

MASENNUKSEEN      VAIKUTTAVIEN      RAVINTOLISIEN  
TERVEYSNÄKÖKULMAT

Eteläpää Oona  
Kandidaatin tutkielma  
Ravitsemustiede  
Lääketieteen laitos  
Terveystieteiden tiedekunta  
Itä-Suomen yliopisto  
Elokuu 2019

Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta  
Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö  
Ravitsemustiede  
ETELÄPÄÄ OONA AS: Masennukseen vaikuttavien ravintolisien terveysnäkökulmat  
Kandidaatin tutkielma, 31 sivua  
Ohjaaja: FT Jenni Korhonen  
Elokuu 2019

---

Avainsanat: ravintolisä, luontaistuote, masennus, SSRI-lääke, sertraliini, sitalopraami, mäkikuisma, sahami, terveysväite

## MASENNUKSEEN VAIKUTTAVIEN RAVINTOLISIEN TERVEYSNÄKÖKULMAT

Depressio on yleinen ongelma, josta kärsii maailmanlaajuisesti 300 miljoonaa ja kansallisella tasolla satoja tuhansia ihmisiä. Kyseessä on taustaltaan hyvin monitekijäinen sairaus, jonka aiheuttama sairaustaakka on yksi merkittävimmistä maailmassa. Nykypäivänä depression akuutin vaiheen hoidossa suositaan masennuslääkehoitoa ja erilaisia psykoterapioita. Kuitenkin nykyisten hoitomuotojen rinnalle on ryhdytty kaipaamaan vaihtoehtoisia keinoja niiden riittämättömyyden vuoksi. Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on saada selville, mikä on tieteellinen näyttö ravintolisien käytöstä depression hoidossa tällä hetkellä, ja voivatko tietyt ravintolisät toimia vaihtoehtoisena hoitomuotona normaalille masennuslääkitykselle. Tarkastelun alaisina ravintolisinä ovat mäkikuismasta ja sahamista valmistetut valmisteet. Tutkielmassa sivutaan terveysvaikutusten lisäksi myös terveysväittämiä käyttöä depression hoidossa hyödynnettyjen ravintolisien tapauksissa.

Kirjallisuuskatsauksen perusteella voidaan todeta, että ravintolisien käytöstä depression hoidossa ei ole vielä riittävästi näyttöä. Tutkimuksia on tehty, mutta niiden tulokset ovat joko ristiriitaisia tai niiden suorittamistavassa on epäkohtia. Mäkikuismavalmisteiden osalta yksittäisiä tutkimuksia tarkastellessa esiintyy paljon hajontaa. Osassa tutkimuksista mäkikuisma on havaittu olevan yhtä tehokas kuin standardi masennuslääke, mutta muutamassa tutkimuksessa vaikutus on yhtä tehokas kuin plasebolla. Kaikki sahamista tehdyt tutkimukset ovat havainneet luontaistuotteen olevan yhtä tehokas kuin normaalin masennuslääkkeen tai parempi kuin lumelääke. Tutkimuksissa esiintyi kuitenkin puutteita, jotka ovat voineet olla vaikuttamassa tutkimusten tuloksiin. Tutkimusten epäkohtien lisäksi on olemassa yleisesti esiintyviä ongelmakohtia, jotka vaikuttavat johtopäätöksien tekoon. Yksi esimerkki tällaisista on ravintolisien ja kasvirohdosvalmisteiden merkittävä samankaltaisuus. On mahdollista, että ravintolisiä voidaan hyödyntää tulevaisuudessa joko suoraan depression hoidossa tai tukemassa tavallista masennuslääkitystä, mutta sitä ennen laadukasta kliinistä tutkimusta tarvitaan lisää.

## SISÄLTÖ

1	JOHDANTO .....	4
2	RAVINTOLISÄT JA MASENNUS .....	6
2.1	Ravintolisät .....	6
2.1.1	Ravintolisien rajapinnat .....	7
2.1.2	Ravintolisiin liittyvät terveystieteet .....	8
2.2	Depressio .....	9
2.2.1	Depression oireet ja diagnosointi .....	10
3	DEPRESSIOON VAIKUTTAVAT RAVINTOLISÄT .....	12
3.1	Mäkikuisma .....	12
3.1.1	Tutkimustuloksia mäkikuisman ja depression yhteydestä .....	13
3.2	Sahrami .....	17
3.2.1	Tutkimustuloksia sahramin ja depression yhteydestä .....	17
4	POHDINTA .....	21
5	JOHTOPÄÄTÖKSET .....	25

## 1. JOHDANTO

Masennus eli depressio on yleinen ongelma niin globaalilla kuin kansallisella tasolla tarkasteltuna. Depressiosta kärsii maailmanlaajuisesti noin 300 miljoonaa ihmistä (WHO 2018). Se on suurin työkyvyttömyyttä aiheuttava tila ja sen aiheuttama sairaustaakka on yksi merkittävimmistä maailmassa. Kansallisella tasolla tarkasteltuna kliinisesti merkittävää masennusta esiintyy aikuisväestössä noin viidellä prosentilla, josta yli puolella masennus uusiutuu tai kroonistuu pysyvästi (THL 2015, Depressio: Käypä hoito -suositus, 2016). Todellisten lukemien arvellaan kuitenkin olevan suurempia, sillä arvioiden mukaan noin 10 %:lla perusterveydenhuollon potilailla on depressio. Naisilla masennuksen esiintyminen on keskimäärin 1,5 - 2 kertaa yleisempää kuin miehillä. Kirjallisuuskatsauksessa keskitytään kaikista mielenterveyden häiriöistä juuri depressioon sen yleisyyden ja laajuuden vuoksi.

Masennustilojen akuutissa hoidossa keskeisimpiä hoitomuotoja ovat masennuslääkehoito ja erilaiset psykoterapiat (Depressio: Käypä hoito -suositus, 2016). Masennuslääkkeitä on olemassa useita erilaisia, jotka poikkeavat toisistaan rakenteen, haittavaikutuksien ja tehon puolesta (Huttunen 2017). Kahden eri hoitomenetelmän yhdistelmästä huolimatta mielenterveyden häiriöiden ehkäisy ei ole onnistunut täysin; alle puolet häiriöiden aiheuttamasta taakasta saadaan ehkäistyä lääke- ja psykoterapiahoidoilla (Marx ym. 2017). Masennuslääkitys ei yksinään ole ongelmaton: hoitovasteen saavuttaminen ei etenkään lievän ja keskivaikean depression hoidossa ole varmaa, lääkityksen toivottu teho voi jäädä vajaaksi ja antidepressantit voivat aiheuttaa merkittäviä haittavaikutuksia (Chang ja Fava 2010, Sarris 2011). Näiden syiden takia depression ehkäisyyn ja hoitoon tarvitaan vaihtoehtoisia hoitomuotoja. Viime vuosikymmenien aikana tiettyjen luonnossa esiintyvistä kasveista valmistettujen tuotteiden hyödyllisistä terapeuttisista vaikutuksista on saatu tutkimusnäyttöä (Sarris ym. 2011). Monet näistä kasveista ovat varsin turvallisia ja aiheuttavat vähemmän haittavaikutuksia kuin normaalit masennuslääkkeet. Kuitenkin eri lääkkeillä ja luontaistuotteiden ainesosina käytetyillä kasveilla voi olla haitallisia ja jopa vaarallisia yhteisvaikutuksia (Huttunen 2017). Esimerkiksi mäkikuisman ja SSRI-masennuslääkkeiden – esimerkiksi sertraliinin, sitalopraamin ja fluoksetiinin – yhteiskäyttö voi suurentaa serotonergisten haittavaikutusten kuten hengenvaarallisen serotoniinireyhtymän riskiä (Terveysportti 2019).

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on selvittää, mitä ja millaista tieteellistä näyttöä ravintolisistä depression hoidossa on olemassa, ja voivatko ravintolisät toimia vaihtoehtona

normaalille masennuslääkitykselle. Tarkoituksena oli löytää satunnaistettuja kliinisiä tutkimuksia ravintolisän ja depression yhteydestä. Tutkielmaan sisällytetyt ravintolisät valittiin niiden vaikutuksista olemassa olevan tieteellisen näytön perusteella. RCT-tutkimuksia valikoitui kirjallisuuskatsaukseen kymmenen kappaletta. Tutkielmaan valittujen tutkimusten piti tutkia luonnossa esiintyviä kasveja hyödyntäviä ravintolisiä, jotka sisälsivät joko yhdestä kasvista tai sen osista valmistettua uutetta. Tarkoituksena oli keskittyä puhtaasti ravintolisiä käsitteleviin tutkimuksiin ja tiedonhaku suoritettiin käyttämällä hakusanoina ravintolisiin viittaavia termejä (esim. *dietary supplements*, *herbal supplements*, *herbal remedies*). Erilaiset ravintolisien sekoitukset ja synteettiset valmisteet (esim. aminohapoista valmistetut johdannaiset) poissuljettiin katsauksesta. Tutkimusten koehenkilöiden piti sairastaa asiantuntijan diagnosoimaa ja kriteeristön mukaista masennusta. Olemassa olevien tutkimusten määrä oli osaltaan vaikuttamassa tutkimusten valintaan ja tekijä on voinut olla vaikuttamassa tutkielman tutkimusten laadukkuuteen, esimerkiksi saamasta tehtyjä RCT-tutkimuksia on olemassa suhteellisen vähän.

## 2. RAVINTOLISÄT JA MASENNUS

### 2.1 Ravintolisät

Ravintolisiä ovat elintarvikkeet, joiden ulkomuoto tai käyttötapa poikkeaa normaaleista elintarvikkeista (Evira 2016, Ruokavirasto 2019a). Usein niiden ulkomuoto muistuttaa lääkkeitä, minkä vuoksi ne ovat yleensä tiivistetyssä muodossa pillereinä, kapselina tai yrttiutteina. Koostumuksensa puolesta ravintolisät ovat elintarvikkeita, eikä niillä saa olla lääkkeellisiä vaikutuksia. Ravintolisiä ovat esimerkiksi vitamiinit, kivennäisaineet ja kuituja sisältävät valmisteet sekä yrttivalmisteet. Ravintolisät voivat lisäksi sisältää kasviuutteita tai kasveista eristettyjä yhdisteitä tai kemiallisesti valmistettuja ainesosia (Enkovaara 2016).

Maa- ja metsätalousministeriön asetuksen ravintolisistä (MMM, 78/2010) mukaan ravintolisillä tarkoitetaan puristeena, kapselina, tablettina, pillerinä, jauheena, tiivisteenä, uutteenä, nesteinä tai muussa annosmuodossa myytävää pakattua valmistetta, jota on tarkoitus nauttia pieniä annoksia, ja josta ei saada merkittävää määrää energiaa ruokavalion kannalta. Sen tarkoitus on sen sisältämien ravintoaineiden tai muiden aineiden vuoksi täydentää ruokavaliota tai jollain muulla tapaa vaikuttaa ihmisen ravitsemuksellisiin tai fysiologisiin toimintoihin. Valmiste, joka lääkelain (395/1987) nojalla luokitellaan lääkkeeksi, ei ole ravintolisä. Elinkeinonharjoittajan, joka tuo maahan, valmistuttaa tai valmistaa ravintolisiä, on tehtävä ravintolisiä koskeva ravintolisäilmoitus Ruokavirastoon (Elintarvikelaki 23/2006). Ilmoituksen vastaanotossa ei kuitenkaan arvioida tuotteen koostumuksen tai pakkausmerkintöjen lainmukaisuutta, vaan se toimitetaan tiedoksi yritystä valvovalle viranomaiselle Ruokaviraston toimesta (Ruokavirasto 2019b). Tästä syystä elintarvikealan toimija on vastuussa siitä, että tuote on ravintolisäasetuksen ja muun lainsäädännön mukainen (Evira 2016). Ravintolisien myyntiä ei koske minkäänlaiset myyntipaikkojen rajoitukset, joten niitä myydään kaikkialla siellä, missä elintarvikkeita yleisesti sekä myös apteekeissa (Enkovaara 2016, Fimea 2018).

Ravintolisiin kuuluvat myös luontaistuotteet, vaikka kaikki niistä eivät ole ravintolisiä (Evira 2016). Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen Fimean (2018) (myöh. Fimea) määritelmän mukaan luontaistuote on tuote, joka voi sisältää samaa rohdoskasvia, jota hyödynnetään myös kasvirohdoslääkkeiden valmistuksessa mutta ainoastaan pienempinä määrinä. Luontaistuotteiden käyttökohteet myös vaihtelevat ravintolisistä kosmetiikkaan. Käsitteet ravintolisä ja luontaistuote eivät tarkoita samaa asiaa (Enkovaara 2016).

### 2.1.1 Ravintolisien rajapinnat

Ravintolisät voivat muistuttaa hyvin läheisesti jotain toista elintarvikeryhmää, vaikka ne ovat elintarvikkeita (Evira 2016). Ne voidaan sekoittaa ulkomuotonsa, käyttötarkoituksensa ja joissakin tapauksissa myös koostumuksensa puolesta jopa lääkkeisiin. Tämän vuoksi rajaukset ravintolisien ja niitä mahdollisesti muistuttavien tuotteiden välille on tarpeen.

Läkelain 3 §:n (395/1987) mukaan lääkkeellä tarkoitetaan valmistetta tai ainetta, jonka tarkoituksena on sisäisesti tai ulkoisesti käytettynä parantaa, lievittää tai ehkäistä sairauden syntyä tai sen oireita. Lääkkeiden pääsy markkinoille ja myynti voi tapahtua vasta Fimean myöntämän luvan ja rekisteröinnin jälkeen. Fimea toimii myös lääkkeiden valvonnasta vastaavana viranomaisena. Jos valmiste on luokiteltu lääkkeeksi, sitä ei saa myydä kaupan elintarvikkeena (Elintarvikelaki 23/2006). Lääkkeitä myydään vain apteekkien, sivuapteekkien ja lääkekaappien kautta (Läkelaki 395/1987).

Rohdosvalmisteet voidaan jakaa kolmeen eri kategoriaan: kasvirohdosvalmisteisiin, perinteisiin kasvirohdosvalmisteisiin sekä antroposofisiin ja homeopaattisiin valmisteisiin (Evira 2016). Yhdistävänä tekijänä näillä valmisteilla on se, että ne kaikki ovat lääkevalmisteita, joiden vaikuttavat aineet ovat kasviperäisiä, kasvirohdostuotteita tai näiden kahden yhdistelmiä. Yleensä kasvirohdosvalmisteiden sisältämät lääkekasvit ovat voimakkaammin vaikuttavia kuin ravintolisien sisältämät, vaikka myös ne voivat sisältää lääkekasveja (Enkovaara 2016). Rohdosvalmisteiden valvonnasta vastaa Fimea (Fimea 2018). Ennen myyntiin päättymistä kasvirohdosvalmisteista tulee toimittaa myyntilupahakemus, kuten kaikkien lääkevalmisteiden kohdalla (Fimea 2019b). Valmisteet ovat läkelain alaisia, ja tästä syystä esimerkiksi niiden pakkausmerkinnät noudattavat läkelain määräyksiä. Vaikka kasvirohdosvalmisteisiin liittyvät käytännöt ja toimintatavat muutoin muistuttavat lääkkeitä, voi niiden myyntipaikka olla myös elintarvikeliike (Evira 2016).

Ravintolisän tai kasvirohdosvalmisteiden antaessa syytä epäillä, että valmiste on lääke, Fimea suorittaa pyynnöstä arvioinnin, jonka perusteella päätetään, luokitellaanko aine tai valmiste lääkkeeksi (Evira 2016). Arviointi tehdään aina valmistekohtaisesti. Ruokaviraston suositusten mukaan esimerkiksi ravintolisästä tulisi suorittaa arviointi, jos se sisältää Fimean laatiman lääkeluettelon (207/2015) sisältämiä aineita tai ravintolisän valmistuksessa on hyödynnetty lääkeluetteloon kuuluvia rohdoksia (Evira 2016). Taulukossa 1 kuvataan yksinkertaistetusti ravintolisien, kasvirohdosvalmisteiden ja lääkkeiden eroa.

Taulukko 1. Ravintolisien, kasvirohdosvalmisteiden ja lääkkeiden erot

	<b>Ravintolisä</b>	<b>Kasvirohdosvalmiste</b>	<b>Lääke</b>
Valmistetyyppi	Elintarvike	Lääke	Lääke
Sisältö	Vitamiinit, kivennäisaineet ja muut ravintoaineet sekä yrtit ja lääkekasvit	Kasvipäiset aineet, kasvirohdostuotteet tai näiden yhdistelmät sekä perinteisillä kasvirohdosvalmisteilla vitamiinit ja kivennäisaineet	Lääkeaineet ja -rohdokset sekä vitamiinit ja kivennäisaineet
Käyttö	Ruokavalion täydennys ja muu ravitsemuksellinen vaikutus	Sairauksien ehkäisy ja hoito	Sairauksien ehkäisy ja hoito
Lupamenettely	Ravintolisäilmoitus Ruokavirastoon	Myyntiluvan tai rekisteröinnin hakeminen Fimealta	Myyntiluvan tai rekisteröinnin hakeminen Fimealta
Valvonta	Omavalvonta, kuntien ja aluehallintovirastojen elintarvikeviranomaiset, tulli, Ruokavirasto	Fimea	Fimea
Myyntipaikka	Elintarvikeliike ja apteekki	Apteekki ja perinteisillä kasvirohdosvalmisteilla myös elintarvikeliike	Apteekki, sivuapteekki ja lääkekaappi
Lainsäädäntö	Elintarvikelaki 23/2006	Läkelaki 395/1987	Läkelaki 395/1987

### 2.1.2 Ravintolisiin liittyvät terveisväittämät

Ravintolisäasetuksen (78/2010) mukaan ravintolisien pakkausmerkinnöissä, esillepanossa tai mainonnassa ei saa olla lääkkeellisiä väitteitä eli ihmisen sairautta ehkäiseviä, sitä hoitavia tai sitä parantavia ominaisuuksia eikä niissä saa viitata tällaisiin ominaisuuksiin. Useissa ravintolisissä hyödynnetään terveisväitteitä. Euroopan parlamentin ja neuvoston ravitsemus- ja terveisväiteasetuksen (EY) N:o 1924/2006 mukaan terveisväitteellä tarkoitetaan väitettä, jossa todetaan, esitetään tai annetaan ymmärtää, että elintarvikeryhmällä, elintarvikkeella tai sen ainesosalla ja terveydellä on yhteys. Väite voi olla kirjallinen mutta myös kuva, symboli tai graafinen esitys. Terveisväitettä ei tule sekoittaa ravitsemusväitteeseen, jolla tarkoitetaan elintarvikkeen ravintosisältöä käsittelevää väitettä (Ruokavirasto 2017).



Terveysväitettä voidaan käyttää siinä tapauksessa, että Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaisen (EFSA) on arvioinut terveysväitteiden taustalla olevan tieteellisen näytön (Ruokavirasto 2017). Elintarvikealan toimijan, joka esittää terveysväitteen, on perusteltava väitteen käyttö tieteellisen näytön perusteella (EPNA (EY) N:o 1924/2006). Näytön arvioinnin jälkeen Euroopan komissio hyväksyy tai hylkää väitteen asetuksella (Ruokavirasto 2017). Väiteasetuksessa (1924/2006) terveysväitteet jaetaan kahteen ryhmään: artiklan 13 ja 14 mukaisiin terveysväitteisiin. Artiklan 13 terveysväitteitä nimitetään toiminnallisiksi terveysväitteiksi ja ne kuvaavat ravintoaineen tai muun aineen vaikutusta kasvuun, kehitykseen ja elimistön toimintaan. Lisäksi niihin lukeutuvat psykologisia toimintoja ja käyttäytymistä koskevat väitteet sekä muun muassa laihtumiseen ja painon kontrollointiin liittyvät väitteet. Artiklan 14 väitteet ovat sairauden riskin vähentämiseen sekä lasten kehitykseen ja terveyteen viittaavat terveysväitteet.

Ruokaviraston ohjeistuksen (2017) mukaan toiminnallisia terveysväitteitä, jotka ovat saaneet päätöksen ”ei-hyväksytty” Euroopan komissiolta, ei saa hyödyntää elintarvikkeiden pakkausmerkinnöissä tai markkinoinnissa. Elintarvikkeiden markkinoinnissa voidaan kuitenkin käyttää sellaisia terveysväitteitä, jotka vielä odottavat komission lopullista päätöstä. Esimerkiksi noin 2 000 kasviperäisiin aineisiin liittyvää terveysväitettä odottavat joko EFSA:n arvioita tai Euroopan komission päätöstä, jolloin näitä väitteitä voidaan käyttää toimijan vastuulla siihen asti, kunnes väitteestä on tehty viranomaisen päätös. On huomioitava, että kyseisten väitteiden tulee olla väiteasetuksen mukaisia (Ruokavirasto 2017).

## 2.2 Depressio

Masennustilalla eli depressiolla tarkoitetaan sairautta, joka on yleinen ja taustaltaan hyvin monitekijäinen (Kampman ym. 2017b). Depressio kuuluu masennusoireyhtymiin, jotka puolestaan ovat mielenterveydenhäiriöitä. Suomessa virallisena tautiluokituksena on käytössä Maailman terveysjärjestön WHO:n laatima ICD 10 -tautiluokitus, joka jaottelee depressiot masennustiloiksi (F32) ja toistuvaksi masennukseksi (F33) (THL 2012, Isometsä 2017). Myös muita tautiluokituksia on olemassa, esimerkiksi Yhdysvalloissa on käytössä myös *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) -luokittelu (American Psychiatric Association 2019). Depression kehittymisen taustalla ovat yksilölliset – eriaisteiset biologiset, psykologiset ja sosiaaliset – tekijät (Kampman ym. 2017a). Sairauden puhkeamista kuvaa prosessi, jossa pääasiallisina tekijöinä ovat perinnöllinen tai muu biologinen alttius sekä tietyt

persoonallisuuden piirteet. Näiden lisäksi vaikuttamassa voivat olla erilaiset elämäntapahtumat ja -muutokset, jotka toimivat laukaisevina tekijöinä.

### 2.2.1 Depression oireet ja diagnosointi

Depression ydinoire ja masennustilan diagnoosin perusta on masennuksen ja siihen liittyvien oireiden jatkuminen yhtäjaksoisesti vähintään kahden viikon ajan (THL 2015, Depressio: Käypä hoito -suositus, 2016). Oireiden pitää olla myös kliinisesti merkittäviä. Diagnoosin saamiseksi kriteerioireista on vähintään neljän oireen kymmenestä esiinnyttävä (Taulukko 2). Tautiluokituksen mukaisia oirekriteereitä sovelletaan sekä masennustilojen (F32) että toistuvan masennuksen (F33) diagnosoinnissa. On olemassa myös muita yleisiä oireita, jotka voivat viitata masennukseen (THL 2015). Näitä ovat muun muassa unihäiriöt, pitkittynyt kipuilu ja ahdistuneisuuteen liittyvät fyysiset oireet. Masennustilan vaikeusasteen arviointi tehdään muun muassa oireiden lukumäärän mukaan (Depressio: Käypä hoito -suositus, 2016). Jako vaikeusasteiden välillä tapahtuu lievän, keskivaikean ja vaikean sekä psykoottisen masennuksen välillä. Lisäksi masennustilojen kesto voi vaihdella muutamasta viikosta ja kuukaudesta jopa vuosiin asti (Kampman ym. 2017).

Tautiluokituksen kriteerit täyttävä masennustila tulee erottaa surun kokemuksesta tai muusta syystä, esimerkiksi muusta mielenterveyden häiriöistä, sekä masennusoireista, jotka eivät täytä masennustiladiagnoosia (Depressio: Käypä hoito -suositus, 2016). Diagnosoinnin perustana toimii lääkärin toteuttama kliininen haastattelu, mutta diagnosoinnissa hyödynnetään myös eri oiremittareita (esim. Hamiltonin depressioasteikko HAM-D ja Beckin masennuskysely BDI) tai masennuksen aiheuttaman toimintakyvyn heikkenemisen arviota (Hamilton 1960, Depressio: Käypä hoito -suositus, 2016).

Taulukko 2. Depression oirekriteerit (muokattu versio Depressio: Käypä hoito -suositus 2016)

Oirekriteerit	Oirekuva
<b>A. Masennusjakso on kestänyt vähintään 2 viikon ajan.</b>	
<b>B. Todetaan vähintään kaksi seuraavista oireista.</b>	<p>Masentunut mieliala suurimman osan aikaa</p> <p>Kiinnostuksen tai mielihyvän menettäminen asioihin, jotka ovat tavallisesti kiinnostaneet tai tuottaneet mielihyvää.</p> <p>Vähentyneet voimavarat tai poikkeuksellinen väsymys</p>
<b>C. Todetaan jokin tai jotkin seuraavista oireista niin, että oireita on yhteensä vähintään neljä (B- ja C-kohdat yhteen laskettuna).</b>	<p>Itseluottamuksen tai omanarvontunnon vähentäminen</p> <p>Perusteettomat tai kohtuuttomat itsesyytökset</p> <p>Toistuvat kuolemaan tai itsemurhaan liittyvät ajatukset tai itsetuhoinen käyttäytyminen</p> <p>Subjektiivinen tai havaittu keskittymisvaikeus, joka voi ilmetä myös päättämättömyytenä tai jähkailuna</p> <p>Psykomotorinen muutos (kiihtyminen tai hidastuneisuus), joka voi olla subjektiivinen tai havaittu</p> <p>Unihäiriöt</p> <p>Ruokahalun lisääntyminen tai väheneminen, johon liittyy painon muutos</p>

Lähde: Depressio: Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatria ry:n asettama työryhmä. Helsinki Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2016. [www.käypähoito.fi](http://www.käypähoito.fi)

### 3. DEPRESSIOON VAIKUTTAVAT RAVINTOLISÄT

Elintapojen ja masennuksen yhteyttä on ryhdytty tutkimaan tavoitteena löytää uusia näkökulmia masennuksen ehkäisyyn ja hoitoon (Huttunen 2017). On yleisesti tiedossa, että elintavoilla on suuri merkitys monien kansansairauksien, esimerkiksi sydän- ja verisuonisairauksien sekä diabeteksen, ehkäisyssä ja hoidossa. Lupaavia tuloksia masennuksen ja ravintolisien yhteydestä on saatu vitamiineista, erityisesti tietyistä B-ryhmään kuuluvista foolihaposta, B12-vitamiinista ja tiamiinista. Lisäksi kalarasvoista saatavat omega-3-rasvahapot, tryptofaani-niminen aminohappo ja hiilihydraatit voivat olla yhteydessä depression, mutta näiden ravintotekijöiden osalta tämänhetkinen tutkimusnäyttö on ristiriitaista (Huttunen 2017).

Viimeisten vuosikymmenien aikana masennuksen ja muiden mielenterveyden häiriöiden hoidossa ovat yleistyneet täydentävät ja vaihtoehtoiset hoitomuodot, niin kutsutut CAM-hoidot (*Complementary and Alternative Medicine*) (Iovieno ym. 2011). Erityisesti luontaistuotteet muodostavat suuren osan näistä hoidoista. Huolimatta siitä, että suuri määrä luontaistuotteita on saatavilla mielenterveyden häiriöiden hoitoon, tutkimusnäyttö niiden tehokkuudesta on vajavaista. Yksi esimerkki laadukkaissa, plasebokontrolloiduissa kaksoissokkotutkimuksissa tutkituista luontaistuotteista on mäkikuisma (Iovieno ym. 2011).

#### 3.1 Mäkikuisma

Mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) on luonnonyrtti, jonka kokonaisista tai pilkotuista maanpäällisistä osista - kukista ja lehdistä - valmistettua uutetta on hyödynnetty kansanlääkinnässä useiden tuhansien vuosien ajan (Huttunen 2017, Terveysportti 2019). Prekliinisen näytön perusteella kasvin punaisen väriaineen hyperisiinin, pseudohyperisiinin, hyperforiinin sekä flavonoidien ja oligomeeristen proantosyanidien uskotaan toimivan vaikuttavina aineina kokonaisuutena, mutta varmaa kliinistä näyttöä asiasta ei vielä ole. Kuivatussa mäkikuisमारohdoksessa hyperisiinien määrä on yli 0,08 % (Terveysportti 2019). On ehdotettu, että mäkikuisman vaikuttavat aineet vaikuttavat joko säätelemällä aivojen välittäjäaineiden takaisinottoa hermojen synapsiraosta tai sitoutumalla itse suoraan välittäjäaineiden reseptoreihin (Schmidt ja Butterweck 2015). Myös muut vaikutukset ovat mahdollisia. Mäkikuisma-ainemateriaaleita on olemassa erilaisissa muodoissa käyttökohteen mukaan (Cott 2010). Tuotteet ovat yleensä joko kiinteässä tai nestemäisessä muodossa, mutta myös rohdosteevalmisteita on olemassa (Terveysportti 2019).

Mäkikuismasta on haettu apua useampiin erilaisiin vaivoihin esimerkiksi masennuksen, ahdistuksen, haavojen ja palovammojen hoitoon (Cott 2010, Huttunen 2017). Mäkikuismautteiden lääkinnällinen annostus on vuorokaudessa 300-1800 milligrammaa jaettuna kolmeen yksittäisannokseen (Huttunen 2017). Valmisteiden käyttö on huomattavasti runsaampaa Saksassa ja sen naapurivaltioissa Sveitsissä ja Itävallassa, jossa niitä hyödynnetään useassa tapauksessa lievän ja keskivaikean masennuksen ensisijaisena hoitomuotona (Cott 2010).

EFSAn arvioitavana on useampia terveystuotteita mäkikuismasta, kuten ”edistää henkistä tasapainoa ja yleistä hyvinvointia” ja ”auttaa tukemaan rentoutumista sekä henkistä että fyysistä hyvinvointia” sekä ”auttaa ylläpitämään positiivista mielialaa”. Näistä terveystuotteista ei ole tehty vielä lopullista päätöstä Euroopan komission toimesta.

### 3.1.1 Tutkimustuloksia mäkikuisman ja depression yhteydestä

Mäkikuisma on yksi tutkituimmista länsimaisista yrteistä (Cott 2010). Mäkikuisman ja masennuksen välisestä yhteydestä on tehty useita systemaattisia katsauksia ja meta-analyysejä, joihin on valikoitu laadukkaita kliinisiä tutkimuksia. Cochrane-meta-analyysi (Linde ym. 2008) sisälsi 29 kaksoissokkoutettua ja satunnaistettua tutkimusta (N=5489), joissa 17 tutkimuksessa mäkikuismavalmistetta verrattiin masennuslääkitykseen ja 18 tutkimuksessa plaseboon. Meta-analyysin tulosten mukaan mäkikuisman hoitovastesuhde oli parempi verrattuna plaseboon. Kuitenkin suurempien tutkimusten mukaan mäkikuisman ja plasebon käytön hyöty mäkikuismalla depression hoidossa on vähäisempi kuin pienemmissä tutkimuksissa. Masennuslääkkeet ja mäkikuisma olivat kuitenkin yhtä tehokkaita lievittämään depression oireita. Toinen meta-analyysi (Rahimi ym. 2009), joka tutki mäkikuisman tehokkuutta ja siedettävyyttä verrattuna masennuslääkkeinä käytettäviin selektiivisiin serotoniinin takaisinoton estäjiin (myöh. SSRI), tukee tulostensa valossa ensimmäistä meta-analyysiä: mäkikuisma ja masennuslääkkeet olivat yhtä tehokkaita kliinisen vasteen, oireiden lievenemisen ja niiden vähenemisen puolesta. Plaseboon verrattuna mäkikuisma oli parempi masennuksen hoidossa. Tämänhetkisen näytön perusteella on mahdollista, että mäkikuisma on lumelääkettä tehokkaampi ja yhtä tehokas kuin pienillä annoksilla käytetyt masennuslääkkeet, mutta tutkimuksista saadut tulokset ovat hyvin ristiriitaisia (Taulukko 3).

Shelton ym. (2001) tutkivat mäkikuisman ja plasebon välistä eroa tehokkuudessa, turvallisuudessa ja siedettävyydessä. Tässä kahdeksan viikkoa kestävässä tutkimuksessa depressionia sairastavat tutkittavat (N=200) jaettiin satunnaisesti kahteen ryhmään. Depression vaikeusaste määriteltiin Hamiltonin depressioasteikon (HAM-D) avulla. Mäkikuismaa saavat tutkittavat saivat valmistetta 900 mg/vrk ensimmäisten neljän viikon ajan, jonka jälkeen annosta kasvatettiin 1200 milligrammaan päivässä. Tutkimuksen aikana depression seuranta toteutettiin useita eri oiremittareita (esimerkiksi HAM-D, CGI-I ja BDI) käyttäen. Tutkimuksen loputtua mäkikuisma ei erottautunut merkitsevästi millään oiremittarilla plasebosta. Eroa löytyi ainoastaan depression oireiden lievenemisessä, mutta muutokset olivat sekä mäkikuismalla (14,3 %) että plasebolla (4,9 %) erittäin alhaiset.

Myöskään toinen kliininen tutkimus (Grobler ym. 2014) ei havainnut eroa mäkikuisman ja plasebon välillä depression hoidossa. Tutkimuksessa verrattiin sekä mäkikuismaa että SSRI-masennuslääkettä sertraliinia plaseboon depression hoidossa alkuperäistutkimuksen (Hypericum Depression Trial Study Group 2002) uudelleenanalysoinnissa. Alkuperäisessä tutkimuksessa 340 tutkittavan muodostama tutkimusjoukko jaettiin satunnaisesti kolmeen ryhmään, joista yksi ryhmistä sai mäkikuismavalmistetta, toinen sertraliinia ja kolmas plaseboa. Sertraliini oli validoimassa tutkimusta. Tutkimuksen kesto oli 8 viikkoa 18 viikon seurantajaksolla osalla tutkittavista. Aiemman tutkimuksen tulosten mukaan mäkikuisman ja plasebon tai sertraliinin ja plasebon välillä ei ollut eroa, mutta uudelleenanalysoinnin jälkeen oli havaittavissa selkeä ero sertraliinin ja plasebon välillä. Kahdeksan viikon aikainen muutos sertraliinilla oli -10,64 ja plasebolla -9,36 Hamiltonin depressioasteikolla. Samaa muutosta plaseboon verrattuna ei havaittu mäkikuismalla (Grobler ym. 2014).

Rapaport. ym (2011) tutkivat mäkikuisman tehokkuutta ja vaikutusta lievän depression hoidossa. Tutkittavat (N=73) satunnaistettiin kolmeen ryhmään, joista kukin sai joko mäkikuismavalmistetta, sitalopraamia (SSRI) tai plaseboa lievän masennuksen akuuttiin hoitoon 12 viikon ajan. Mäkikuismavalmistetta tutkittavat saivat 810 mg/vrk ja sitalopraamia 20 mg/vrk. Muiden kirjallisuuskatsaukseen sisällytetyistä tutkimuksista poiketen tutkittavien lievä masennus määriteltiin DSM-IV:n (American Psychiatric Association 2016) mukaan siten, tutkittavilla esiintyi kahdesta neljään kriteeristön mukaista diagnostista oiretta. Lisäksi yhden oireista piti olla masentunut mieliala tai kyvyttömyys nauttia (anhedonia) vähintään kuuden kuukauden, mutta enintään kahden vuoden ajan. Tutkittavat olivat voineet sairastaa vakavan masennuksen tai anhedonian, mutta paranemisesta täytyi olla yli vuosi aikaa. Tutkimuksessa esiintyi myös muita valintakriteereitä, esimerkiksi Hamiltonin depressioasteikolla tutkittavien

tulosten piti asettua 10 ja 17 pisteen välille. Tulosten mukaan kaikki tutkimusryhmät kokivat positiivisen vasteen; hoitovaihtoehdot olivat yhtä tehokkaita vähentämään lievän masennuksen oireita sekä edistämään elämänlaatua ja psykologista hyvinvointia. Tutkimuksessa käytetyn masennusoireita ja sairauden vakavuutta arvioivan IDS-C-asteikon tulosten mukaan tutkimuksen kymmenenteen viikkoon mennessä sitalopraamin vaikutukset depression olivat hieman suuremmat kuin plasebon ja plasebon puolestaan suuremmat kuin mäkikuisman. Hoitovaste oli kuitenkin plasebolla paras (Rapaport ym. 2011).

Lecrubier ym. (2002) selvittivät satunnaistetussa vertailututkimuksessaan WS 5550 -mäkikuisma-*valmisteen* tehokkuutta depression hoidossa. Lievää tai keskivaikeaa masennusta sairastavat tutkittavat (N=375) saivat joko WS 5570 -*valmistetta* tai lumelääkettä kuusi viikkoa kestäneessä tutkimuksessa. Mäkikuisma-*valmistetta* tutkittavat saivat 900 milligrammaa päivittäin. Tutkimuksessa seurattiin ensisijaisesti muutosta 17-osioisella Hamiltonin depressioasteikolla lähtötilanteen ja lopputuloksen välillä. Verrattuna plaseboon WS 5570 -*valmiste* oli tehokkaampi ja huomattavasti useampi tutkittava sai positiivisen vasteen tai heidän masennusoireensa lievenivät (Lecrubier ym. 2002).

Singer ym. (2011) lähestyivät mäkikuisman vaikutusta depression eri näkökulmasta omassa tutkimuksessaan. He selvittivät, kuinka kauan mäkikuisman vaikutus kestää depression toipumisen jälkeen, ja mikä on uusiutumisen riski verrattuna sitalopraamiin ja plaseboon. Kuuden viikon mittaisessa kliinisessä tutkimuksessa tutkittavat saivat joko STW 3-VI-mäkikuisma-*valmistetta* (900 mg/vrk), sitalopraamia (20 mg/vrk) tai plaseboa. Tutkimuksen loputtua osa alkuperäisen tutkimuksen tutkittavista (N=154) uudelleen arvioitiin kuuden kuukauden sekä yhden, kahden ja kolmen vuoden välein kiinnittäen huomiota valmisteiden vaikutuksen kestoon ja depression uusiutumiseen. Tulosten mukaan mäkikuisamalla uusiutumisaste oli alhaisin niin loppuvaiheessa (14,8 %) kuin koko seurannan aikana. Parittainen vertailu mäkikuisman ja plasebon välillä oli tilastollisesti merkitsevä ( $p=0,0288$ ) (Singer ym. 2011).

Taulukko 3. Mäkikuismasta tehtyjä RCT-tutkimuksia

Viite (maa)	Tutkimusasetelma	Aineisto	Kesto	Tärkeimmät tulokset
Grobler ym. 2013 (Saksa)	Kaksoissokkoutettu RCT-tutkimus. Plasebokontrolloitu. Vertaili mäkikuismaa ja plaseboa vaikean depression hoidossa.	N=340 HAM-D keskiarvo 22,8	8 vko interventiojakso, jota seurasi 18 vko seuranta osalla tutkittavista.	Mäkikuisman ja plasebon välillä ei havaittu eroa. Sertraliinin (SSRI) ja plasebon välillä selkeä ero masennusoireiden häviämisessä: lähtötilanteesta interventiojakson loppuun sertraliinilla muutos oli -10,64 (95 % CI -11,52, -9,77) ja plasebolla -9,36 (95 % CI -10,2, -8,52)
Shelton ym. 2001 (Yhdysvallat)	Kaksoissokkoutettu RCT-tutkimus. Plasebokontrolloitu. Vertaili mäkikuismaa ja plaseboa vaikean depression hoidossa.	N=200 HAM-D keskiarvo 22,0	8 vko	Mäkikuisman ja plasebon välillä ei ollut eroa depressio-oireiden vähenemisessä
Rapaport ym. 2011 (Yhdysvallat)	Kaksoissokkoutettu RCT-tutkimus. Plasebokontrolloitu. Vertaili mäkikuismaa, masennuslääkettä (sitalopraamia) ja plaseboa lievän depression hoidossa.	N=72 HAM-D keskiarvo 13,0	12 vko	Kumpikaan, mäkikuisma tai masennuslääke, ei tuottanut hyötyä verrattuna plaseboon masennusoireiden vakavuudessa, elämänlaadussa tai hyvinvoinnissa.
Lecrubier ym. 2002 (Ranska)	Kaksoissokkoutettu RCT-tutkimus. Plasebokontrolloitu. Vertaili mäkikuismavalmistetta ja plaseboa vaikean depression hoidossa.	N=375 HAM-D keskiarvo 21,9	6 vko	Mäkikuisma tuotti merkitsevästi suuremman hyödyn kuin plasebo. Mäkikuismalla muutos HAM-D:ssa lähtötilanteen ja lopputuloksen välillä $p=0,02$ . 52,7 % mäkikuismaryhmäläisistä koki vasteen, kun taas plasebolla kyseinen luku oli 42,3 %.
Singer ym. 2011 (Saksa)	Kaksoissokkoutettu RCT-tutkimus. Plasebokontrolloitu. Vertaili mäkikuismavalmisteen vasteen kestoa ja uusiutumisen esiintymistä valmisteen käytön jälkeen plaseboon ja masennuslääkkeeseen.	N=154 alkuperäisen tutkimuksen loputtua HAM-D $\leq 10$	3 v	Mäkikuismalla selkeästi alhaisin depression uusiutumisaste (8/54; 14,8 %) ja pisin vaikutus (1817 vrk).



## 3.2 Sahrami

Maustesahrami (*Crocus sativus*) on monivuotinen yrtti, jota kasvaa erityisesti Etelä-Euroopan ja Lounais-Aasian alueilla (Ríos ym. 1996, Sarris 2018). Nykyään noin 90 prosenttia maailman sahramista tuotetaan Iranissa, jossa myös toteutetaan suurin osa sahramin vaikutuksia käsittelevistä tutkimuksista (Hausenblas ym. 2013). Maustesahramista hyödynnetään pääasiassa kukkaa, erityisesti sen emin luottiosaa. Sahramin sisältämistä yli 150 aineesta vaikuttavina yhdisteinä pidetään krosiini-karotenoideja ja monoterpeeneja, joista jälkimmäisiä ovat esimerkiksi pikrosiinit ja safranaalit (Hausenblas ym. 2013, Terveysportti 2019). Vaikuttavien aineiden lukumäärän on arvioitu olevan kokonaisuudessaan 40 – 50 (Sarris 2018). Yhdisteillä ajatellaan olevan lukuisia erilaisia vaikutuksia, mutta sahramin tarkat vaikutusmekanismit ovat vielä epäselvät (Hausenblas ym. 2013). Tutkimusnäytön perusteella on viitteitä siitä, että se mahdollisesti on tulehdusta vähentävä, toimii antioksidanttina sekä suojaa hermoja ja vaikuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuais-akseliin ja näillä keinoilla vaikuttaa depression (Shafiee ym. 2018). Tavallisimmin käytetty sahramiuutteen annostus on 30 milligrammaa vuorokaudessa (Terveysportti 2019).

Sahramia on käytetty ruonlaitossa ja leivonnassa sen maun ja värjäävän vaikutuksen ansiosta kautta aikojen, ja kyseessä on maailman kallein mauste (Ríos ym. 1996). Kansanlääkinnässä sahramia on hyödynnetty sen kipua lievittävän ja rauhoittavan vaikutuksen myötä ja eritoten Persiassa sitä on käytetty parantamaan mielialaa (Sarris 2018). Muita sahramin käyttökohteita ovat olleet muun muassa silmänpohjan ikärappeuma, Alzheimerin tauti ja kouristukset (Terveysportti 2019). Sahramin vaikutuksia kansanlääkinnällisissä käyttökohteissa on kuitenkin ryhdytty kyseenalaistamaan.

EFSAn arvioitavana olevien terveysväitteiden rekisteristä löytyy sahramin vaikutuksista mielenterveyteen seuraavanlaisia väitteitä: ”edistää henkistä tasapainoa”, ”auttaa tukemaan rentoutumista” ja ”auttaa ylläpitämään positiivista mielialaa”. Kuitenkaan yhtään lopullista päätöstä sahramia koskevista terveysväitteistä ei ole tehty Euroopan komission puolesta.

### 3.2.1 Tutkimustuloksia sahramin ja depression yhteydestä

Maustesahramin vaikutuksista depression hoidossa on suoritettu useampi satunnaistettu kliininen vertailututkimus. Hausenblasin ym. (2013) meta-analyysi sisälsi viisi tutkimusta (N=177). Meta-analyysin tulosten mukaan sahramiuute vähensi merkitsevästi masennusoireita

lyhyellä aikavälillä, kun tuloksia verrattiin plasebokontrolliin ( $p<0,001$ ). Masennuslääkkeisiin verrattuna sahrami ei erottautunut edukseen, mutta molemmat aktiiviset hoitomenetelmät olivat yhtä tehokkaita ( $p=0.42$ ). Kuitenkaan varmaa johtopäätöstä sahramin vaikutuksista ei voida tehdä, koska sen tehon osoittamiseksi vaaditaan lisää tutkimusta kiinnittäen huomiota tutkimuksen laajuuteen ja laatuun (Taulukko 4).

Pilottitutkimus, joka tutki sahramin vaikutuksia lievän ja keskivaikean depression hoidossa (Akhondzadeh ym. 2004), vertasi sahramivalmistetta ja trisyklisiin antidepressantteihin kuuluvaa imipramiinia keskenään. Kolmekymmentä tutkittavaa jaettiin satunnaisesti kahteen tutkimusryhmään, joista toinen sai eläinkokeessa mitoitettun määrän sahramia (30 mg/vrk) ja toinen 100 milligrammaa imipramiinia kuuden viikon ajan. 17-osiainen Hamiltonin depressioasteikko toimi ensisijaisena mittausmenetelmänä tuloksille. Molemmissa ryhmissä havaittiin merkitsevää kehitystä kuuden viikon hoidon aikana ( $p<0,0001$ ), ja tulokset kahden ryhmän välillä pysyivät yhtenäisinä koko tutkimuksen ajan. Kuuden viikon seurannan jälkeen tulokset eivät poikenneet toisistaan merkitsevästi, joten tutkimuksessa sahramin todettiin olevan yhtä tehokas depression hoidossa kuin imipramiini ( $p=0,09$ ) (Akhondzadeh ym. 2004).

Toinen masennuslääke, johon sahramin vaikutuksia verrattiin saman tutkimusryhmän toimesta, oli SSRI-masennuslääke fluoksentiini (Noorbala ym. 2005). Sahramivalmisteen pääraaka-aineena toimi kuivattu ja jauhettu sahramin kukinnon luottiosia. Tutkittavat ( $N=40$ ) saivat joko 30 mg sahramia tai 20 mg fluoksentiinia vuorokaudessa riippuen ryhmästä, johon heidät oli arvottu. Tutkimuksessa käytetyillä annostuksilla sahrami havaittiin yhtä tehokkaaksi lievän ja keskivaikean depression hoidossa ( $p=0,719$ ). Hoitomenetelmät vaikuttivat yhtä tehokkaasti koko tutkimuksen ajan. Tutkimuksen loputtua molempien hoitomenetelmien havaittiin olleen huomattavan tehokkaita Hamiltonin depressioasteikolla tarkasteltuna. (Noorbala ym. 2005).

Akhonzadeh ym. (2005) jatkoivat sahramin vaikutuksen tutkimista henkilöillä, joilla oli diagnosoitu DSM-IV:n kriteeristön perusteella lievä tai keskivaikea depression. Tutkittavat ( $N=35$ ) satunnaistettiin kahteen ryhmään, joista toiseen kuuluvat saivat päivittäin 30 milligrammaa sahramin luottiosasta valmistettua valmistetta ja toiseen ryhmään kuuluvat puolestaan plaseboa. Tutkimus kesti kuusi viikkoa. Tutkimuksen loputtua tutkittavilla havaittiin muutoksia tuloksissa Hamiltonin depressioasteikolla lähtötilanteen ja lopputuloksen välillä: sahramilla muutos asteikolla oli  $-12,20 \pm 4,67$  ja plasebolla  $-5,10 \pm 4,71$ . Havaittu tulosten muutos tutkimuksen aikana oli merkitsevä näiden tutkimusryhmien välillä ( $p<0,001$ ) (Akhondzadeh ym. 2005).

Saman tutkimusryhmän (Akhondzadeh Basti ym. 2007) suorittama tutkimus vertaili fluoksetiini-masennuslääkettä ja sahramia keskenään. Tutkimus toteutettiin satunnaistettuna kaksoissokkotutkimuksena, jossa tutkittavat (N=38) saivat päivittäisannoksena kahdeksan viikon ajan joko 30 mg sahramin terälehdistä valmistettua valmistetta tai 20 mg fluoksetiinia. Kuten aiemmassa tutkimuksessa, tutkittavilla oli diagnosoitu lievä tai keskivaikea masennus. Tutkimuksen tuloksissa ei havaittu merkitsevää eroa tutkimusryhmien välillä; erot HAM-D:ssa olivat sahrami- ja fluoksentiiniryhmien välillä vähäisiä. Lisäksi tutkittavista, jotka olivat saaneet sahramivalmistetta, sai vasteen 75 % ja fluoksetiinia nauttineista 85 %. Tutkimuksen mukaan sahrami olisi yhtä tehokas kuin fluoksetiini lievän tai keskivaikean depression hoidossa ( $p=0.84$ ) (Akhondzadeh Basti ym. 2007).

Talaei ym. 2014 selvittivät omassa tutkimuksessaan sahramin kukinnosta eristetyin krosiin, sahramin yhden olennaisimman ainesosan, vaikutuksia lievän ja keskivaikean depression hoidossa. Krosiinin käyttö sahramin sijasta mahdollisti muiden mahdollisesti vaikuttavien ainesosien poissulkemisen. Tutkimusasetelma oli aiemmista tutkimuksista poikkeava siten, että 40 masennusta sairastavaa tutkittavaa satunnaistettiin kahteen tutkimusryhmään: krosiini- ja plaseboryhmään. Molemmat ryhmistä saivat vuorokaudessa yhden annoksen SSRI-masennuslääkettä, joka oli joko fluoksentiinia (20 mg/vrk), sertraliinia (50 mg/vrk) tai sitalopraamia (20 mg/vrk). Lisäksi tutkittaville annettiin ryhmän mukaan joko plaseboa tai krosiinivalmistetta (30 mg/vrk) kaksi kertaa vuorokaudessa. Tutkimuksen kesto oli neljä viikkoa. Krosiinin vaikutus oli havaittavissa kaikilla tutkimuksessa käytetyillä oiremittareilla (BDI, GHQ ja BAI), esimerkiksi Beckin masennuskyselyssä muutos oli -17,6, mikä vastasi 42,2 %. Plasebolla saman mittarin tulos oli -6,1 eli 15,9 %. Ero kahden tutkimusryhmän välillä oli siis merkitsevä ( $p<0,0001$ ) (Talaei ym. 2014).

Taulukko 4. Sahramista tehtyjä RCT-tutkimuksia

Viite (maa)	Tutkimusasetelma	Aineisto	Kesto	Tärkeimmät tulokset
Akhonzadeh ym. 2004 (Iran)	Kaksoissokkoutettu RCT-tutkimus. Vertaili sahramia ja masennuslääkettä (imipramiini) lievän ja keskivaikean masennuksen hoidossa.	N=30 HAM-D väh. 18	6 vko	Sahrami ja imipramiini todettiin yhtä tehokkaiksi lievän ja keskivaikean depression hoidossa ( $p=0,38$ ).
Noorbala ym. 2005 (Iran)	Kaksoissokkoutettu RCT-tutkimus. Vertaili sahramia ja masennuslääkettä (fluoksentiinia) lievän ja keskivaikean masennuksen hoidossa.	N=40 HAM-D väh. 18	6 vko	Sahrami ja fluoksentiini todettiin yhtä tehokkaiksi lievän ja keskivaikean depression hoidossa ( $p=0,71$ ).
Akhondzadeh ym. 2005 (Iran)	Kaksoissokkoutettu RCT-tutkimus. Plasebokontrolloitu. Vertaili sahramia ja plaseboa lievän ja keskivaikean masennuksen hoidossa.	N=35 HAM-D väh. 18	6 vko	Sahramin ja plasebon välillä havaittiin selkeä ero Hamiltonin depressioasteikolla sahramin eduksi ( $p<0,001$ ).
Akhondzadeh Basti ym. 2007 (Iran)	Kaksoissokkoutettu RCT-tutkimus. Vertaili sahramia ja masennuslääkettä (fluoksetiinia) lievän ja keskivaikean masennuksen hoidossa.	N=38 HAM-D väh. 18	8 vko	Sahrami ja fluoksetiini havaittiin yhtä tehokkaiksi lievän ja keskivaikean depression hoidossa ( $p=0,86$ ).
Talaei ym. 2014 (Iran)	Kaksoissokkoutettu RCT-tutkimus. Vertaili krosiinin ja plasebon vaikutuksia lievän ja keskivaikean masennuksen hoidossa SSRI-masennuslääkkeiden kanssa.	N=40 DSM-IV:n kriteeristön mukainen masennus	4 vko	Erot krosiini- ja plaseboryhmän välillä olivat merkitseviä ( $p<0,0001$ ) ja krosiini havaittiin tehokkaaksi depression hoitovaihtoehdoksi.

#### 4. POHDINTA

Masennus on niin globaali kuin kansallinen ongelma. Depression diagnosoimiseksi on olemassa useita erilaisia toisiaan muistuttavia oireittareita, joiden käyttö vaihtelee eri maiden välillä. Suomessa on esimerkiksi käytössä WHO:n laatima ICD 10 -tautiluokitus, kun taas Yhdysvalloissa virallisena luokitusjärjestelmänä toimii DSM-luokittelu. Diagnosoidun masennuksen akuuttina hoitona käytetään psykoterapian ja masennuslääkityksen yhdistelmähoitoa, mutta viime vuosikymmeninä esimerkiksi luontaistuotteiden käyttö masennuksen hoidossa on yleistynyt eritoten yksityishenkilöillä. Erilaisten ravintolisien käyttö länsimaisessa lääketieteessä on muuten hyvin maltillista, ainoana poikkeuksena saksankieliset valtiot, jossa esimerkiksi mäkikuismavalmisteita käytetään masennuksen ensisijaisena hoitomuotona.

Kaksi arvostettua meta-analyysiä (Linde ym. 2008, Rahimi ym. 2009) totesivat mäkikuismalla olevan parempi vaikutus depression hoidossa kuin plasebolla. Kuitenkin ristiriitaisuuksia löytyy yksittäisten kliinisten tutkimusten joukosta. Eräiden tutkimusten mukaan (Shelton ym. 2001, Rapaport ym. 2011, Grobler ym. 2014) mäkikuisman ja plasebon välistä eroa ei ollut havaittavissa depressio-oireiden häviämisessä. Vaikka mäkikuisman ja plasebon välille ei havaittu aina eroa, masennuslääkkeiden ja plasebon välillä löydettiin ero masennuslääkkeiden hyödyksi (Grobler ym. 2014). Kuitenkin Lecrubier ym. (2002) havaitsivat omassa tutkimuksessaan eron mäkikuisman ja plasebon välillä mäkikuisman hyödyksi lievän ja keskivaikean masennuksen hoidossa. Lisäksi erilaisella tutkimusasetelmalla tehty tutkimus (Singer ym. 2011) totesi mäkikuisman käytön depression akuutin vaiheen aikana mahdollisesti alentavan uudelleen sairastumisen riskiä verrattuna niin plaseboon kuin masennuslääkkeeseen. Vaikka kirjallisuuskatsaukseen sisällytetyt tutkimukset ovat laadukkaita muun muassa sokkouttamisen ja plasebokontrollin ansiosta, tutkimuksissa esiintyi muutamia johtopäätöksiin mahdollisesti vaikuttavia yksityiskohtia. Esimerkiksi tehdyt tutkimukset olivat verrattain lyhyitä, keskimäärin kahdeksan viikon mittaisia. Kontrolliryhmässä käytetyn masennuslääkkeen soveltuvuutta koehenkilöille ei selvitetty yhdessäkään tutkimuksessa. Lisäksi Rapaport ym. (2011) arvioivat kriittisesti oman tutkimuksensa tulosta muun muassa siitä syystä, että kumpikaan farmakologinen hoitointerventio ei tuottanut minkäänlaista hyötyä verrattuna plaseboon.

Jokaisessa kirjallisuuskatsaukseen saamilla tehdystä tutkimuksesta (Akhondzadeh ym. 2004, Noorbala ym. 2005, Akhondzadeh ym. 2005, Akhondzadeh Basti ym. 2007, Talaei ym. 2014)

havaittiin sahramin vähentävän depressio-oireita. Tutkimusten laadukkuus voidaan kuitenkin kyseenalaistaa, jolloin lopullisten johtopäätösten tekeminen on vaikeaa. Tutkimusten ongelmakohtia olivat sahramin kiinteä annostus (30 mg), tutkittavien pieni määrä (N=30-40) ja lyhyt tutkimusten kesto (4-8 vko). Lisäksi joissain tutkimuksissa (Akhonzadeh Basti ym. 2004, Basti ym. 2007) ei käytetty lainkaan plasebokontrollia. Yksikään katsauksen tutkimuksista ei verrannut kolmea eri tutkimusryhmää, eli sahramia, aktiivista kontrollia ja plaseboa keskenään. Talaei ym. (2014) eivät hyödyntäneet omassa tutkimuksessaan Hamiltonin depressioasteikkoa, vaan muita masennuksen oiremittareita. Kyseisen tutkimuksen puutteena on myös se, että siinä käytetyt mittarit olivat itsearviointeihin perustuvia, eivätkä ammattilaisten suorittamia arvioita. Muut katsauksen tutkimukset hyödynsivät ainoastaan yhtä oiremittaria, HAM-D:ta. Suurin osa sahramista tehdyistä kliinisistä tutkimuksista ovat samaan tutkimusryhmän tutkijoiden tekemiä. Länsimaissa sahramia ei ole vielä tutkittu.

Kirjallisuuskatsauksen tutkimuksissa depression vaikeusasteen määrittely poikkesi joissain tapauksissa huomattavasti toisistaan. Esimerkiksi mäkikuisman vaikutuksia tutkineet Rapaport ym. (2011) määrittelivät lievän tai keskivaikean masennuksen siten, että tutkittavien tulosten piti asettua Hamiltonin depressioasteikolla 10 ja 17 välille. Sahramin vaikutuksiin perehtynyt iranilainen tutkimusryhmä tutki myös vaikutuksia lievään tai keskivaikeaan depressioniin, mutta heidän tutkimuksessaan depressioasteikolla tulosten piti olla vähintään 18. Hamiltonin depressioasteikosta tehdyn tutkimuksen (Zimmerman ym. 2013) mukaan lievän masennuksen tulokset asettuvat asteikolla 8-16 välille ja keskivaikean 17-23. Tutkielman tutkimusten depression vaikeusasteen määrittelyssä käytetyt erilaiset asteikot tekevät eri tutkimusten vertailun keskenään haastavaksi. Kyseisissä tutkimuksissa esiintyi myös toinen masennukseen liittyvä ongelmakohta, koska eettiseltä näkökannalta tarkasteltuna tutkimuksen tekeminen masennusta sairastavilla ei ole ylipäätään ongelmatonta. Tutkittavien lääkityksen muuttaminen, jopa sen keskeyttäminen plasebohoidolla, voi olla vaikuttamassa heidän terveydentilansa kehitykseen heikentävästi. Vakavimmillaan depressio on henkeä uhkaava tila. Onneksi monissa tutkielman tutkimuksissa tutkittavien turvaamiseksi heidän tilansa otettiin huomioon poissulkukriteeristöissä; suuren itsemurhariskin omaavat tutkittavat jätettiin pois jo ennen tutkimusta tai sen aikana.

Luonnonlääkkeiden ongelma on se, että lainsäädännössä ne luokitellaan ravintolisiksi, eikä lääkkeiksi (Huttunen 2017). Tästä syystä niiden todellisen tehon todistaminen ei ole välttämätöntä, eikä tuotteiden puhtautta tarvitse osoittaa niin kuin lääkkeiden tapauksessa. Luonnonlääkkeiden ja tavanomaisten lääkkeiden yhteisvaikutuksia ei tunneta täysin, mikä voi

aiheuttaa jopa hengenvaarallisia tilanteita. Esimerkiksi mäkikuismalla on erilaisiin lääkkeisiin heikentäviä vaikutuksia ja yhdessä käytettynä niillä voi olla jopa vaarallisia interaktioita (European Medicines Agency 2018). Mäkikuisman ja masennuslääkkeiden, kuten SSRI, yhteiskäyttö voi aiheuttaa serotonergisiä haittavaikutuksia, jotka pahimmassa tapauksessa voivat olla hengenvaarallisia. Lisäksi se esimerkiksi voi heikentää e-pillereiden vaikutusta, mikä aiheuttaa ehkäisytehon alenemista ja ei-toivottuja raskauksia. Kuitenkin yksinään käytettynä mäkikuisma on turvallinen ja hyvin siedetty yrttivalmiste (Shelton ym. 2001, Lecrubier ym. 2002, Linde ym. 2008). Tutkimuksissa myös sahrami on todettu turvalliseksi; Akhonzadeh ym. (2005) eivät havainneet sahramalla merkitseviä sivuvaikutuksia, ja 30 milligramman päivittäisellä annoksella ei esiintynyt epänormaalia verenvuotoa, vaikka se on yksi sahramin raportoiduista sivuvaikutuksista. Samanlaisen tuloksen saivat myös muut samaisen tutkimusryhmän tekemät tutkimukset (Akhondzadeh ym. 2004, Noorbala ym. 2005, Akhondzadeh ym. 2005, Akhondzadeh Basti ym. 2007). Yksi kirjallisuuskatsauksen tutkimuksista (Akhondzadeh Basti ym. 2004) havaitsi jopa, että masennuslääkettä saavassa ryhmässä esiintyi enemmän haittavaikutuksia verrattuna sahramiin. Kuitenkin ravintolisien käyttömäärät ovat yleensä hyvin kohtuullisia, ja vaikuttavien aineiden määrä voi kasvista valmistetussa uutteessa olla hyvin vähäiset. Tämä voi olla edesauttamassa haittavaikutuksien vähäisyyttä ja valmisteiden hyvää sietoa.

Kirjallisuuskatsaukseen sisällytetyt tutkimukset eivät olleet selkeästi ravintolisätutkimuksia. Niissä käytetyt annokset vastasivat luontaistuotteissa käytettyjä määriä (Terveysportti 2019), mutta työhön sisällytettyjen tutkimusten avainsanat, kuten yrttilääke (*herbal medicine*) sekä lääke, lääkeaine ja rohdos (*medicine*) viittaavat myös kasvirohdosvalmisteisiin. Eritoten mäkikuismavalmisteita on olemassa sekä ravintolisinä että kasvirohdosvalmisteina ja näiden tuotteiden väliset erot ovat hyvin pieniä. Yksi eroista on se, että rohdostuotteilla on todistetusti voimakkaita lääkkeen kaltaisia eli lääkkeellisiä vaikutuksia (Fimea 2019a) ja ravintolisillä niitä ei saa olla (Evira 2016, Ruokavirasto 2019). Ravintolisien heikomman vaikutuksen taustalla on se, että ne eivät saa sisältää farmakologisesti vaikuttavia lääkeaineita, joita kasvirohdoksissa puolestaan voi olla (Enkovaara 2003, Fimea 2019). Luontaistuote voi kuitenkin sisältää lääkekasveja — kirjallisuuskatsauksen tapauksessa mäkikuismaa ja sahramia — joilla voi olla lääkkeellisiä vaikutuksia elimistössä. Eron vähäisyyttä korostaa se, että luontaistuotteita on sekä elintarvikelain alaisina ravintolisinä ja lääkelakia noudattavina kasvirohdostuotteita (Enkovaara 2003). Lisäksi ravintolisät ja lääkkeet voivat sisältää samaa ainetta tai samasta kasvista valmistettua uutetta, jolloin niiden ainoana erona voi olla tuotteen koostumus ja markkinointiväite (Enkovaara 2009). Ravintolisien ja kasvirohdosvalmisteiden

samankaltaisuus hankaloitti kirjallisuuskatsauksen tutkimusten rajaamista selvästi ravintolisätutkimuksiksi.

Joka tapauksessa, vaikka valmistetyyppien erot ovat vähäiset, ravintolisien ja niihin kuuluvien luontaistuotteiden ravitsemukselliset ja fysiologiset vaikutukset ovat kyseenalaisia. Kasvirohdosvalmisteiden ollessa lääkevalmisteita niiden tarkoituksena on parantaa, lievittää tai ehkäistä sairauden syntyä tai sen oireita. Herää kysymys, mikä on tällöin ravintolisien todellinen vaikutus, jos niillä ei saa olla tällaisia vaikutuksia ilman, että ne luokitellaan lääkkeeksi. Ravintolisien tosiasiallisesta hyödystä huolimatta niissä käytettyjen terveysväittämien myötä voisi uskoa, että ravintolisillä on parantavia vaikutuksia. Ongelma aiheutuu terveysväittämien käytössä siinä tapauksessa, kun elintarvikkeiden markkinoinnissa käytetään terveysväitteitä, jotka odottavat Euroopan komission lopullista päätöstä hyväksynnästä (Ruokavirasto 2017). Elintarvikemarkkinoilla esiintyy tuhansia terveysväitteitä; vuoden 2008 alussa Euroopan komissiolla oli tiedossa reilut 4000 väitettä (Enkovaara 2009). Näistä 70 prosenttia oli puutteellisia, eikä niiden taustalla ollut riittävää tieteellistä näyttöä. Vaikka tuotteiden markkinoinnissa käytettyjen terveysväitteiden tulee noudattaa terveysväiteasetusta, on epävarmaa, kuinka paljon edelleen markkinoidaan tuotteita, joiden terveysväitteet eivät ole päteviä. Kuitenkin yhä tuhannet väitteet odottavat joko EFSA:n arviota tai Euroopan komission päätöstä, johon kuuluvat myös kirjallisuuskatsauksen ravintolisät (Ruokavirasto 2017). Kuluttajille antaa turvaa onneksi se, että vaikka terveysväite odottaa komission lopullista päätöstä, tulee sen noudattaa väiteasetusta. Kiellettyjä väitteitä ovat sellaiset, joissa elintarvikkeella esitetään olevan vaikutuksia sairauksien ennalta ehkäisemiseen, hoitamiseen tai parantamiseen. Esimerkiksi ravintolisillä eivät ole sallittuja väitteet ”auttaa masennuksessa” tai ”parantaa masennuksen”.



## 5. JOHTOPÄÄTÖKSET

Tämän kirjallisuuskatsauksen perusteella voidaan sanoa, että ravintolisien vaikutuksesta depression hoidossa ole vielä riittävästi näyttöä. Vaikka katsauksessa esiteltyjen meta-analyysien tulokset ovat havainneet molempien ravintolisien lieventävän lievän tai keskivaikean depression oireita, yksittäisiä tutkimuksia tarkastellessa ei voida vetää suoria johtopäätöksiä ravintolisien vaikuttavuudesta. Mäkikuismasta tehtyjen tutkimusten tuloksissa esiintyy paljon hajontaa, ja ristiriitaisuutta aiheuttaa jo se, missä valtiossa tutkimus on suoritettu. Sähramista yksittäisistä tutkimuksista saadut tulokset ovat hyvin yksikantaisia ja tukevat meta-analyysien tuloksia, mutta tutkimuksien suorittamisessa on ollut sellaisia puutteita, jotka voivat vaikuttaa lopputulokseen. Ei kuitenkaan ole poissuljettua, ettei kirjallisuuskatsauksen ravintolisillä olisi mahdollisuuksia toimia lievän ja keskivaikean masennuksen hoidossa tai normaalin masennuslääkityksen tukena. Jälkimmäisessä tapauksessa tulisi kuitenkin ottaa huomioon valmisteiden väliset interaktiot.

Ravintolisien käytössä depression hoidossa esiintyy ongelmakohtia. Ensimmäinen asia on ravintolisien ja kasvirohdosvalmisteiden samankaltaisuus. Ravintolisät ja kasvirohdosvalmisteet muistuttavat toisiaan, ja ainoita eroja niiden välille ovat luomassa tuotteiden koostumus ja markkinointiin liittyvät seikat. Tästä syystä on epäselvää, mikä saa olla ravintolisien todellinen vaikutus ilman, että ne luokitellaan kasvirohdoksiksi, ja täten lääkevalmisteiksi. Toiseksi ravintolisien markkinoinnissa käytetyt terveystväittämät voivat olla kyseenalaisia, eikä niillä saata olla riittävää tieteellistä näyttöä takanaan. Tämä voi johtaa kuluttajaa harhaan terveystväiteasetuksen määräyksistä huolimatta. Myönteinen asia on se, että ravintolisät vaikuttavat olevan melko turvallisia huolellisella käytöllä. Suurella todennäköisyydellä perusterveellä henkilöllä tutkielman ravintolisien käyttö oman henkisen hyvinvoinnin edistämiseksi ei ole haitaksi. Ravintolisät eivät kuitenkaan korvaa diagnosoidun depression nykyisiä hoitokäytäntöjä.

Ravintolisistä tehtyä laadukasta tutkimusta tarvitaan lisää, jotta vaikutustapa voitaisiin aukottomasti todistaa. Tulevissa tutkimuksissa tulisi kiinnittää erityistä huomiota tutkimusten otoskokoon ja keston, sillä jo tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on puutteita erityisesti näissä asioissa. Mielenkiintoista olisi myös tutkia, voisiko muussa kuin kapselimuodossa, esimerkiksi jauheena tai pelkästään yrttiuutteina, käytetyillä ravintolisillä olla vaikutusta depression hoidossa.

## LÄHTEET

Akhondzadeh Basti AA, Moshiri E, Noorbala AA, Hamshidi AH, Abbasi SH, Akhondzadeh S. Comparison of petal of *Crocus sativus* L. and fluoxetine in the treatment of depressed outpatients: A pilot double-blind randomized trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2007;31:439-442.

Akhondzadeh S, Fallah-Pour H, Afkham K, Jamshidi A, Khalighi-Cigaroudi F. Comparison of *Crocus sativus* L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: A pilot double-blind randomized trial [ISRCTN45683816]. *BMC complementary and alternative medicine* 2004;4:12.

Akhondzadeh S, Tahmacebi-Pour N, Noorbala AA, Amini H, Fallah-Pour H, Jamshidi AH, Khani M. *Crocus sativus* L. in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. 2005. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.uef.fi:2443/pubmed/15852492> (luettu 18.7.2019).

American Psychiatric Association. About DSM-5. 2019. <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm/about-dsm> (luettu 29.7. 2019).

American Psychiatric Association. Depressive disorders: DSM-5 selections. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing 2016.

Chang T, Fava M. The Future of Psychopharmacology of Depression. *J Clin Psychiatry* 2010;71:971-975.

Cott JM. *Encyclopedia of Dietary Supplements, Second Edition*. New York, NY: Informa Healthcare 2010.

Depressio. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseura Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. 2016 (viitattu 26.5.2019). Saatavilla internetissä: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)

Elintarvikelaki 23/2006

Enkovaara A-L. Ravintolisät ja kasvirohdosvalmisteet. Kirjassa: Aro A, Mutanen M, Uusitupa M, toim. Ravitsemustiede. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2016, s. 589-597.

Enkovaara A-L. Elintarvikkeiden ja ravintolisien terveystähteet. TABU 2009; 5-6:12-14

Enkovaara A-L. Luontaistuotteiden ja lääkkeiden yhteisvaikutukset. Duodecim-lehti 2003;119:2151-2157.

EPNAs (EY) N:o 1924/2006 elintarvikkeita koskevista ravitsemus- ja terveystähteistä.

European Medicines Agency. *European Union herbal monograph on Hypericum perforatum L., herba (traditional use)*, London 2018.

Evira, toim. Ravintolisäopas elintarvikevalvojille ja elintarvikealan toimijoille – Eviran ohje 17012/5 2016.

Fimea. Kasvirohdosvalmisteet. 2019a.

[https://www.fimea.fi/myyntiluvat/kasvirohdoslaakkeet\\_ja\\_homeopaattiset\\_valmisteet/kasvirohdosvalmisteet](https://www.fimea.fi/myyntiluvat/kasvirohdoslaakkeet_ja_homeopaattiset_valmisteet/kasvirohdosvalmisteet) (luettu 1.8.2019).

Fimea. Lääkevalmisteen myyntiluvan ja rekisteröinnin hakeminen ja ylläpitäminen. 2019b.

Fimea. Lääkkeet ja ravintolisät. 2018.

[https://www.fimea.fi/vaestolle/laakkeiden\\_oikea\\_kaytto/laakkeet\\_ja\\_ravintolisat](https://www.fimea.fi/vaestolle/laakkeiden_oikea_kaytto/laakkeet_ja_ravintolisat) (luettu 21.5.2019).

Grobler A, Matthews G, Molenberghs G. The impact of missing data on clinical trials: a re-analysis of a placebo controlled trial of Hypericum perforatum (St John's wort) and sertraline in major depressive disorder. *Psychopharmacology* 2014;231:1987-1999.

Hamilton M. A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1960;23:56.

Hausenblas HA, Debbie S, Dubyak PJ, Anton SD. Saffron (Crocus sativus L.) and major depressive disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Integrative Medicine* 2013;11:377-383.

Huttunen J. Ravinto ja masennus. Kirjassa: Kampman O, Heiskanen T, Holi M, Huttunen MO, Tuulari J, toim. Masennus. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2017.

Huttunen MO. Luonnonlääkkeet, vitamiinit ja hivenaineet masennuksen hoidossa. Kirjassa: Kampman O, Heiskanen T, Holi M, Huttunen MO, Tuulari J, toim. Masennus. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2017.

Huttunen MO. Mäkikuisma ja kurkuma. Kirjassa: Huttunen MO, toim. Lääkkeet mielen hoidossa. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2017

Hypericum Depression Trial Study Group. Effect of Hypericum perforatum (St John's Wort) in Major Depressive Disorder: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2002;287:1807-1814.

Iovieno N, Dalton ED, Fava M, Mischoulon D. Second-tier natural antidepressants: Review and critique. Journal of Affective Disorders 2011;130:343-357.

Isometsä E. Masennustilan oireet ja diagnoosi. Kirjassa: Kampman O, Heiskanen T, Holi M, Huttunen MO, Tuulari J, toim. Masennus. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2017.

Kampman O, Heiskanen T, Holi M, Huttunen MO, Tuulari J. Miksi ihminen masentuu? Kirjassa: Kampman O, Heiskanen T, Holi M, Huttunen MO, Tuulari J, toim. Masennus. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2017a.

Kampman O, Heiskanen T, Holi M, Huttunen MO, Tuulari J. Mitä masennuksella tarkoitetaan? Kirjassa: Kampman O, Heiskanen T, Holi M, Huttunen MO, Tuulari J, toim. Masennus. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2017b.

Lääkelaki 395/1987

Lecrubier Y, Clerc G, Didi R, Kieser M. Efficacy of St. John's Wort Extract WS 5570 in Major Depression: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. The American Journal of Psychiatry 2002;159:1361-1366.

Linde K, Berner MM, Kriston L :St John's wort for major depression (Review)., John Wiley & Sons, Ltd 2008 .

Marx W, Moseley G, Berk M, Jacka F. Nutritional psychiatry: the present state of the evidence. The Proceedings of the Nutrition Society 2017;76:427-436.

Huttunen MO. Masennustilojen hoidossa käytettävät lääkkeet. Kirjassa: Huttunen MO, toim. Lääkkeet mielen hoidossa. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2017.

MMMä 78/2010 Maa- ja metsätalousministeriön asetus ravintolisistä 78/2010

Noorbala AA, Akhondzadeh S, Tahmacebi-Pour N, Jamshidi AH. Hydro-alcoholic extract of *Crocus sativus* L. versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized pilot trial. *Journal of Ethnopharmacology* 2005;97:281-284.

Rahimi R, Shekoufeh N, Mohammad A. Efficacy and tolerability of *Hypericum perforatum* in major depressive disorder in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors: A meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2009;33:118-127.

Rapaport MH, Nierenberg AA, Howland R, Dording C, Schettler PJ, Mischoulon D. The treatment of minor depression with St. John's Wort or citalopram: failure to show benefit over placebo. *Journal of Psychiatric Research* 2011;45:931-941.

Ríos JL, Recio MC, Giner RM, Máñez S. An Update Review of Saffron and its Active Constituents. *Phytotherapy Research* 1996;10:189-193.

Ruokavirasto. Ravintolisät. 2019a.

<https://www.ruokavirasto.fi/yrietykset/elintarvikeala/valmistus/elintarvikeryhmat/ravintolisat/> (luettu 21.5.2019).

Ruokavirasto. Usein kysytyä ravintolisistä. 2019b.

<https://www.ruokavirasto.fi/yrietykset/elintarvikeala/valmistus/elintarvikeryhmat/ravintolisat/sein-kysytya-ravintolisista/> (luettu 27.5.2019).

Ruokavirasto. Ravitsemus- ja terveystäiteopas elintarvikevalvojille ja elintarvikealan toimijoille. 2017. [https://www.ruokavirasto.fi/globalassets/tietoa-meista/asiointi/oppaat-ja-lomakkeet/yrietykset/elintarvikeala/elintarvikealan-oppaat/eviran\\_ohje\\_17052\\_4\\_fi\\_ravitsemusjaterveysvaiteopas.pdf](https://www.ruokavirasto.fi/globalassets/tietoa-meista/asiointi/oppaat-ja-lomakkeet/yrietykset/elintarvikeala/elintarvikealan-oppaat/eviran_ohje_17052_4_fi_ravitsemusjaterveysvaiteopas.pdf) (luettu 27.5.2019).

Sarris J. Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: 10-year updated review. *Phytotherapy Research* 2018;32:1147-1162.

Sarris J. Clinical depression: an evidence-based integrative complementary medicine treatment model. *Alternative therapies in health and medicine* 2011;17:26-37.

Sarris J, Panossian A, Schweitzer I, Stough C, Scholey A. Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: A review of psychopharmacology and clinical evidence. *European Neuropsychopharmacology* 2011;21:841-860.

Schmidt M, Butterweck V. The mechanisms of action of St. John's wort: an update. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 2015;165:229–235.

Shafiee M, Arekhi S, Omranzadeh A, Sahebkar A. Saffron in the treatment of depression, anxiety and other mental disorders: Current evidence and potential mechanisms of action. *Journal of Affective Disorders* 2018;227:330-337.

Shelton RC, Keller MB, Gelenberg A, Dunner DL, Hirschfeld R, Thase ME, Russell J, Lydiard RB, Crits-Christoph P, Gallop R, Todd L, Hellerstein D, Goodnick P, Keitner G, Stahl SM, Halbreich U. Effectiveness of St John's Wort in Major Depression: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2001;285:1978-1986.

Singer A, Schmidt M, Hauke W, Stade K. Duration of response after treatment of mild to moderate depression with Hypericum extract STW 3-VI, citalopram and placebo: A reanalysis of data from a controlled clinical trial. *Phytomedicine* 2011;18:739-742.

Talaei A, Hassanpour M, Tabassi S, Mohajeri S. Crocin, the main active saffron constituent, as an adjunctive treatment in major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot clinical trial. *Journal of Affective Disorders* 2014;174:51-56.

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL). Psykiatrian luokituskäsikirja = Psykiatrisk Klassifikation av sjukdomar: suomalaisen tautiluokitus ICD-10:n psykiatriaan liittyvät diagnoosit = psykiatrirelaterade diagnoser i den finländska sjukdomsklassifikationen ICD-10. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2012.

Terveysportti. Herbalbase. 2019. <https://www.terveysportti.fi/terveysportti/herbal.koti>.

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL). Masennus - Mielenterveys. 2015. <http://thl.fi/fi/web/mielenterveys/mielenterveyden-edistaminen/keinoja-mielenterveyden-edistamiseen/time-out-aikalisa-elama-raiteilleen/aikalisaohjaajien-materiaalipaketti/mielenterveys/masennus> (luettu 8.6.2019).

WHO. Depression. 2018. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> (luettu 29.7.2019).

Zimmerman M, Martinez JH, Young D, Chelminski I, Dalrymple K. Journal of affective disorders. Journal of affective disorders 2013;150:384-388.