pronašla statistički značajnu razliku između homeopatskog i uobičajenog liječenja. Randomizirani kontrolirani pokus pronađen nakon zadnjeg pregleda literature Cochrane sustavnog pregleda pokazao je statistički značajnu razliku u koristi homeopatskog liječenja, prilikom uspoređivanja ishoda skupine liječene samo uobičajenim liječenjem i skupine liječene homeopatijom uz uobičajeno liječenje. Cochrane sustavni pregled ocijenjen je s ukupno 38 bodova.

Zaključak: Dokazi o djelotvornosti homeopatskih pripravaka u liječenju sindroma iritabilnog crijeva su ograničeni te ih treba tumačiti s oprezom zbog upitne metodološke kvalitete ispitivanja, kratkog trajanja studija, malog broja ispitanika te nedostatka podataka. Zbog svega navedenog ne može se dati pouzdan zaključak o djelotvornosti homeopatskih pripravaka u liječenju sindroma iritabilnog crijeva. Nijedna od uključenih studija nije izvjestila o nuspojavama homeopatskih pripravaka, stoga se ne može donijeti zaključak o sigurnosti homeopatskih pripravaka u liječenju sindroma iritabilnog crijeva.

9. SUMMARY

Diploma Thesis Title: Finding evidence of efficacy and safety of homeopathy for treatment of irritable bowel syndrome: systematic review approach

Objectives: : Finding the best available evidence of efficacy and safety of homeopathy for treatment of irritable bowel syndrome

Material and methods: The basis of the research is the systematic review „Homeopathy for treatment of irritable bowel syndrome“ found on Cochrane Library website. New randomised controlled trial was found by searching MEDLINE, DARE and CENTRAL databases, following the inclusion and exclusion criteria used in Cochrane systematic review. Quality assessment of Cochrane systematic review was made using R-AMSTAR tool.

Results: Beside Cochrane systematic review one randomised controlled trial was found. Cochrane systematic review included three randomised controlled trials. A meta-analysis of two studies found a statistically significant difference in global improvement in the homeopathy group and placebo, in favour of homeopathic treatment. Third study included in Cochrane systematic review found no statistically significant difference between individualsed homeopatic treatment and usual care. Randomised controlled trial found after the last Cochranes literature search found statistically significant difference between homeo- pathic treatment plus usual care and usual care alone, in favour of homeopathic treatment. R-AMSTAR total score for Cochrane systematic review was 38 points.

Conclusion: Clinical evidence in support of efficacy of homeopathy in treatment of irritable bowel syndrome are limited and should be interpreted with caution due to the questionable methodological quality of trials, short-term follow-up, small number of participants, and sparse data, therefore no conclusion about efficacy of homeopathy in treatment of irritable bowel syndrome can be drawn. None of the included studies reported about side effects of homeopathic remedies so conclusion about safety of homeopathy cannot be made.

10. POPIS KRATICA

AMED- Allied and Complementary Medicine Database

ANCOVA- Analysis of covariance

BIBSC- Barnsley Irritable Bowel Syndrome Cohort

CARE- The consultation and relational empathy

CINAHL- Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature

CENTRAL- Cochrane Central Register of Controlled Trials on the Cochrane Library

CRP- C-reaktivni protein

DARE- Database of Abstract of Reviews of Effect

DDW- Digestive Disease Week

ENS- enterički živčani sustav (eng. enteric nervous system)

HADS- Hospital Anxiety and Depression Scale

IBS- sindrom iritabilnog crijeva (eng. irritable bowel syndrome)

IBS-C- sindrom iritabilnog crijeva popratnom s boli i nelagodom kod kojeg dominira konstipacija (eng. irritable bowel syndrome with pain or discomfort and predominant constipation)

IBS-D- sindrom iritablinog crijeva s prolijevom (eng. irritable bowel syndrome with diarrhoea)

IBS-M- mješoviti tip sindroma iritabilnog crijeva (eng. mixed irritable bowel syndrome)

IBS-SSS- Irritable Bowel Syndrome Symptom Severity Score

IBS-U- neodređeni tip sindroma iritabilnog crijeva (eng. unsubtyped irritable bowel syndrome)

RTC- randomizirani kontrolirani pokus (eng. randomized controlled trial)

SSRI- selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina (eng. selective serotonin reuptake inhibitor)

TCA- triciklički antidepresiv (eng. tricyclic antidepressant)

UHD- visoko razrijeđena otopina (eng. ultra high dilution)

11. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Marija Bućan

Adresa: Gajeva ulica 47, 21209 Mravince

Telefon: +385996943435

Elektronička pošta: marijabucan93@gmail.com

Državljanstvo: hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 5. listopada 1993. godine, Split

ŠKOLOVANJE

- 2012.- 2017. Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu - Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija

- 2008-2012. IV. Gimnazija Marko Marulić, Split

- 2000-2008. Osnovna škola Kraljice Jelena. Solin

STRANI JEZICI

- Engleski jezik- tečno

- Talijanski jezik- osnovno

- Njemački jezik- osnovno

ČLANSTVA

Od 2013. članica Udruge studenata farmacije i medicinske biokemije Hrvatske (CPSA)

NAGRADE

2016. Dekanova nagrada za akademsku godinu 2014./2015. na integriranom preddiplomskom i diplomskom studiju Farmacije