

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

**MASTER AKADEMSKE STUDIJE
ISHRANA I SUPLEMENTACIJA**

MASTER RAD

**ISHRANA I SUPLEMENTACIJA KOD POREMEĆAJA MENSTRUALNOG
CIKLUSA**

Mentor:

Prof. dr Nela Đonović

Student:

Teodora Antić

Kragujevac, 2025

ZAHVALNICA

Veliku zahvalnost dugujem svojoj mentorki prof. dr Neli Donović, koja je prihvatila mentorstvo, kao i drugim članovima stručne komisije na nesebičnoj pomoći i sugestijama u izradi ovog master rada.

Hvala svim profesorima, asistentima i zaposlenim na fakultetu na pomoći, stečenom znanju i savetima kroz ovaj master program. Takođe, zahvaljujem se koleginicama i kolegama sa fakulteta.

I na kraju, najveću zaslugu pripisujem prvenstveno svojoj porodici, koji su uvek bili tu za mene i pružali podršku i bez kojih sve ovo što sam do sada postigla ne bi bilo moguće.

SADRŽAJ

SKRAĆENICE.....	2
1. UVOD	4
1.1. Sekundarna amenoreja	6
1.2. Oligomenoreja	8
1.3. Polimenoreja.....	9
1.4. Hipomenoreja	9
1.5. Menoragija.....	10
1.6. Dismenoreja.....	10
2. METODOLOGIJA, CILJEVI ISTRAŽIVANJA, ISTRAŽIVAČKA PITANJA	13
2.1. METODOLOGIJA	13
2.2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	13
2.3. ISTRAŽIVAČKA PITANJA	13
3. REZULTATI I DISKUSIJA	14
3.1. Mediteranska dijeta	15
3.2. Minerali	20
3.2.1. Kalcijum.....	21
3.2.2. Magnezijum	23
3.2.3. Gvožđe	25
3.2.4. Cink.....	27
3.3. Vitamini	29
3.3.1. Vitamin A	29
3.3.2. Vitamin D	30
3.3.3. Vitamini B grupe	31
3.4. Lekovite biljke.....	32
3.5. Zdravstvene izjave.....	33
LITERATURA.....	35

SAŽETAK

Ženski reproduktivni trakt je složen sistem sastavljen od niza povezanih tkiva i organa. Tu spadaju vagina, grlić materice, materica, dva jajovoda i dva jajnika. U menstrualne poremećaje spadaju: amenoreja (primarna i sekundarna), abnormalno krvarenje iz materice (oligomenoreja, polimenoreja, hipermenoreja, hipomenoreja, metroragija, menometaroparagija, perimenoreja, perimenoreja i sekundarna dismenoreja) i predmenstrualni sindrom. Mediteranska ishrana se karakteriše velikom potrošnjom voća, vrha, žitarica, mahunarki, umerenom konzumacijom belog mesa, ribom i alkoholom i malom potrošnjom šećera i crvenog i prerađenog mesa. Višestruke povoljne efekte imaju unos cink, kalcijum, vitamin D, magnezijum, vitamin B grupe (B₁, B₂, B₃, B₆, B₉ i B₁₂). Biljke koje imaju povoljno delovanje na ženski reproduktivni trakt su: komorač, sladić, hmelj, anis, šipak, crvena detelina, bela detelina, azijski ženšen, američki ženšen, kineski ženšen, virak, bela mrtva kopriva, beli trilijum, pacifički trilijum, malina, divlji pelin, barska nana, drvenasti božur, rusomača, divlji jam, zeljasti božur, snežna lopta, bela zvezdasta trava, plavi kohoš, lažni jednorog, crni kohoš, zeljasti božur i konopljika.

Ključne reči: menstrualni ciklus, vitamini, minerali, mediteranska ishrana

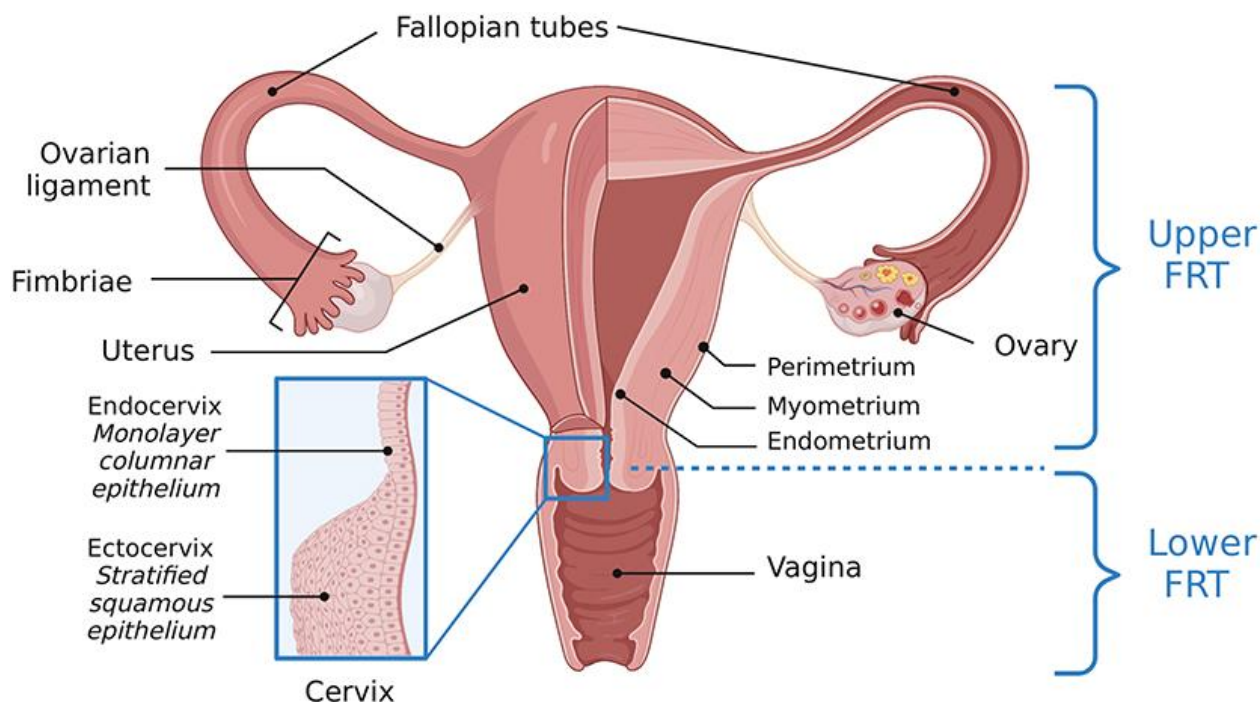
SKRAĆENICE

ACTH - Adrenokortikotropni hormone
AMH - Anti-Müllerov hormone
BF% - Procenat telesne masti
BMI - Indeks telesne mase
COX-2 - Ciklooksigenaza 2
CRH - Kortikotropin oslobađajući hormone
CRP – C-reaktivni protein
CT - Kompjuterizovana tomografija
DHA - Dokozaheksaenoinjska kiselina
E2 – Serumski estradiol
EPA - Eikozapentaenoinjska kiselina
ER β - Agonisti receptora estrogena- β
FAD - Flavin adenin dinukleotid
FAO - Organizacija za hranu i poljoprivredu
FHA - Funkcionalna hipotalamična amenoreja
FINS - Insulin natašte u serumu
FMN - Flavin mononukleotid
FPG - Glukoza u plazmi natašte
FSH - Folikulostimulišući hormone
GnRH - Gonadotropin oslobađajući hormone
hCG - Humani horionski gonadotropin
HDL - Lipoprotein visoke gustine
HOMA-IR - Indeks insulinske rezistencije
HPA - Hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda
HPO - Hipotalamus-hipofiza-jajnici
LDL - Lipoprotein niske gustine
LF - Dijeta sa malim sadržajem masti
LH - Luteinizirajući hormon
MED/LC - Mediteranska dijeta sa niskim sadržajem ugljenih hidrata
MRI - Magnetna rezonanca
NSAIL - Nesteroidni antiinflamatorni lek
PCOS - Sindrom policističnih jajnika

PG – Prostaglandin
PGE2 - Prostaglandin E2
PLA2 - Enzim fosfolipaza A2
PMS - Predmenstrualni sindrom
QUIKI - Kvantitativni indeks osetljivosti na insulin
SOD – Superoksid dismutaza
SZO - Svetska zdravstvena organizacija
T4 – Slobodni tiroksin
TC - Ukupni holesterol
TG – Trigliceridi
TSH - Hormon koji stimulise štitastu žlezdu
WC - Obim struka
WHR - Odnos struka i kukova

1. UVOD

Ženski reproduktivni trakt je složen sistem sastavljen od niza povezanih tkiva i organa. Tu spadaju vagina, grlić materice, materica, dva jajovoda i dva jajnika. Gornji deo reproduktivnog trakta čine endocerviks, materica, jajovodi i jajnici, dok donji deo reproduktivnog trakta čine vagina i ektocerviks (Slika 1). Epitelne ćelije deluju kao barijera između unutrašnje i spoljašnje sredine. Gornji deo je obložen stubastim epitelnim monoslojem, dok je donji deo trakta obložen slojevitim skvamoznim epitelnim slojem (1).



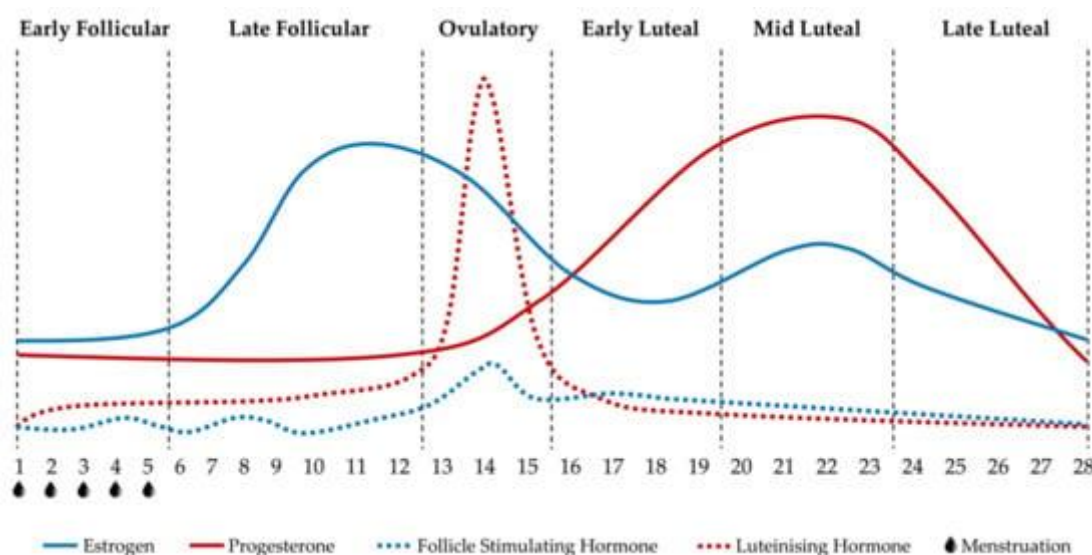
Slika 1. Anatomija ženskog reproduktivnog trakta (1)

Menstruacija je prirodan događaj koji je prisutan u reproduktivnom dobu žene. Predstavlja ciklični događaj koji obično počinje u dobi od 12 do 15 godina i označava početak puberteta. Završetak menstrualnog ciklusa se javlja u dobi od 45 do 50 godina i ova faza je poznata kao menopauza. Dužina menstrualnog ciklusa je uglavnom 28 dana, ali u fiziološkim uslovima može da varira između 20 i 40 dana. Menstrualni ciklus traje 2 do 7 dana. Prosečan gubitak krvi iznosi od 20-80 ml. Zbog nezrelosti osovine hipotalamus-hipofiza-jajnici (engl. *hypothalamus-pituitary-ovarian*, HPO), u prve dve godine nakon menarhe, anovulatorno je oko polovine menstrualnih ciklusa. Nakon toga, poboljšava se kapacitet za estrogen-pozitivnu povratnu informaciju na prednjoj hipofizi i dolazi do porasta luteinizirajućeg hormona (LH) u sredini ciklusa, ovulacije i regulacije menstrualnog ciklusa.

Promene u jajniku se dešavaju u dve faze: folikularnoj i lutealnoj fazi, dok se promene u materici javljaju u tri faze: menstrualnoj, proliferativnoj i sekretornoj fazi (2).

U folikularnoj fazi su prisutni menstrualna i proliferativna faza. U menstrualnoj fazi su niski nivoi estrogena i progesterona, dok u proliferativnoj fazi počinju da rastu nivoi estrogena i LH. Tokom ovulacije, dovoljno visoki nivoi estrogena dovode do drastičnog povećanja nivoa LH. Posledično dolazi do oslobađanja zrele jajne ćelije iz jajnika. Nivoi progesterona dostižu svoj maksimum otprilike sredinom lutealne faze (3).

Podfaze prisutne tokom menstrualnog ciklusa su: rana folikularna, kasna folikularna, ovulaciona, rana lutealna, srednja lutealna i kasna lutealna faza. U ovim fazama dolazi do fluktuacije estrogena, progesterona, LH i folikulostimulišućeg hormona (FSH) (Slika 2) (4).



Slika 2. Faze menstrualnog ciklusa (4)

Podaci ukazuju da se prevalencija poremećaja menstrualnog ciklusa kod žena kreće od 5% do 35,6%. Nepravilnosti tokom menstrualnog ciklusa uključuju krvarenje ili mrlje nakon seksualnog odnosa, krvarenje ili mrlje između menstruacija, dužinu menstrualnog ciklusa koja varira za više od 7-9 dana i/ili izostanak menstruacije 3-6 meseci. Promena u nivou hormona estrogena i progesteron mogu da utiču na normalan obrazac ciklusa. Uobičajeni uzroci uključuju prekomerno vežbanje, upotrebu kontraceptivnih pilula, dojenje, hipotireozu ili hipertireozu i sindrom policističnih jajnika (engl. *polycystic ovary syndrome*, PCOS). Promenjivi faktori rizika koji doprinose neredovnoj menstruaciji uključuju pušenje, konzumaciju kofeina, izloženost organskim rastvaračima, stres i gojaznost. Neredovne menstruacije su povezane sa različitim medicinskim

stanjima i bolestima – dijabetes mellitus tip 2, metabolički sindrom, koronarna bolest srca i reumatoidni artritis. Pokazano je da postoji povezanost između rizika od razvoja hipertenzivnih poremećaja povezanih sa trudnoćom i neredovne menstruacije. Menstrualna neregularnost prisutna kod žene pre začeća je povezana sa povećanim rizikom od neželjenih akušerskih i neonatalnih ishoda (2).

Podela menstrualnih nepravilnosti je izvršena na:

- a) sekundarna amenoreja - prestanak menstruacije duže od 6 meseci od odsustva trudnoće,
- b) oligomenoreja - ciklus se ponavlja otprilike jednom u >35 dana,
- c) polimenoreja - ciklus se ponavlja otprilike jednom na svakih <21 dan (>5 uložaka/dan potpuno natopljenih),
- d) hipomenoreja - trajanje menstruacije <2 dana sa blagim gubitkom krvi <1 uložak/dan,
- e) menoragija - trajanje menstruacije >8 dana (>5 uložaka/dan potpuno natopljenih)
- f) dismenoreja - ako je menstruacija bolna (2).

1.1. Sekundarna amenoreja

Funkcionalna hipotalamična amenoreja (engl. *functional hypothalamic amenorrhea*, FHA) je termin koji se koristi da opiše nedostatak menstruacije koji je rezultat različitih vrsta stresa, dijagnostikovano nakon isključivanja druge etiologije amenoreje. To je čest uzrok hipogonadotropnog hipogonadizma kod žena i odgovorna je za približno 3% primarne amenoreje i 30% sekundarne amenoreje kod žena u reproduktivnom dobu. Nastaje usled poremećaja lučenja pulsirajućeg gonadotropin oslobađajućeg hormona (engl. *gonadotropin releasing hormone*, GnRH). Abnormalna sekrecija GnRH uzrokuje smanjenje lučenja FSH i LH. Smanjeno lučenje LH sredinom menstrualnog ciklusa dovodi do nepravilnog razvoja folikula, uzastopnih anovulacija i niske koncentracije serumskog estradiola (E2). Može imati značajan uticaj na reproduktivni, kardiovaskularni, skeletni i nervni sistem (5).

Jako stresne situacije mogu dovesti do aktivacije hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda (engl. *hypothalamus-pituitary-adrenal*, HPA) osovine. Povećana je sekrecija kortikotropin oslobađajućeg hormona (engl. *corticotropin releasing hormone*, CRH), adrenokortikotropnog hormona (engl. *adrenocorticotrophic hormone*, ACTH) i kortizola nadbubrežne žlezde. Povišeni su nivoi grelina koji

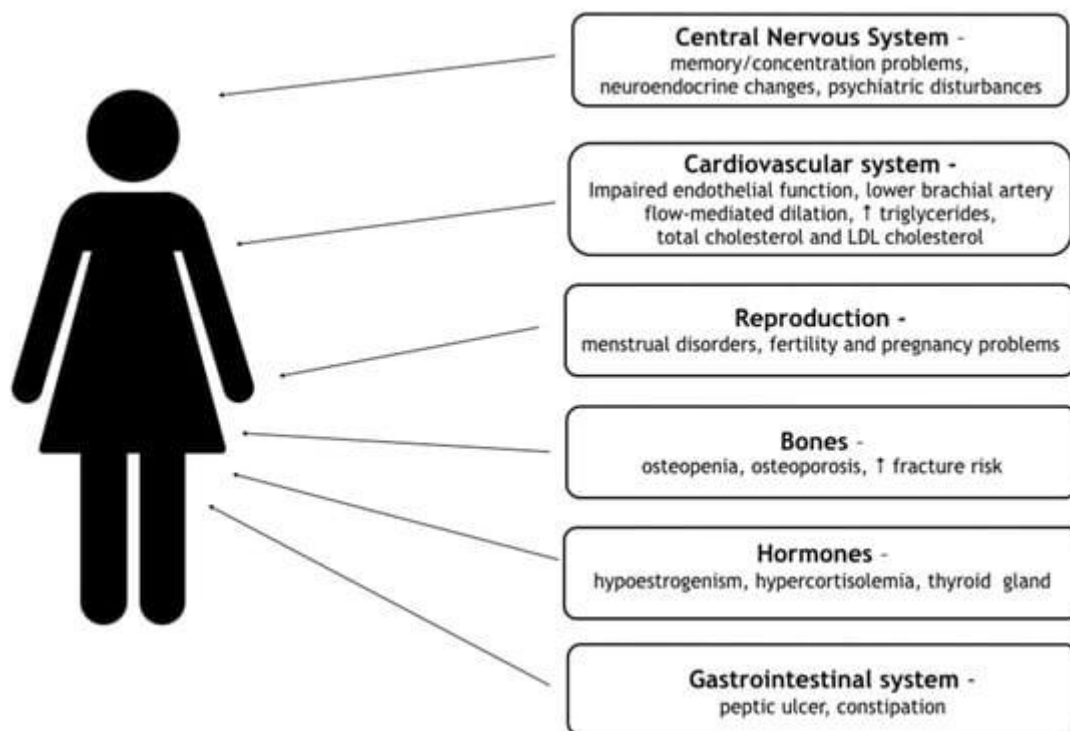
stimuliše apetit, a sniženi su nivoi leptina. Povećan rizik od razvoja FHA imaju pacijenti koji se intenzivno bave sportom u dužem vremenskom periodu (5).

Biohemijsko testiranje za dijagnozu FHA uključuje testiranje nivoa LH, FSH, E2, humanog horionskog gonadotropina (engl. *human chorionic gonadotropin*, hCG-a), hormona koji stimuliše štitastu žlezdu (engl. *thyroid-stimulating hormone*, TSH), slobodnog tiroksina (T4), prolaktina i Anti-Milerovog hormona (engl. *Anti-Müllerian hormone*, AMH). Takođe je potrebno uraditi kompletnu krvnu sliku, glukozu, elektrolite, bikarbonat, kreatinin, azot ureu u krvi, enzime jetre, brzinu sedimentacije i/ili nivo C-reaktivnog proteina (engl. *C-reactive protein*, CRP). Dijagnostika obuhvata transabdominalni ili transvaginalni ultrazvuk i magnetnu rezonancu (engl. *magnetic resonance imaging*, MRI) (5).

Žene sa FHA imaju veći rizik od razvoja komplikacija u reproduktivnom, skeletnom i kardiovaskularnom sistemu, kao i psihijatrijskih komorbiditeta. Reproductivni poremećaji su reverzibilni i nestaju tokom vremena. Niska koncentracija estrogena može dovesti do atrofičnih promena u materici i u urogenitalnoj sluzokoži, što posledično dovodi do suvoće vagine i dispareunije. Povećani vaginalni pH nivo predisponira genitourinarni trakt za infekciju i mehaničku slabost. Kada se nivoi estrogena normalizuju, ovi simptomi obično nestaju. Ukoliko je došlo do oplodnje, pacijenti sa FHA imaju povećan rizik od pobačaja i prevremenog porođaja.

Žene u premenopauzi sa istorijom FHA imaju povećan rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti. Kod njih je prisutna povećana koncentracija ukupnog holesterola, triglicerida i lipoproteina niske gustine (engl. *low-density lipoprotein*, LDL). Hipoestrogenizam dovodi do promena u mineralnoj gustini kostiju. Anksioznost i depresija koje su prisutne kod žena sa FHA su posledica smanjenog lučenja estrogena i povišenih nivoa kortizola (5).

Na Slici 3 su prikazane posledice FHA (5).



Slika 3. Posledice FHA (5)

Najprikladniji i najefikasniji tretman za FHA je obezbeđivanje kalorijskog unosa i smanjenje stresa. Bolničko lečenje je neophodno u slučaju srčanih aritmija, poremećaja vode i elektrolita ili u slučajevima ekstremne pothranjenosti. Farmakološki tretman (transdermalna upotreba hormonske terapije) treba započeti nakon 6-12 meseci neefikasnih nefarmakoloških i bihevioralnih modifikacija načina života (5).

1.2. Oligomenoreja

Oligomenoreja je često znak osnovne bolesti. Prevalencija oligomenoreje je 13,5% u opštoj populaciji. Uzroci oligomenoreje mogu biti: Kušingov sindrom, Ašermanov sindrom, PCOS, primarna insuficijencija jajnika, tumor jajnika ili nadbubrežne žlezde koji luči androgene, prolaktinomi, hipertireoza, inflamatorna bolest karlice, hipotalamusna amenoreja, dijabetes melitus tipa 1, nekontrolisani dijabetes melitus, kongenitalna hiperplazija nadbubrežne žlezde i primena oralnih kontraceptivnih pilula, antipsihotika i antiepileptika. Da bi se utvrdio osnovni obrazac krvarenja, potrebno je uključiti detaljnu istoriju menstruacije (trajanje, broj utrošenih uložaka, interval između dva ciklusa i regularnost prethodnih ciklusa). Moraju biti procenjene sve promene:

rast kose, promena tona glasa, akne, glavobolja, zamagljen vid, stvaranje mlečnog iscedka iz bradavica i smanjen libido (6).

Fizički pregled obuhvata: eksterni pregled, pregled abdomena i vaginalni pregled. Biohemijske analize obuhvataju testiranje nivoa FSH, TSH, LH, progesterona, prolaktina i slobodnog testosterona. Kako bi se dijagnostikovao Kušingov sindrom radi se test supresije deksametazona preko noći. Potrebno je uraditi endocervikalne briseve, ultrazvuk abdomena i karlice, MRI hipofize i kompjuterizovanu tomografiju (engl. *computed tomography*, CT). Potrebno je promeniti životni stil- ishrana, vežbanje, psihoterapija i tehnike smanjenja stresa. Farmakološka terapija obuhvata primenu kontraceptivnih pilula i lečenje osnovnih medicinskih stanja. Hirurška intervencija može biti neophodna u slučaju tumora jajnika i nadbubrežne žlezde.

1.3. Polimenoreja

Polimenoreja se javlja kod tinejdžera i može nastati usled disbalansa u hormonskom sistemu u hipotalamičkoj osi. Posledično dolazi do poremećaja u procesu ovulacije. Faktori koji utiču na polimenoreju su: stres, način života, hormonalni faktori i indeks telesne mase (engl. *body mass index*, BMI). Hormonski poremećaji dovode do poremećaja ovulacije i skraćene lutealne faze (7). Neki od uzroka abnormalnog krvarenja iz materice mogu uključivati: polipe, fibroide, koagulopatiju, adenomiozu, malignitet, endometriozu i upotrebu hormonskih lekova. Lečenje zavisi od uzroka polimenoreje. Farmakološki tretman obuhvata lečenje anemije i upotrebu kontraceptivnih pilula. Dijagnostičke metode obuhvataju ultrazvučni pregled, CT skeniranje, histeroskopiju, biopsiju endometrijuma i sonohisterografiju (8).

1.4. Hipomenoreja

Hipomenoreja je oskudna i kratka menstruacija. Traje 1-2 dana ili kraće, gubitak krvi je manji od 35 ml, a izgledom je često poput tamnosmeđeg iscetka. Uzroci su najčešće organskog porekla – povreda ili upala koja je dovela do oštećenja endometrijuma. Prisutna je smanjena površina endometrijuma (9). Hipomenoreju mogu izazvati i stres, hormonska neravnoteža ili defect HPO osovine. Potrebno je započeti lečenje na početku hipomenoreje kako bi se ona lako i u kratkom roku

rešila (10). Dijagnoza se postavlja histeroskopijom, a postavljeni intrauterini uložak sprečava ponovno stvaranje sinehije (9).

1.5. Menoragija

Menoragija (abnormalno krvarenje iz materice) se javlja usled prisustva polipa, adenomioza, leiomioma, koagulopatije, maligniteta i hiperplazija, endometrioze, ovulatorne disfunkcije ili usled primene antikoagulanasa, kontraceptivnih lekova, antipsihotika, tricikličnih antidepresiva, kortikosteroida ili hemoterapeutskih agenasa. Pored fizičkog pregleda, neophodno je potvrditi uzrok akutnog krvarenja iz materice. Laboratorijske analize obuhvataju kompletnu krvnu sliku, gvožđe, TSH, test funkcije jetre i testiranje na polno prenosive bolesti. Analize na koagulopatiju i testiranje na von Villebrandovu bolest je potrebno uraditi ako postoji klinička sumnja na koagulopatiju. Ultrazvuk karlice je koristan u identifikaciji prisustva bilo kakvih lezija. Kod žena sa rizikom od raka materice, polipa ili hiperplazije se preporučuje biopsija endometrija (11).

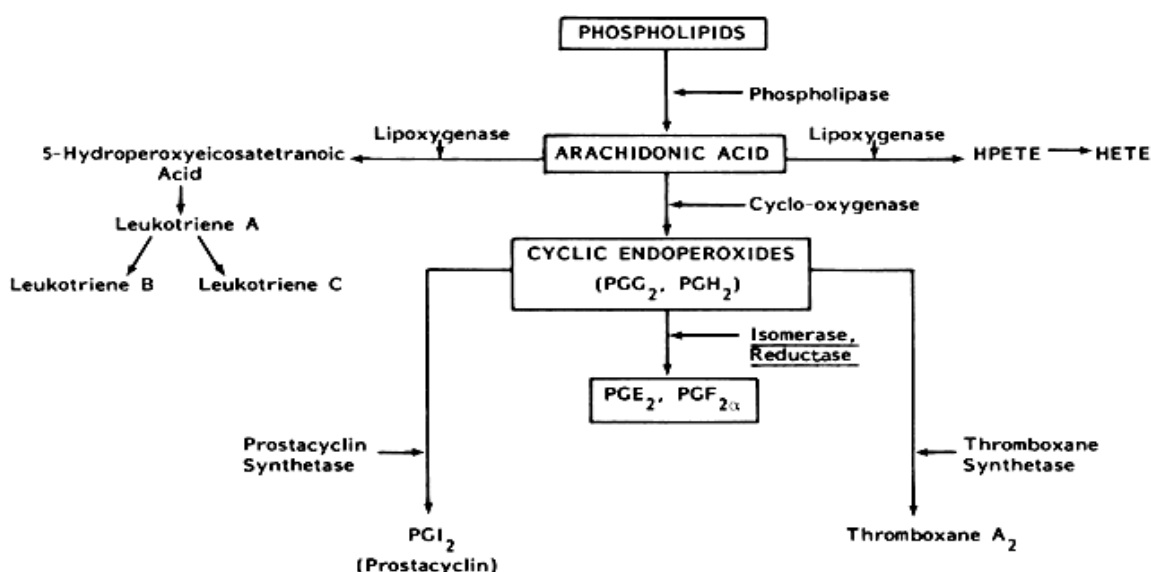
Početni cilj lečenja menoragije je stabilizacija hemodinamike pacijenta. Kod nestabilnog pacijenta potrebno je izvršiti intrauterine tamponadu pre hirurških intervencija. Kod hemodinamski nestabilnog pacijenta standardna hirurška intervencija je dilatacija i kiretaža materice. Kod stabilnog pacijenta potrebno je kontrolisati trenutno krvarenje i smanjiti sve buduće epizode krvarenja. Farmakološka terapija obuhvata primenu oralni kontraceptivni pilula, i.v. konjugovanog estrogena, medroksiprogesteron acetata i traneksaminske kiseline. Poslednja opcija je histerektomija i treba je koristiti samo nakon neuspešne medicinske terapije ili drugih hirurških intervencija (11).

1.6. Dismenoreja

Dismenoreja je grčki izraz za „bolno mesečno krvarenje“. Može se klasifikovati kao primarna i sekundarna. Primarna dismenoreja nije povezana sa drugim bolestima ili osnovnom patologijom, dok je sekundarna dismenoreja povezana sa sumnjivom ili klinički prepoznatljivom patologijom.

Prisutan grčevit i epizodičan bol se nalazi na srednjoj liniji karlice i može se širiti u lumbalni deo leđa ili natkolenice. Simptomi koji prate bol su vrtoglavice, glavobolje, mučnina, povraćanje, umor i poteškoće sa spavanjem. Faktori rizika za dismenoreju uključuju: starost (obično do 30 godina), BMI, duži menstrualni ciklusi, pušenje, depresija/anksioznost i porodična istorija dismenoreje (12).

Prostaglandini (PG) povećavaju kontrakcije i pritisak materice, i na taj način dolazi do nastanka bola. U uzroku bola značajnu ulogu imaju i hipoksija, ishemija ili oštećena perfuzija materice. Smanjen nivoa progesterona i estradiola dovodi do povećanja kolagenaza, matriksnih metaloproteinaza i inflamatornih citokina u endometriju. Fosfolipidi, oslobođeni usled naknadnog razlaganja tkiva endometrija, pretvaraju se u arahidonsku kiselinu. Arahidonska kiselina se preko ciklooksigenaze, zatim, konvertuje u PG, prostacikline i tromboksan-2 α . Proizvodi PGF-2 α i PGE2 povećavaju tonus materice i izazivaju kontrakcije materice velike amplitude (Slika 4) (12).



Slika 4. Šematski prikaz puta za biosintezu prostaglandina i srodnih jedinjenja pomoću kaskade arahidonske kiseline iz fosfolipida (13)

Anamneza u postavljanju dijagnoze uključuje lokaciju bola, vreme početka, karakteristike, trajanje i povezane simptome (glavobolja, mučnina, umor, dijareja i povraćanje). Tipični nalazi u primarnoj dismenoreji su nedostatak abnormalnog sekreta, adneksalne mase i uterosakralna nodularnost. Ultrazvuk može biti koristan u razlikovanju uzroka sekundarne dismenoreje. Potrebno je uraditi briseve vagine ili endocerviksa ukoliko postoji sumnja na inflamatornu bolest karlice ili polno prenosive infekcije. Laparoskopija se primenjuje kod žena koje žele da zatrudne i kod kojih postoji sumnja na endometrioza (12).

Nefarmakološki tretman uključuje primenu toplote na donji deo stomaka, vežbanje i dijetu. Pokazano je da akupunktura i transkutana električna nervna stimulacija imaju značajan uticaj na

dismenoreju. Farmakološki tretman obuhvata primenu nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), paracetamola i hormonske kontracepcije sa estrogenom i progesteronom u obliku pilula, flastera ili vaginalnih prstenova. Pacijenti sa sekundarnom dismenorejom povezanom sa endometriozom koriste kontracepciju koja sadrži samo progestin. Antispazmodici (hioscin butilbromid) se koriste za lečenje dismenoreje zbog svojih antiholinergičkih efekata na muskarinske receptore, pri čemu dolazi do opuštanja glatkih mišića. Magnezijum ima i efekte opuštanja mišića i vazodilatatorna svojstva. Hirurške opcije treba koristiti Ukoliko ne postoji zadovoljavajući odgovor na ispitivanja medicinskog upravljanja, potrebno je koristiti hirurške opcije (laparoskopija, ablacija endometrijuma, histerektomija) (12).

2. METODOLOGIJA, CILJEVI ISTRAŽIVANJA, ISTRAŽIVAČKA PITANJA

2.1. METODOLOGIJA

Metodologija ovog istraživanja je traženje naučnih i stručnih referenci i zvanične medicinske literature iz oblasti nutricije i poremećaja menstrualnog ciklusa. Master rad sadrži pregled obimne stručne literature, naučnih radova i medicinskih časopisa korišćenjem indeksnih baza *Google Scholar*, *ScienceDirect*, *Elsevier* i *PubMed*.

2.2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

- Prikazati najčešće poremećaje menstrualnog ciklusa kod devojaka i mladih žena
- Prikazati značaj nutritivno dijetetske terapije kod poremećaja menstrualnog ciklusa
- Prikazati suplementaciju i predstaviti najznačajnije vitamine, minerale i lekovite biljke

2.3. ISTRAŽIVAČKA PITANJA

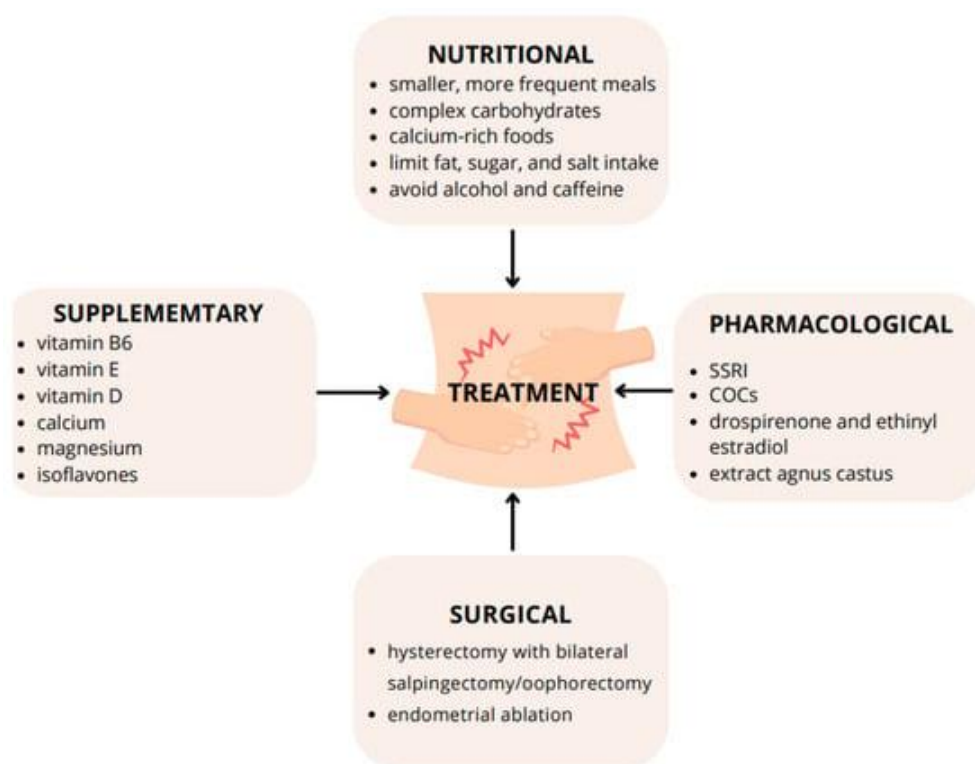
Konkretna ključna istraživačka pitanja bila su:

1. Da li mediteranska ishrana ima značajnu ulogu kod poremećaja menstrualnog ciklusa
2. Da li suplementacija vitaminima i mineralima igra bitnu ulogu u regulaciji menstrualnog ciklusa?
3. Koje lekovite biljke se mogu koristiti kod poremećaja menstrualnog ciklusa?

3. REZULTATI I DISKUSIJA

Poznata je povezanost između načina života i ishrane sa menstrualnim problemima i kvalitetom života. Jačina bola prisutna tokom menstrualnog ciklusa može da utiče na društveni život, izazove stres, anksioznost i depresiju, ograniči svakodnevne aktivnosti i umanji kvalitet sna. Ključnu ulogu u hormonskim promenama i menstrualnom ciklusu ima adekvatna, zdrava i uravnotežena ishrana. Mikronutrijenti, poput cinka, vitamina D, folne kiseline i gvožđa su potrebni ženama u reproduktivnom periodu. Značajnu ulogu u lečenju menoragije imaju vitamin A, kompleks vitamina B, vitamin C i gvožđe, dok se u lečenju dismenoreje mogu koristiti magnezijum, cink, kalcijum, omega-3 masne kiseline, vitamin D, E i K, dijetalna vlakna, maslinovo ulje i komorač. Ishrana i suplementacija su važni faktori kod menstrualnih poremećaja za upravljanje i ublažavanje simptoma (14).

Primarni cilj lečenja predmenstrualnog sindroma (PMS) je ublažavanje simptoma i minimiziranje uticaja simptoma na svakodnevne aktivnosti. Nutritivna terapija, kao nefarmakološka intervencija, ima značajnu ulogu. Potrebno je šest malih obroka umesto tri veća obroka. Na ovaj način se omogućava održavanje stabilnog nivoa glukoze u krvi i potencijalno se mogu smanjiti simptomi PMS-a. Ishrana mora biti bogata složenim ugljenim hidratima – povrće, voće i integralne žitarice kako bi se sprečile promene raspoloženja i želja za hranom. Potrebno je unositi hranu bogatu kalcijumom - jogurt i lisnato povrće. Sa druge strane, potrebno je ograničiti unos šećera, masti i soli kako ne bi došlo do zadržavanja tečnosti i nadutosti. Takođe, potrebno je ograničiti unos kofeina i alkohola (Slika 5) (15).



Slika 5. Potencijalne opcije lečenja za žene sa PMS-om (15)

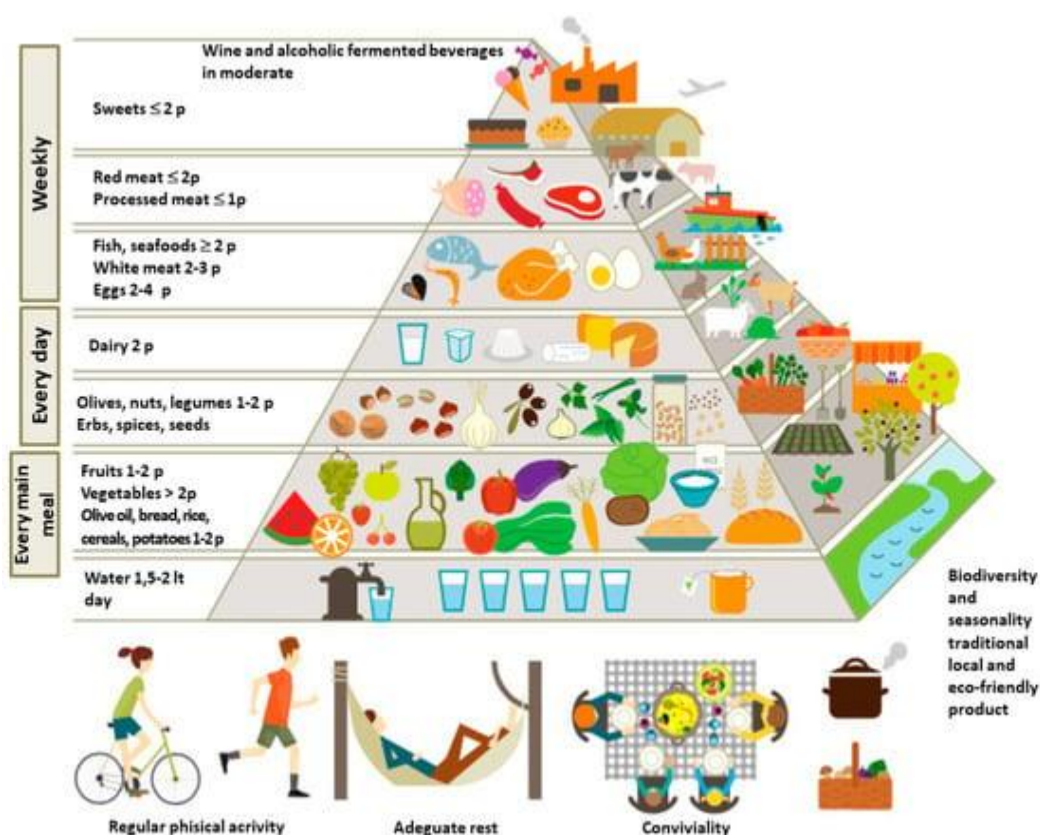
3.1. Mediteranska dijeta

Istaknuti naučnik Ensel Kiz i njegova supruga Margaret Hejni su sredinom 1970-ih godina uvelin termin „mediteranska dijeta“. U svojim publikacijama su dokazali vrednost mediteranske ishrane (od grčkog $\delta\acute{\iota}\alpha\iota\tau\alpha$ = *diaita* - „način života“). Napravljena je „Piramida mediteranske ishrane“, a Svetska zdravstvena organizacija (SZO) promoviše mediteransku dijetu sa ciljem poboljšanja globalnog zdravlja. Organizacija za hranu i poljoprivredu (engl. *Food and Agriculture Organization*, FAO) je 2011. godine definisao mediteransku dijetu kao „jedan od najodrživijih režima ishrane na planeti“ (16).

Mediteranska dijeta se zasniva na umerenom konzumiranju rafiniranih žitarica (beli hleb, testenine, krompir) i redovnom unosu integralnih žitarica zbog manjeg glikemijskog uticaja. Svakodnevno je potrebno koristiti biljne masti (maslinovo ulje), dok se masti životinjskog porekla povremeno konzumiraju (16). Riba je bogata omega-3 masnim kiselinama veoma dugog lanca (eikozapentaenoinna kiselina - EPA i dokozaheksaenoinna kiselina - DHA). Orašasti plodovi imaju visok sadržaj polinezasićenih ili mononezasićenih masti i bogati su vlaknima. Povrće i voće

sadrži minerale, vitamine, vodu, dijetetska vlakna i fitonutrijente. Nerastvorna vlakna prisutna u povrću predstavljaju izvor za fermentaciju bakterija debelog creva i sredstvo za povećanje zapremine u fekalnim materijama, dok su rastvorna vlakna u voću odgovorna za proizvodnju velike količine kratkolančanih metabolita masnih kiselina. Fitonutrijenti, poput polifenola, flavonoida i antocijanina imaju zaštitno delovanje od oksidativnog stresa i zapaljenja. Mahunarke i pasulj obezbeđuju značajan unos gvožđa, vitamina B grupe, proteina i vlakana. Od bilja i začina se koriste origano, kim, ruzmarin, peršun, timijan i žalfija. Preporučeni dnevni unos vina je 2 čaše za muškarce ili 1 čaša za žene (1 čaša = 150 mL) (17).

Održiva piramida mediteranske ishrane na jasan i razumljiv način prikazuje koja hrana treba svakodnevno da se koristi, a koja se manje preporučuje ili treba da se izbegava (Slika 6) (16).

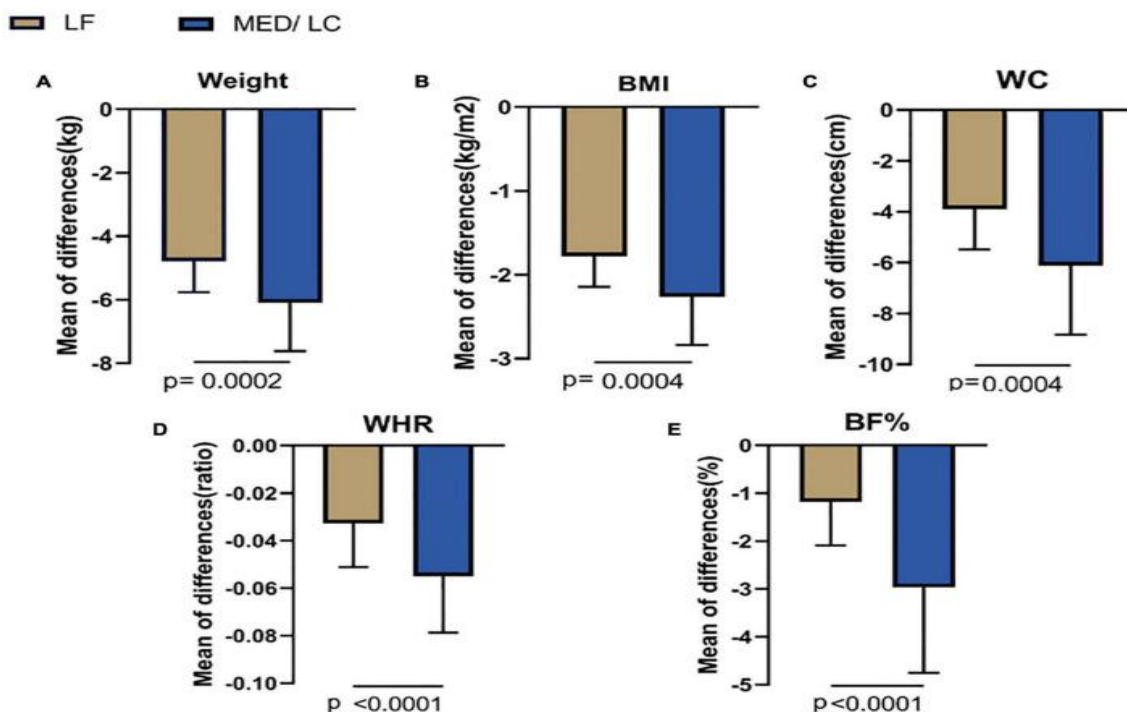


Slika 6. Održiva piramida mediteranske ishrane (16)

Mei i saradnici (2022) su sprovedli randomizovano kontrolisano kliničko ispitivanje kako bi odredili terapijski efekat mediteranske dijeta u kombinaciji sa modelom ishrane sa niskim sadržajem ugljenih hidrata kod pacijenata sa PCOS sa prekomernom težinom. Studija je trajala 12 nedelja i uključila je 72 pacijenta. Pacijenti su bili podeljeni u dve grupe: mediteranska dijeta sa niskim sadržajem ugljenih hidrata (MED/LC) i dijeta sa malim sadržajem masti (LF). Učesnici su beležili

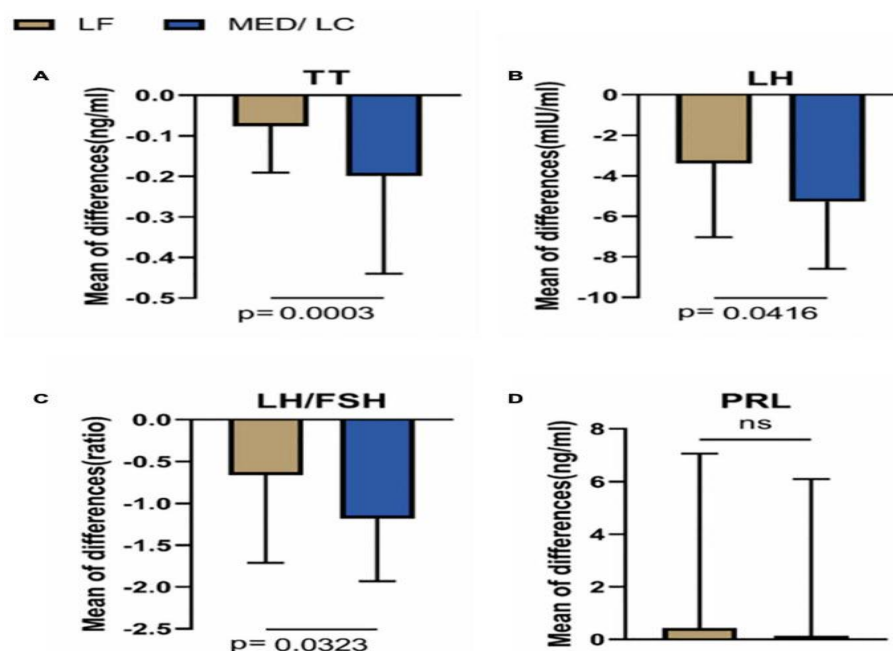
svoj dnevni unos hrane od početka do kraja perioda intervencije u ishrani i nisu koristili dodatke ishrani. Izvršena su antropometrijska merenja i analiza sastava tela: telesna težina, BMI, obim struka (engl. *waist circumference*, WC), odnos struka i kukova (engl. *waist-to-hip Ratio*, WHR), procenat telesne masti (engl. *body fat percentage*, BF%). Analiza krvi je obuhvatila insulin natašte u serumu (engl. *fasting insulin*, FINS), glukozu u plazmi natašte (engl. *fasting plasma glucose*, FPG), indeks insulinske rezistencije (engl. *homeostatic model assessment of insulin resistance*, HOMA-IR), kvantitativni indeks osetljivosti na insulin (engl. *quantitative insulin sensitivity check index*, QUIKI), ukupni holesterol (engl. *total cholesterol*, TC), trigliceride (engl. *triglyceride*, TG), holesterol lipoproteina visoke gustine (engl. *high-density lipoprotein cholesterol*, HDL-C), holesterol lipoproteina niske gustine (engl. *low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-C), ukupni testosteron (TT), LH, FSH i prolaktina (PRL)) (18).

Rezultati su pokazali da su ispitanici u prvoj grupi imali značajno smanjenje telesne težine ($-6,10 \pm 1,52$ kg prema $-4,79 \pm 0,97$ kg), BMI ($-2,12 \pm 0,57$ kg/m² prema $-1,78 \pm 0,36$ kg/m²), obim struka ($-6,12 \pm 5,95$ cm prema $-3,90 \pm 1,58$ cm), odnos struka i kukova ($-0,06 \pm 0,02$ prema $-0,03 \pm 0,02$), procenat telesne masti ($-2,97\% \pm 1,78\%$ naspram $-1,19\% \pm 0,91\%$) u poređenju sa ispitanicima u drugoj grupi (Slika 7) (18).



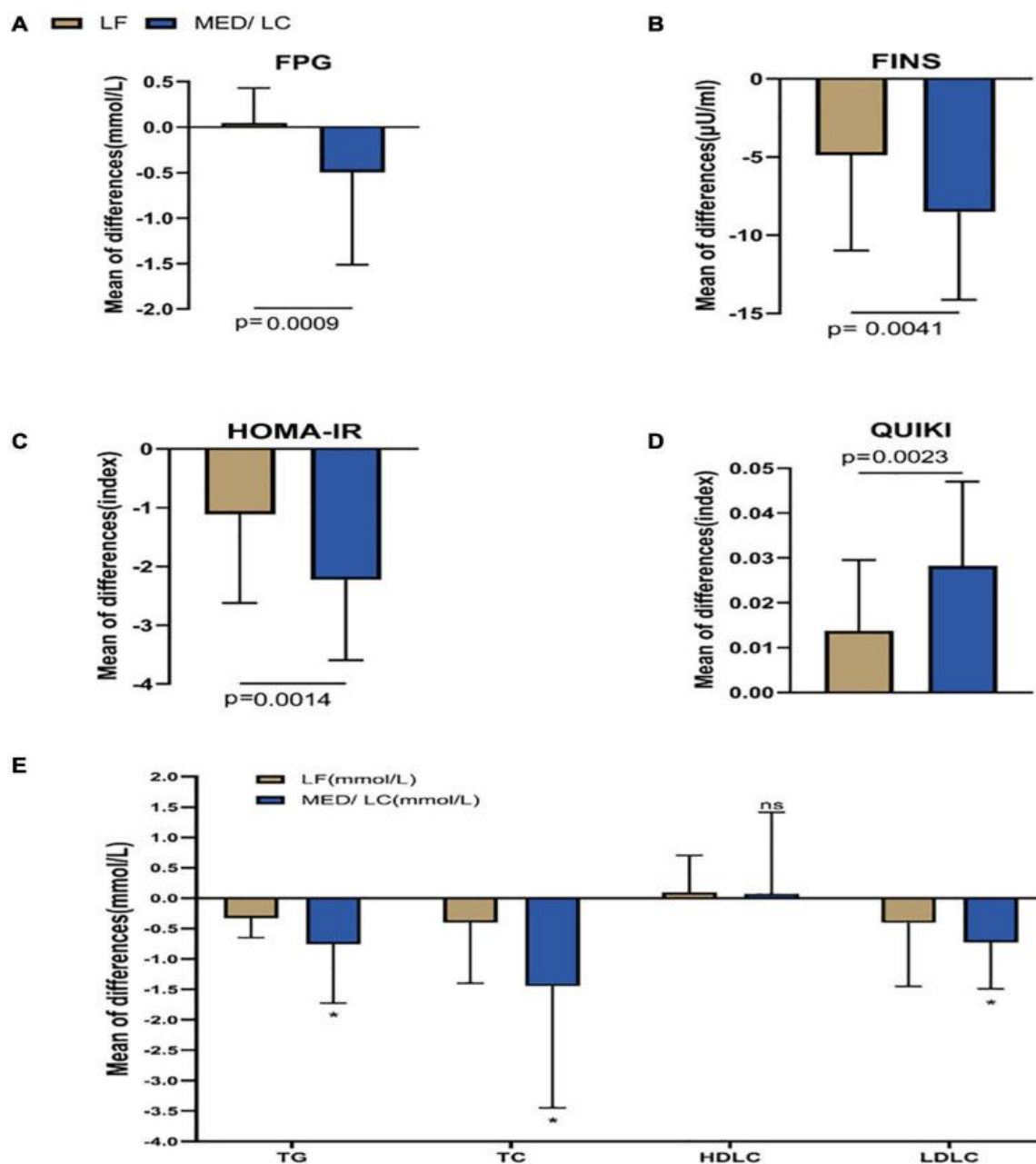
Slika 7. Poređenje promena antropometrijskih varijabli između dve grupe (18)

Primena mediteranske dijeta je značajno uticala i na koncentraciju hormona: ukupni testosteron ($-0,20 \pm 0,24$ ng/mL naspram $0,08 \pm 0,11$ ng/mL), LH ($-5,28 \pm 3,31$ μ U/mL naspram $-3,39 \pm 3,64$ μ U/mL) i LH/FSH (-1.18 ± 0.75 prema -0.66 ± 1.05) (Slika 8) (18).



Slika 8. Poređenje promena nivoa polnih hormona u serumu između dve grupe (18)

Metabolički parametri su, takođe, bili značajno poboljšani u prvoj grupi - FPG ($0,05 \pm 0,38$ mmol/mL prema $-0,50 \pm 1,01$ mmol/mL), FINS ($-4,88 \pm 6,11$ μ U/mL prema $-8,53 \pm 5,61$ μ U/mL), HOMA-IR indeks ($-1,11 \pm 1,51$ prema $-2,23 \pm 0,25$) i QUIKI indeks ($0,014 \pm 0,016$ naspram $0,028 \pm 0,019$, $P < 0,05$). Poređenjem promena lipidnih parametara između dve grupe, dobijeni rezultati su pokazali da je primena MED/LC dovela do snižavanja TG ($-0,76 \pm 0,97$ mmol prema $-0,33 \pm 0,32$ mmol), TC ($-1,45 \pm 2,00$ mmol prema $-0,40 \pm 1,00$ mmol), i LDL-C ($-0,73 \pm 0,76$ mmol nasuprot $-0,41 \pm 1,05$ mmol) (Slika 9) (18).



Slika 9. Poređenje promena metaboličkih parametara između dve grupe (18)

Zaključak studije je bio da se model ishrane MED/LC može koristiti kao tretman za pacijente sa prekomernom težinom koji imaju PCOS. Primena ishrane je značajno poboljšala antropometrijske parametre, nivoe hormona i metaboličke parametre (18).

Studija sprovedena od *Onieva-Zafr* i saradnika (2020) je imala za cilj da proceni uticaj pridržavanja mediteranske ishrane na menstrualni bol i druge menstrualne karakteristike. Rezultati su pokazali da se 55,3% ispitanica umereno pridržavalo mediteranske dijeta, a samo 29,6% ispitanica je imalo visoku privrženost. Pokazano je da su žene sa niskom adherencijom imale duže

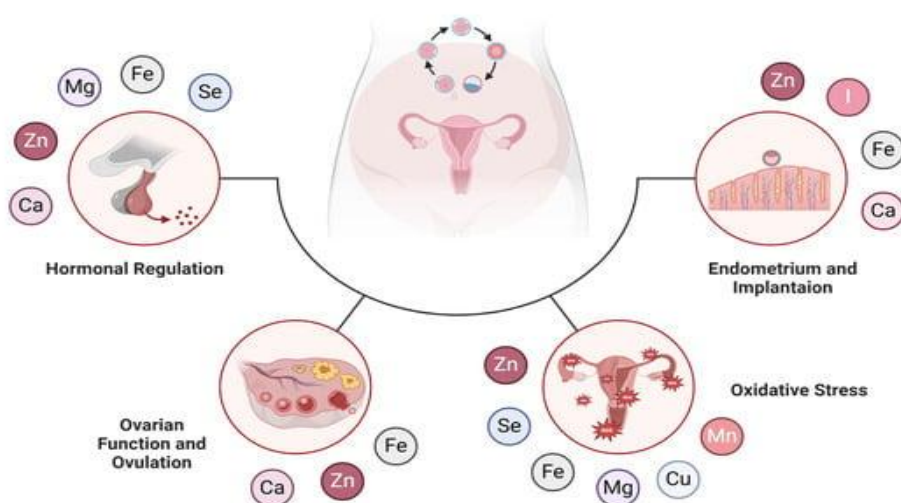
menstrualne cikluse. Jedenje manje od dva komada voća dnevno i jedenje mahunarki više od jednog dana u nedelji povećalo je verovatnoća da ispitanice imaju bolne menstrualne cikluse. Ispitanice koje su svakodnevno koristile maslinovo ulje su imale manje menstrualno krvarenje, a utvrđena je i pozitivna korelacija između konzumiranja alkohola i dužine (19).

Zeru i saradnici (2020) su ispitivali da li konzumacija čaja od majčine dušice ima uticaj na primarnu dismenoreju kod devojčica (srednja starost $15,98 \pm 1,60$ godina). Rezultati su pokazali da je konzumacija čaja smanjila rizik od primarne dismenoreje za 63,2%. Konzumiranje voća i povrća je ublažilo bolove povezano sa dismenorejom (20). Druga studija je pokazala povezanost mediteranske dijeta i predmenstrualnog sindroma kod žena starosti od 20 do 49 godina. Ispitanice su popunjavale *on-line* anketu. Rezultati su pokazali da su učesnice koje su se pridržavale mediteranske ishrane imale niži rizik od PMS-a, dok su učesnice koje su najviše konzumirale hleb/užinu imale veći rizik od PMS-a (21).

3.2. Minerali

Minerali, poput kalcijuma, magnezijuma, gvožđa, joda, selena itd imaju značajan uticaj na reproduktivni sistem. Pokazano je da adekvatan unos minerala reguliše rad jajnika, hormonsku sekreciju, ovulaciju i smanjuje oksidativni stres. Veliki broj istraživanja je pokazalo da se minerali mogu koristiti u potencijalne terapijske strategije (22).

Na Slici 10 je prikazan značaj minerala za žensko reproduktivno zdravlje (22).



Slika 10. Značaj minerala za žensko reproduktivno zdravlje (22)

3.2.1. Kalcijum

Kalcijum igra važnu ulogu tokom ovulatorne faze jer učestvuje u sintezi i sekreciji neurotransmitera koji utiču na oslobađanje GnRH. Ovaj hormon kontroliše ženski menstrualni ciklus. GnRH, nakon stimulacije prednje hipofize, podstiče oslobađanje LH i FSH. Posledično dolazi do oslobađanja estrogena i progesterona. Ukoliko su prisutni poremećaji u oslobađanju GnRH, dolazi do poremećaja u ovulaciji. Kalcijum, takođe, ima indirektnu ulogu u metaboličkim putevima koji su povezani sa hormonskom regulacijom jer je uključen u oslobađanje insulina iz pankreasa (22).

Shobeiri i saradnici (2017) su sproveli studiju kako bi ispitali da li unos niskih doza kalcijuma ima uticaj na težinu PMS-a. U ispitivanju je učestvovalo 64 studentkinja koje su raspoređene u dve grupe: u prvoj grupi (n=32) ispitanice su uzimale 500 mg kalcijuma dnevno, dok su u drugoj grupi (n=32) ispitanice dobijale placebo. Studija je trajala dva meseca. Na osnovu skale dnevnog zapisa ozbiljnosti problema (od 0 do 3) je određena ozbiljnost simptoma u jednom menstrualnom ciklusu pre intervencije i dva menstrualna ciklusa nakon intervencije. Ocena 0 se odnosila na odustvo simptoma, ocena 1 je ukazivala na blage simptome koji nisu ometali svakodnevne aktivnosti, ocena 2 je predstavljala umerene simptome, koji su donekle uticali na svakodnevne aktivnosti, a ocena 3 je ukazivala na teške teške simptome, koji su sprečili pacijenta da obavlja svakodnevne aktivnosti. Podgrupe simptoma su bile: anksioznost, depresija, emocionalne promene, zadržavanje vode i somatske promene (23).

Rezultati su pokazali da nije bilo značajne razlike u srednjim ocenama simptoma PMS-a u ispitivanim grupama pre tretmana ($P=0,74$). Sa druge strane, uočena je značajna razlika između dve grupe u prvom ($P=0,01$) i drugom menstrualnom ciklusu ($P=0,001$) nakon intervencije (Tabela 1) (23).

Tabela 1. Rezultati predmenstrualnog sindroma pre i posle intervencije u dve grupe (23)

	Grupa koja je koristila kalcijum (n=32)	Placebo grupa (n=32)	P- vrednost
Pre intervencije (ciklus 0)	10,59 (2,74)	8,41 (1,70)	0,741
Posle intervencije (ciklus 1)	7,66 (3,05)	7,44 (2,10)	0,012
Posle intervencije (ciklus 2)	5,56 (2,98)	8,28 (1,80)	0,001
P-vrednost	0,01	0,2	-

U podgrupama simptoma depresija, emocionalne promene i somatske promene zabeležene su značajne razlike u ispitivanim grupama. Poređenja nisu bila značajna u podgrupi zadržavanja vode u dva menstrualna ciklusa nakon intervencije (Tabela 2). U obe grupe nije prijavljen neželjeni efekat (23).

Tabela 2. Poređenje promena srednjih skorova predmenstrualnog sindroma pre i posle intervencije u dve grupe (23)

Karakteristike	Grupa koja je koristila kalcijum (n=32)	Placebo grupa (n=32)	P-vrednost
Na početku (ciklus 0)			
Anksioznost	2,34 (0,90)	1.18 (0,85)	0,595
Depresija	2,16 (0,95)	1.75 (0,71)	0,052
Emocionalne promene	1,88 (1,02)	1.56 (0,66)	0,143
Zadržavanje vode	1,81 (1,23)	1.06 (0,66)	0,102
Somatske promene	2,41 (1,07)	2.22 (0,55)	0,383
Jedan mesec kasnije (ciklus 1)			
Anksioznost	1,84 (0,98)	1,50 (0,88)	0,020
Depresija	1,47 (0,91)	1,81 (0,59)	0,001
Emocionalne promene	1,41 (0,79)	1,38 (0,87)	0,037
Zadržavanje vode	1,22 (1,03)	0,84 (0,76)	0,004
Somatske promene	1,72 (1,05)	0,46 (1,91)	0,045
Dva meseca kasnije (ciklus 2)			
Anksioznost	1,28 (0,85)	1,75 (0,80)	0,001
Depresija	1,09 (0,92)	2,00 (0,67)	0,001
Emocionalne promene	0,94 (0,87)	1,28 (0,77)	0,032
Zadržavanje vode	0,95 (0,94)	1,29 (0,67)	0,032
Somatske promene	1,31 (0,93)	2,41 (0,56)	0,001

Zaključak ove studije je bio da suplementacija niskom dozama (500 mg) ima značajne efekte na smanjenje simptoma PMS-a. Simptomi PMS-a se mogu više ublažiti suplementacijom kalcijuma tokom dužeg vremenskog perioda. Primena kalcijuma je povoljno uticala i na podgrupe simptoma

poput depresije, anksioznosti, emocionalnih i somatskih promena, kao i na smanjeno zadržavanje vode u organizmu (23).

Hidayat i saradnici (2017) su ispitivali efekat suplementacije kalcijuma na nivoa kalcijuma u krvi i simptome PMS-a. Upoređivanjem nivoa kalcijuma u krvi pokazano je da osobe sa PMS-om imaju sniženi nivo kalcijuma u poređenju sa osobama koje nije u PMS-u. Takođe je pokazano da je unos kalcijuma direktno povezan sa nivoom kalcijuma u PMS-u, kao i da unos suplemenata koji sadrže kalcijum smanjuje simptome PMS-a (24).

3.2.2. Magnezijum

Magnezijum utiče na plodnost žene jer igra centralnu ulogu u hormonskoj regulaciji u telu. Kao kofaktor za razne enzimske reakcije, utiče na proizvodnju i funkcije reproduktivnih hormona. Adekvatan nivo magnezijuma omogućava optimizaciju insulinske osetljivosti i stabilizaciju metabolizma glukoze (22).

Cilj studije sprovedene od strane *Yaralizadeh* i saradnika (2024) je bio upoređivanje uticaja dve različite doze magnezijuma na težinu menstrualnih simptoma. Šezdeset ispitanika sa umerenom ili teškom dismenorejom je raspoređeno u dve interventne grupe (150 mg i 300 mg magnezijum stearata) i jednu kontrolnu grupu (placebo). Ispitanice su primale magnezijum ili placebo od 15. dana menstrualnog ciklusa do sledećeg ciklusa. Praćeni su sledeći simptomi dismenoreje: glavobolja, grčevi, razdražljivost, depresija, bol u stopalima, bol u sotmaku i opšti bol (25).

Poređenjem studijskih grupa pokazano je da je primena magnezijuma u dozi od 150 i 300 mg smanjila težinu menstrualnih simptoma (Tabela 3) (25).

Tabela 3. Poređenje težine menstrualnih simptoma među studijskim grupama (25)

Menstrualni simptomi	Magnezijum 300 mg (n=20)	Magnezijum 150 mg (n=20)	Placebo (n=20)	P-vrednost
Grčevi				
Početno	6,5 ± 1,8	6,6 ± 1,3	6,7 ± 2,1	0,91
Nakon intervencije	1,7 ± 1,5	3,9 ± 1,5	6,7 ± 2,2	< 0,001
Glavobolja				
Početno	3,9 ± 2,3	4,5 ± 2,2	4,0 ± 2,8	0,70
Nakon intervencije	0,5 ± 0,8	1,8 ± 1,4	3,9 ± 2,9	<0,001
Bol u leđima				
Početno	7,4 ± 1,2	6,9 ± 1,3	6,8 ± 1,1	0,30
Nakon intervencije	2,1 ± 1,7	4,0 ± 1,3	5,8 ± 1,9	< 0,001
Bol u stopalima				
Početno	3,8 ± 1,80	4,1 ± 1,3	4,0 ± 1,9	0,80
Nakon intervencije	0,2 ± 0,6	2,1 ± 1,3	3,4 ± 2,2	< 0,001
Depresija				
Početno	5,9 ± 2,1	6,0 ± 1,3	5,5 ± 1,5	0,68
Nakon intervencije	1,6 ± 0,9	3,0 ± 1,2	5,4 ± 2,0	< 0,001
Razdražljivost				
Početno	5,8 ± 1,6	5,4 ± 1,7	6,1 ± 1,9	0,51
Nakon intervencije	1,4 ± 1,3	2,6 ± 1,3	5,9 ± 1,7	< 0,001
Opšti bol				
Početno	5,0 ± 1,4	4,4 ± 2,3	5,2 ± 2,6	0,51
Nakon intervencije	1,0 ± 1,2	2,1 ± 1,5	4,8 ± 2,7	< 0,001
Bol u stomaku				
Početno	7,4 ± 1,9	7,5 ± 2,0	8,0 ± 1,5	0,49
Nakon intervencije	2,2 ± 1,3	3,7 ± 1,6	7,7 ± 1,4	<0,001
Ukupna vrednost simptoma				
Početno	45,7 ± 6,4	45,6 ± 4,2	46,5 ± 6,6	0,85
Nakon intervencije	10,9 ± 3,7	23,3 ± 4,1	43,8 ± 8,4	< 0,001

Zaključak studije je bio da suplementacija magnezijum stearata u dozama 150 i 300 mg može dovesti do značajnog smanjenja težine menstrualnih simptoma kod ispitanika sa primarnom dismenorejom. Efekat je bio veći sa magnezijumom stearatom 300 mg u poređenju sa magnezijumom stearatom 150 mg i placebo. Nisu prijavljeni neželjeni efekti tokom primene magnezijuma (25).

Gök i saradnici (2022) su sproveli istraživanje kako bi uporedili opcije lečenja primarne dismenoreje korišćenjem 200 mg magnezijum citrata i kombinovanih oralnih kontraceptiva. U studiji je učestvovalo 344 ispitanica: 86 je koristilo magnezijum citrat, 86 je koristilo kombinovane oralne kontraceptive, dok su 172 ispitanice činile kontrolnu grupu. Vizuelna analogna skala je korišćena za merenje težine dismenoreje. Simptomi su ocenjivani pre tretmana i u trećem mesecu lečenja (posle tri menstrualna ciklusa). Rezultati su pokazali da su osobe sa primarnom dismenorejom imale značajno više menstrualnog krvarenja, niži nivo kalcijuma u serumu i niži serumski 25-hidroksivitamin D₃. Pacijenti koji su koristili kombinovane oralne kontraceptive su imali niže simptome dismenoreje na vizuelnoj analognoj skali i manju potrebu za analgeticima u poređenju sa pacijentima koji su koristili magnezijum citrat. Poređenjem pre tretmana, pacijenti koji su koristili magnezijum citrat su prijavili niže vrednosti na vizuelnoj analognoj skali nakon tretmana (26).

3.2.3. Gvožđe

Gvožđe prenosi kiseonik po celom telu. Za funkciju jajnika i materice je neophodan adekvatan transport kiseonika. Gvožđe je mineral koji je neophodan za rad enzima koji utiču na sintezu i regulaciju hormona. Pokazana je uska povezanost između metabolizma estrogena i gvožđa. Gvožđe je neophodno za enzime prolil hidroksilazu i lizil hidroksilazu koji su uključeni u sintezu kolagena. Deficit gvožđa može dovesti do poremećaja menstrualnog ciklusa. Posledično dolazi do hormonske neravnoteže i može uticati na plodnost (22). Obilno menstrualno krvarenje ima negativan uticaj na biopsihosocijalno funkcionisanje i smanjuje kvalitet života (27).

Cilj studije sprovedene od strane MokhtarKalimi i saradnika (2024) je bio da se utvrdi efekat suplementacije gvožđa na menstrualni volumen krvi i nivo hemoglobina tokom menstrualnog krvarenja. Ispitanice (n=160) su raspoređene u dve grupe: prva grupa je pila tablete gvožđa sulfata (50 mg elementarnog gvožđa) u prva četiri dana krvarenja tokom tri uzastopna menstrualna ciklusa, dok je kontrolna grupa uzimala placebo. Meren je nivo hemoglobina pre i posle intervencije. Nije

bilo značajne razlike u nivou hemoglobina između dve ispitivane grupe nakon izvršene intervencije (Tabela 4) (28).

Tabela 4. Poređenje nivoa hemoglobina pre i posle intervencije među ispitivanim grupama (28)

Hemoglobin	Srednja vrednost u kontrolnoj grupi	Srednja vrednost u grupi intervencije	P-vrednost
Hemoglobin pre intervencije	13,05 ± 0,89	13,67 ± 0,94	0,670
Hemoglobin posle intervencije	13,26 ± 0,93	13,72 ± 1,53	0,681

Poređenjem menstrualnog krvarenja, nije bilo značajne razlike između dve studijske grupe nakon sprovođenja svake intervencije. U intragrupnom i međugrupnom poređenju, količina menstrualnog krvarenja tokom četiri menstrualna ciklusa nije pokazala značajnu razliku (Tabela 5) (28).

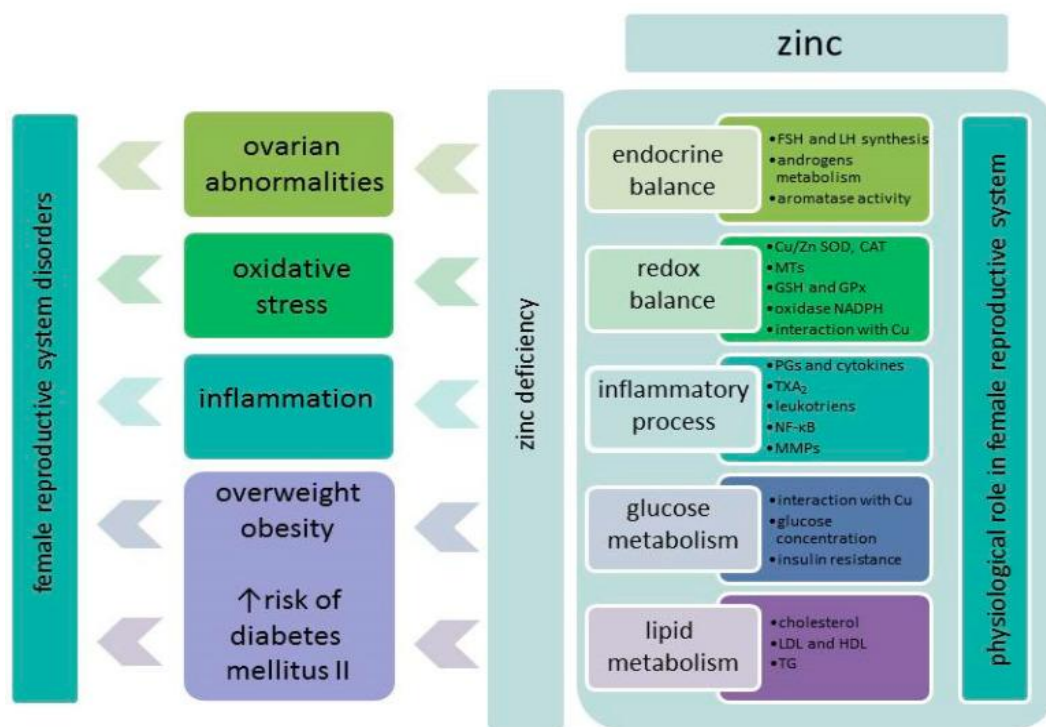
Tabela 5. Unutargrupna i međugrupna poređenja menstrualnog krvarenja u dve ispitivane grupe pre i posle svake intervencije (28)

Grupa	Srednja vrednost u kontrolnoj grupi	Srednja vrednost u grupi intervencije	Poređenje količine menstrualnog krvarenja nakon svake intervencije (P)
Prvi ciklus (pre intervencije)	69,72 ± 44,84	78,30 ± 51,18	0,307
Drugi ciklus (nakon intervencije)	71,00 ± 53,43	76,97 ± 52,69	0,515
Treći ciklus (nakon intervencije)	69,69 ± 49,35	79,27 ± 57,33	0,305
Četvrti ciklus (nakon intervencije)	64,25 ± 50,81	69,90 ± 52,08	0,527
Unutargrupno poređenje	0,382	0,574	

Rezultati studije su pokazali da uzimanje tableta gvožđa tokom menstrualnog krvarenja nije dovelo do pojačanog menstrualnog krvarenja. Pre i posle tretmana nije bilo značajne razlike između nivoa hemoglobina u dve ispitivane grupe (28).

3.2.4. Cink

Cink ima višestruku ulogu u organizmu: učestvuje u sintezi testosterona, metabolizmu insulina, estrogena i progesterona. Stupanjem u interakciju sa steroidnim hormonima, cink omogućava pravilno funkcionisanje estrogenskih receptora koji igraju centralnu ulogu u menstrualnom ciklusu. Takođe utiče na razvoj folikula, ovulaciju i plodnost. Najniži nivoi cinka su prisutni u vreme menstrualnog ciklusa, dok su najviši nivoi cinka prisutni tokom ovulacije. Nedostatak cinka može dovesti do izmenjene sinteze ili lučenja LH i FSH, nepravilnog razvoja jajnika, poremećaja menstrualnog ciklusa itd. Nivoi cinka su sniženi kod žena sa PCOS. Cink je kofaktor za nekoliko enzima koji su uključeni u metabolizam ugljenih hidrata i može povećati osetljivost na insulin (22). Cink utiče na diferencijaciju i razmnožavanje ćelija reproduktivnog sistema. Neophodan je za ovulaciju, oplodnju, normalnu trudnoću, razvoj fetusa i porođaj (Slika 11) (29).



Slika 11. Učešće cinka u ženskom reproduktivnom sistemu (29)

Kod primarne dismenoreje su prisutni povišeni nivoi prostaglandina i leukotriena u tkivu materice i menstrualnoj krvi. Ovi medijatori izazivaju snažne kontrakcije materice, što posledično dovodi do privremenog smanjenja ili zaustavljanja dotoka krvi u matericu, nedostatka kiseonika, grčeva mišića i bola. Prisustvo slobodnih radikala dovodi do oštećenja tkiva i pogoršavanja bola. Cink poseduje antiinflamatornu aktivnost i smanjuje sintezu prostaglandina. Na ovaj način se poboljšava mikrocirkulacija u endometrijumu, ublažava ishemija tkiva i smanjuje oslobađanje slobodnih

radikala. Mehanizam antioksidativne aktivnosti se zasniva na potencijalnom povećanju superoksid dismutaze (SOD). Prisustvo bakar-cink SOD u tkivu materice može dodatno ublažiti grčeve i bol (30).

Hsu i saradnici (2024) su sprovedli meta-analizu kako bi procenili efikasnost i bezbednost suplementacije cinkom u smanjenju jačine bola kod žena sa primarnom dismenorejom. Takođe je ispitivan uticaj doziranja i trajanja lečenja. Rezultati su pokazali da je dodatak cinka (7 mg/dan) značajno smanjio jačinu bola u poređenju sa placebom. Duže trajanje suplementacije (≥ 8 nedelja) je bilo povezano sa većim smanjenjem bola. Prijavljena je dobra podnošljivost cinka tokom ispitivanja. Zaključak studije je bio da se zbog lakoće upotrebe i povoljnog bezbednosnog profila cink može koristiti u lečenju primarne dismenoreje (30).

Siahbazi i saradnici (2017) su procenjivali efekat suplementacije cink sulfata na PMS i kvalitet života vezan za zdravlje. Ispitanice ($n = 142$) su podeljene u dve grupe: u prvoj grupi su koristile kapsule cink sulfata u dozi od 220 mg (50 mg elementarnog cinka), a u drugoj grupi su koristile placebo od 16. dana menstrualnog ciklusa do drugog dana sledećeg ciklusa. Rezultati su pokazali da se značajno smanjila prevalencija umerenog do teškog PMS-a tokom perioda istraživanja (9,5% u prvom, 6% u drugom i 2,6% u trećem mesecu studije). Sa druge strane, u kontrolnoj placebo grupi primećeno je smanjenje prevalencije samo u prvom mesecu studije (14,2% u prvom, 13,7% u drugom i 13,5% u trećem mesecu). Primena cinka je dovela do značajnih poboljšanja srednjih vrednosti kvaliteta života u fizičkim i mentalnim komponentama. Zaključak studije je bio da cink sulfat značajno utiče na poboljšanje simptoma PMS-a i zdravstvenog kvaliteta života (31).

Ahmadi i saradnici (2023) su sprovedli studiju kako bi procenili efekte suplementacije cinkom u poređenju sa placebom na poboljšanje predmenstrualnih simptoma kod studentkinja. Tokom 24 nedelja, prva grupa ispitanica ($n = 33$) je primala 220 mg elementarnog cinka, dok je druga grupa ($n = 36$) primala placebo. Poređenjem rezultata u placebo grupi, suplementacija cinkom je smanjila fizičke i psihološke simptomi PMS-a poput glavobolje, bolova u mišićima, povećanja telesne težine, nadutosti, depresivnog raspoloženja, besa, anksioznosti, prejedanja i osetljivosti grudi. Ispitanici koji su koristili cink su nakon intervencije značajno povećali druženje sa prijateljima, kolegama i saradnicima. Zaključak studije je bio da je cink jednostavan i jeftin tretman koji ima značajnu ulogu u poboljšanju simptoma PMS-a i kvaliteta života (32).

3.3. Vitamini

Rezultati kliničkih studija su pokazali da postoji korelacija između smanjenih nivoa mikronutrijenata i primarne dismenoreje. Nedostatak mikronutrijenata dovodi do promena u hormonskom statusu i menstrualnom ciklusu. U lutealnoj fazi menstrualnog ciklusa su smanjeni nivoi vitamina D. Vitamin A, D i E poseduje antiinflamatorne mehanizme i utiču na oksidativni stres. Iz ovog razloga je neophodna suplementacija ovim vitaminima kako bi se smanjili nivoi prostaglandina, inflamatornih citokina i modulirala upala (33). Takođe je pokazano da su viši nivoi serumskih koncentracija folata u direktnoj korelaciji sa višim progesteronom u lutealnoj fazi. Suplementacija folnom kiselinom smanjuje rizik od sporadične anovulacije. Vitamini B₂, B₆ i B₁₂, kao enzimski kofaktori, imaju ulogu u metabolizmu polnih steroidnih hormona (34).

3.3.1. Vitamin A

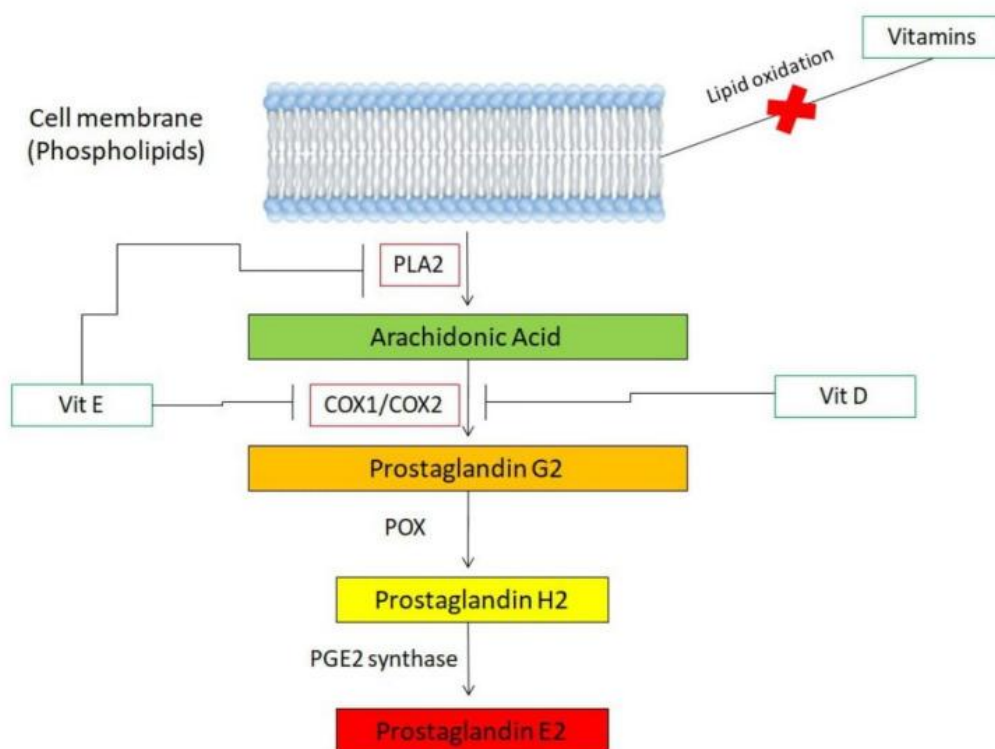
Ljudi ne mogu da sintetišu retinalnu, retinoičnu kiselinu i retinol, pa je neophodno unositi vitamin A kroz hranu. Karotenoidi i apokarotenoidi deluju kao antioksidansi i prisutni su u algama, gljivama i biljkama. U prirodi se nalazi preko 750 karotenoida, a u ljudskoj ishrani je prisutno oko 50. Karotenoidi provitamina A (α -karoten, β -karoten, β -kriptoksantin) se u ljudskom organizmu mogu pretvoriti u retinol (vitamin A) (35). Karotenoidi doprinose antioksidativnoj odbrani i smanjuju upalne procese. Vitamin A igra važnu ulogu u metabolizmu makromolekula, funkciji mozga, pravilnom vidu i reprodukciji (36).

Sen i saradnici (2024) su sproveli studiju kako bi ispitali uticaj biljne hrane bogate vitaminom A na PMS, dismenoreji i nepravilan menstrualni ciklus među studentkinjama u Bangladešu. Rezultati upitnika su pokazali da je dismenoreja bila prisutna kod 68,3% studentkinja, PMS kod 33,8% studentkinja, dok je nepravilan menstrualni ciklus imalo 24,3% studentkinja. Rezultati su pokazali da je unos biljne hrane bogate vitaminom A smanjio rizik od blagog, umerenog i teškog dismenorealnog bola, PMS-a i nepravilnog menstrualnog ciklusa (37).

3.3.2. Vitamin D

Dva najznačajnija oblika vitamina D su vitamin D₂ (ergokalciferol) i vitamin D₃ (holekalciferol). Adekvatni nivoi vitamina D su povezani sa smanjenim rizikom od reproduktivnih poremećaja (endometrioza, PCOS), poboljšanom plodnošću i zdravijom trudnoćom. Vitamin D učestvuje u sintezi polnih hormona. Rezultati sprovedenih studija su pokazali da je vitamin D ključan u regulisanju menstrualnog ciklusa, kao i da adekvatan nivo vitamina D može pomoći u održavanju normalne ovulacije i redovnosti menstruacije. Vitamin D utiče na oslobađanje GnRH i adekvatnu proizvodnju progesterona. Nedostatak vitamina D je povezan sa povećanom rezistencijom na insulin, što posledično utiče na hormonski status i funkciju jajnika (38).

Receptori vitamina D su prisutni u tkivu jajnika i endometrijuma i u epitelnim ćelijama jajovoda i placenti. Pokazana je direktna korelacija između nedostatka vitamina D i prisustva teške do veoma teške dismenoreje. Vitamin D poseduje antiinflamatorna svojstva i reguliše nivoe prostaglandina. Enzim fosfolipaza A2 (engl. *phospholipase A2*, PLA2) oslobađa arahidonsku kiselinu iz ćelijske membrane koja se transformiše u prostaglandin E2 (PGE2). Biološki aktivni oblik vitamina D potiskuje ekspresiju ciklooksigenaze 2 (COX-2) i arahidonska kiselina ne može da se transformiše u PGE2. Smanjena proizvodnja PGE2 u endometrijumu utiče na homeostazu kalcijuma (Slika 12) (39).



Slika 12. Uticaj vitamina D na dismenoreju (39)

Bahrami i saradnici (2018) su ispitivali efekte dodatka vitamina D na PMS i dismenoreju kod adolescenata. Studija je trajala 9 nedelja i obuhvatila je 897 adolescentkinja su koristile suplemente sa visokim dozama vitamina D (50.000 IU/nedeljno holekalciferola). Nakon suplementacije, prevalencija PMS-a je bila smanjena sa 14,9% na 4,8%, prevalencija prisutnosti dismenoreje je bila smanjena sa 35,9% na 32,4%, dok je kod ispitanica koje su imale i PMS i dismenoreju zabeležena promena sa 32,7% na 25,7%. Rezultati su takođe pokazali smanjenje incidencije jačine bola kod dismenoreje, bola u leđima i sklonost ka lakom plakanju. Zaključak studije je bio da suplementacija visokim dozama vitamina D ima pozitivno delovanje na psihičke i fizičke simptome, kao i da može smanjiti prevalenciju PMS-a i dismenoreje (40).

Amzajerdi i saradnici (2023) su sproveli dvostruko, slepo, randomizovano, placebo kontrolisano ispitivanje kako bi ispitali efekat vitamina D na težinu dismenoreje i menstrualnog gubitka krvi. Studija je uključivala 84 studentkinje koje su podeljene u eksperimentalnu (n=42) i kontrolnu (n=42) grupu. Eksperimentalna grupa je pet dana pre navodnog početka sledećeg menstrualnog ciklusa primala 300.000 IU vitamina D (50.000 IU, dve tablete svakih 8 h), dok je kontrolna grupa primala placebo. Jedan ciklus pre i tokom dva uzastopna ciklusa su procenjeni efekti dodatka na težinu dismenoreje i menstrualnog gubitka krvi. Rezultati su pokazali da je primena visokih doza vitamina D smanjila težinu primarne dismenoreje, ali nije imala značajan uticaj na menstrualni gubitak krvi. U eksperimentalnoj grupi je smanjenja upotreba NSAIL lekova u poređenju sa placebo grupom. Nisu zabeleženi neželjeni efekti suplementacije vitamina D tokom trajanja ispitivanja (41).

3.3.3. Vitamini B grupe

Vitamini B grupe su rastvorljivi u vodi. Biotin (vitamin H, vitamin B₇) je vitamin B kompleksa. Predstavlja esencijalni koenzim za 5 karboksilaza (3-metilkrotonil-koenzim A karboksilaza, koenzim za acetil-CoA karboksilaza 1 i 2, piruvat karboksilaza i propionil-CoA karboksilaza) koje učestvuju u glukoneogenezi, metabolizmu aminokiselina i sintezi masnih kiselina (42). Folna kiselina (vitamin B₉), kroz metabolizam homocisteina, igra ključnu ulogu u ovulatornoj funkciji. Suplementacija folnom kiselinom poboljšava hormonsku ravnotežu i funkciju menstrualnog ciklusa (43). Piridoksin (vitamin B₆) ima ulogu u stimulaciji ćelijskih membrana u prenošenju magnezijuma i povećanju intracelularnog magnezijuma. Pokazano je da smanjuje nivo prostaglandina i bola, pa se može koristiti kod primarne dismenoreje (44). Riboflavin (vitamin B₂) služi kao prekursor

koenzima flavin mononukleotida (engl. *flavin mononucleotide*, FMN) i flavin adenin dinukleotida (engl. *flavin adenine dinucleotide*, FAD). Ovi koenzimi su uključeni u ključne enzimske reakcije u biosintezi, energetsom metabolizmu, detoksikaciji i putevima hvatanja elektrona. Nedostatak riboflavina je povezan sa hormonskim fluktuacijama tokom menstrualnog ciklusa (45).

3.4. Lekovite biljke

Fitoestrogeni predstavljaju jedinjenja koja su važni regulatori hormona i koja se koriste u folikularnoj fazi. Simptomi i znaci koji su prisutni kod povišenih nivoa estrogena su neraspoloženje, osetljivost dojki i zadržavanje vode. Fitoestrogeni deluju kao slabi agonisti receptora estrogena- β (engl. estrogen receptor–beta, ER β). Biljke koje se koriste u folikularnoj fazi su: komorač (*Foeniculum vulgare* Mill, Apiaceae), sladić (*Glycyrrhiza glabra* L., Fabaceae), hmelj (*Humulus lupulus* L., Cannabaceae), anis (*Pimpinella anisum* L., Apiaceae), šipak (*Rosa canina* L., Rosaceae), crvena detelina (*Trifolium pratense* L., Fabaceae), bela detelina (*Trifolium repens* L., Fabaceae), azijski ženšen (*Panax ginseng* L., Araliaceae) i američki ženšen (*Panax quinquefolium* L., Araliaceae) (46).

Biljke koje se koriste tokom menstrualnog ciklusa mogu biti adstrigenti (za menoragiju), emenagozi (za oligo- ili amenoreju), stiptici (za menoragiju) i spazmolitici (za dismenoreju). Biljke koje imaju adstrigentno delovanje su: virak (*Alchemilla vulgaris* L., Rosaceae), bela mrtva kopriva (*Lamium album* L., Lamiaceae), beli trilijum (*Trillium grandiflorum* (Michx.) Salisb., Melanthiaceae), pacifički trilijum (*Trillium ovatum* Pursh, Melanthiaceae) i malina (*Rubus idaeus* L., Rosaceae). Kao emenagozi se koriste: divlji pelin (*Artemisia vulgaris* L., Asteraceae), barska nana (*Mentha pulegium* L., Lamiaceae), drvenasti božur (*Paeonia sulffructicosa*, Paeoniaceae), ruta (*Ruta graveolens* L., Rutaceae) i žalfija (*Salvia officinalis* L., Lamiaceae). Rusomača (*Capsella bursa-pastoris* L., Brassicaceae) i kineski ženšen (*Panax notoginseng* (Burkill) F.H.Chen, Araliaceae) spadaju u stiptike, dok u spazmolitike spadaju divlji jam (*Dioscorea villosa* L., Dioscoreaceae), zeljasti božur (*Paeonia lactiflora* Pall., Paeoniaceae) i snežna lopta (*Viburnum opulus*, Adoxaceae) (46).

Kao uterotonici se mogu koristiti bela zvezdasta trava (*Aletris farinosa* L., Nartheciaceae), plavi kohoš (*Caulophyllum thalictroides* (L.) Michx., Berberidaceae) i lažni jednorog (*Chamaelirium*

luteum (L.) Gray, Melanthiaceae). Biljke koje deluju kao regulatori hipotalamus-hipofiza-hormoni su crni kohoš (*Actaea racemosa* L., Ranunculaceae), zeljasti božur (*Paeonia lactiflora* Pall., Paeoniaceae) i konopljika (*Vitex agnus-castus* L., Lamiaceae) (46).

3.5. Zdravstvene izjave

Zdravstvena izjava je bilo koja izjava kojom se izjavljuje, ukazuje ili sugerise da postoji veza između kategorije hrane, određene hrane ili jednog od njenih sastojaka i zdravlja. Koriste se samo ako su u skladu sa opštim principima za sve izjave i posebnim zahtevima propisanim za zdravstvene izjave i ukoliko se nalaze na Listi odobrenih zdravstvenih izjava. Listi odobrenih zdravstvenih izjava navedeni su: vrsta zdravstvene izjave, hrana ili sastojak hrane, odobrena zdravstvena izjava, uslovi za korišćenje zdravstvene izjave, upozorenja vezana za zdravstvenu izjavu i referenca koja upućuje na mišljenja data u *EFSA* žurnalu (engl. *EFSA Journal*) (47).

Po Listi odobrenih zdravstvenih izjava:

- kalcijum doprinosi normalnoj neurotransmisiji i funkciji mišića,
- biotin doprinosi normalnoj psihološkoj funkciji i održavanju normalne sluzokože,
- folat doprinosi normalnoj psihološkoj funkciji, smanjenju umora i iscrpljenosti,
- gvožđe doprinosi smanjenju umora i iscrpljenosti,
- magnezijum doprinosi normalnoj psihološkoj funkciji, smanjenju umora i iscrpljenosti, normalnoj funkciji mišića i normalnom funkcionisanju nervnog sistema,
- niacin doprinosi normalnoj psihološkoj funkciji, održavanju normalne sluzokože i smanjenju umora i iscrpljenosti,
- pantotenska kiselina doprinosi smanjenju umora i iscrpljenosti,
- riboflavin doprinosi normalnom metabolizmu gvožđa, održavanju normalne kože i smanjenju umora i iscrpljenosti,
- vitamin A doprinosi normalnom metabolizmu gvožđa i održavanju normalne sluzokože,
- vitamin B₁₂ doprinosi smanjenju umora i iscrpljenosti,
- vitamin B₆ doprinosi normalnoj psihološkoj funkciji, regulaciji hormonske aktivnosti i smanjenju umora i iscrpljenosti,
- vitamin D doprinosi održavanju normalne funkcije mišića i
- cink doprinosi normalnoj plodnosti i reprodukciji (47).

4. ZAKLJUČAK

Jedan od glavnih globalnih ciljeva je dobrobit žena. Prisustvo neke bolesti značajno utiče na društveni i ekonomski razvoj i kvalitet života. Neki simptomi ili znakovi koji su uključeni u poremećaj menstrualnog ciklusa su odsustvo menstruacije, obilno krvarenje ili bol tokom menstruacije. Nastali procesi se mogu javiti posle gubitka telesne težine, prekomernog vežbanja, stresa, fizioloških stanja (trudnoća itd.) ili jatrogenih faktora. U menstrualne poremećaje spadaju: amenoreja (primarna i sekundarna), abnormalno krvarenje iz materice (oligomenoreja, polimenoreja, hipermenoreja, hipomenoreja, metroragija, menometaroparagija, perimenoreja, perimenoreja i sekundarna dismenoreja) i predmenstrualni sindrom.

Mediterranska ishrana se karakteriše velikom potrošnjom voća, vrha, žitarica, mahunarki, umerenom konzumacijom belog mesa, ribom i alkoholom i malom potrošnjom šećera i crvenog i prerađenog mesa. Takođe se karakteriše niskom potrošnjom zasićenih masti i upotreba maslinovog ulja kao glavnog izvora masti. Ishrana tokom predmenstrualnog ciklusa mora biti uravnotežena kako bi se obezbedile esencijalne hranljive materije. Višestruke povoljne efekte imaju unos cink, kalcijum, vitamin D, magnezijum, vitamin B grupe (B₁, B₂, B₃, B₆, B₉ i B₁₂).

Fitoestrogeni predstavljaju jedinjenja koja su važni regulatori hormona i koja se koriste u folikularnoj fazi. Biljke koje se koriste u folikularnoj fazi su: komorač, sladić, hmelj, anis, šipak, crvena detelina, bela detelina, azijski ženšen i američki ženšen. Biljke koje imaju adstrigentno delovanje su: virak, bela mrtva kopriva, beli trilijum, pacifički trilijum i malina. Kao emenagozi se koriste: divlji pelin, barska nana, drvenasti božur, ruta i žalfija. Rusomača i kineski ženšen spadaju u stiptike, dok u spazmolitike spadaju divlji jam, zeljasti božur i snežna lopta. Kao uterotonici se mogu koristiti bela zvezdasta trava, plavi kohoš i lažni jednorog. Biljke koje deluju kao regulatori hipotalamus-hipofiza-hormoni su crni kohoš, zeljasti božur i konopljika.

LITERATURA

1. Gholiof M, Adamson-De Luca E, Wessels JM. The female reproductive tract microbiotas, inflammation, and gynecological conditions. *Front Reprod Health*. 2022 Aug 9;4:963752.
2. Attia GM, Alharbi OA, Aljohani RM. The Impact of Irregular Menstruation on Health: A Review of the Literature. *Cureus*. 2023;15(11):e49146.
3. Arenas-Pareja MdlÁ, López-Sierra P, Ibáñez SJ, García-Rubio J. Influence of Menstrual Cycle on Internal and External Load in Professional Women Basketball Players. *Healthcare*. 2023;11(6):822.
4. Carmichael MA, Thomson RL, Moran LJ, Wycherley TP. The Impact of Menstrual Cycle Phase on Athletes' Performance: A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(4):1667.
5. Podfigurna A, Meczekalski B. Functional Hypothalamic Amenorrhea: A Stress-Based Disease. *Endocrines*. 2021;2(3):203-211.
6. Riaz Y, Parekh U. Oligomenorrhea. 2023 Jul 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan—. PMID: 32809410.
7. Nailius MSY, Pote M. Analysis of Factors Influencing the Incidence of Polymenorrhea. *Open Access Heal Sci J*. 2023;4(2):59-63.
8. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/polymenorrhea#diagnosis>
9. Topalović Z. Značajke i nepravilnosti menstruacijskog ciklusa. *MEDICUS*. 2010;19(1):19-25.
10. Kumari M, Bansal J, Khathuria D, Joshi K. Ayurvedic Treatment Regime of Hypomenorrhea w.s.r. to Alpartava : A Case Study. *International Research Journal of Ayurveda & Yoga*. 2022;5(11):42-45.
11. Walker MH, Coffey W, Borger J. Menorrhagia. 2023 Aug 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan—. PMID: 30725595.
12. Nagy H, Carlson K, Khan MAB. Dysmenorrhea. 2023 Nov 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan—. PMID: 32809669.
13. Dawood Y. Glob. libr. women's med. (ISSN: 1756-2228) 2008;DOI 10.3843/GLOWM.10009.
14. Güzeldere HKB, Efendioğlu EH, Mutlu S, Esen HN, Karaca GN, Çağırdar B. The relationship between dietary habits and menstruation problems in women: a cross-sectional study. *BMC Womens Health*. 2024;24(1):397.
15. Oboza P, Ogarek N, Wójtowicz M, Rhaiem TB, Olszanecka-Glinianowicz M, Kocelak P. Relationships between Premenstrual Syndrome (PMS) and Diet Composition, Dietary Patterns and Eating Behaviors. *Nutrients*. 2024;16(12):1911.

16. Ingrassia M, Altamore L, Columba P, Raffermati S, Lo Grasso G, Bacarella S, et al. Mediterranean Diet, Sustainability, and Tourism - A Study of the Market's Demand and Knowledge. *Foods*. 2023;12(13):2463.
17. Sikalidis AK, Kelleher AH, Kristo AS. Mediterranean Diet. *Encyclopedia*. 2021;1(2):371-387.
18. Mei S, Ding J, Wang K, Ni Z, Yu J. Mediterranean Diet Combined With a Low-Carbohydrate Dietary Pattern in the Treatment of Overweight Polycystic Ovary Syndrome Patients. *Front Nutr*. 2022;9:876620.
19. Onieva-Zafra MD, Fernández-Martínez E, Abreu-Sánchez A, Iglesias-López MT, García-Padilla FM, Pedregal-González M, et al. Relationship between Diet, Menstrual Pain and other Menstrual Characteristics among Spanish Students. *Nutrients*. 2020;12(6):1759.
20. Zeru AB, Muluneh MA. Thyme Tea and Primary Dysmenorrhea Among Young Female Students. *Adolesc Health Med Ther*. 2020;11:147-155.
21. Kwon YJ, Sung DI, Lee JW. Association among Premenstrual Syndrome, Dietary Patterns, and Adherence to Mediterranean Diet. *Nutrients*. 2022;14(12):2460.
22. Kapper C, Oppelt P, Ganhör C, Gyunesh AA, Arbeithuber B, Stelzl P, et al. Minerals and the Menstrual Cycle: Impacts on Ovulation and Endometrial Health. *Nutrients*. 2024;16(7):1008.
23. Shobeiri F, Araste FE, Ebrahimi R, Jenabi E, Nazari M. Effect of calcium on premenstrual syndrome: A double-blind randomized clinical trial. *Obstet Gynecol Sci*. 2017;60(1):100-105.
24. Hidayat M, Wardani K, Purba B, Apreza R. Blood calcium level and its correlation with calcium daily intake, calcium supplementation & clinical symptoms in women with premenstrual syndrome. *J Med Health*. 2017;1:583–94.
25. Yaralizadeh M, Nezamivand-Chegini S, Najar S, Namjoyan F, Abedi P. Effectiveness of Magnesium on Menstrual Symptoms Among Dysmenorrheal College Students: A Randomized Controlled Trial. *IJWHR*. 2024;12,(2):70–76.
26. Gök S, Gök B. Investigation of Laboratory and Clinical Features of Primary Dysmenorrhea: Comparison of Magnesium and Oral Contraceptives in Treatment. *Cureus*. 2022;14(11):e32028.
27. Mintz J, Mirza J, Young E, Bauckman K. Iron Therapeutics in Women's Health: Past, Present, and Future. *Pharmaceuticals*. 2020;13(12):449.
28. MokhtarKalimi E, Loripoor M, Rezaeian M, Gholamrezapour M. The effect of iron supplementation on menstrual bleeding volume and hemoglobin level during menstrual bleeding: A randomized clinical trial. *J Educ Health Promot*. 2024;13:19.
29. Nasiadek M, Stragierowicz J, Klimczak M, Kilanowicz A. The Role of Zinc in Selected Female Reproductive System Disorders. *Nutrients*. 2020;12(8):2464.

30. Hsu T-J, Hsieh R-H, Huang C-H, Chen C-S, Lin W-Y, Huang Y-C, et al. Efficacy of Zinc Supplementation in the Management of Primary Dysmenorrhea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2024;16(23):4116.
31. Siahbazi S, Behboudi-Gandevani S, Moghaddam-Banaem L, Montazeri A. Effect of zinc sulfate supplementation on premenstrual syndrome and health-related quality of life: Clinical randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(5):887-894.
32. Ahmadi M, Khansary S, Parsapour H, Alizamir A, Pirdehghan A. The Effect of Zinc Supplementation on the Improvement of Premenstrual Symptoms in Female University Students: a Randomized Clinical Trial Study. *Biol Trace Elem Res*. 2023;201(2):559-566.
33. Matsas A, Sachinidis A, Lamprinou M, Stamoula E, Christopoulos P. Vitamin Effects in Primary Dysmenorrhea. *Life*. 2023;13(6):1308.
34. Kim K, Mills JL, Michels KA, Chaljub EN, Wactawski-Wende J, Plowden TC, et al. Dietary Intakes of Vitamin B-2 (Riboflavin), Vitamin B-6, and Vitamin B-12 and Ovarian Cycle Function among Premenopausal Women. *J Acad Nutr Diet*. 2020;120(5):885-892.
35. Harrison EH. Carotenoids, β -Apocarotenoids, and Retinoids: The Long and the Short of It. *Nutrients*. 2022;14(7):1411.
36. Kerzner S, Zeitoun T, Jarosz A, Garcia-Bailo B, El-Sohemy A. Plasma Carotenoids and Premenstrual Symptoms in a Multi-Ethnic Population of Young Women. *Nutrients*. 2021;13(11):3870.
37. Sen LC, Jahan I, Salekin N, Shourove JH, Rahman M, Uddin MJ, et al. Food craving, vitamin A, and menstrual disorders: A comprehensive study on university female students. *PLoS One*. 2024;19(9):e0310995.
38. Dragomir RE, Toader OD, Gheoca Mutu DE, Stănculescu RV. The Key Role of Vitamin D in Female Reproductive Health: A Narrative Review. *Cureus*. 2024;16(7):e65560.
39. Matsas A, Sachinidis A, Lamprinou M, Stamoula E, Christopoulos P. Vitamin Effects in Primary Dysmenorrhea. *Life (Basel)*. 2023;13(6):1308.
40. Bahrami A, Avan A, Sadeghnia HR, Esmaeili H, Tayefi M, Ghasemi F, et al. High dose vitamin D supplementation can improve menstrual problems, dysmenorrhea, and premenstrual syndrome in adolescents. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(8):659-663.
41. Amzajerdi A, Keshavarz M, Ghorbali E, Pezaro S, Sarvi F. The effect of vitamin D on the severity of dysmenorrhea and menstrual blood loss: a randomized clinical trial. *BMC Womens Health*. 2023;23(1):138.
42. Saleem F, Soos MP. Biotin Deficiency. 2023 Feb 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–.

43. Cueto HT, Riis AH, Hatch EE, Wise LA, Rothman KJ, Sørensen HT, Mikkelsen EM. Folic acid supplement use and menstrual cycle characteristics: a cross-sectional study of Danish pregnancy planners. *Ann Epidemiol*. 2015;25(10):723-9.e1.
44. Randabunga EJ, Lukas E, Tumedia JL, Chalid MT. Effect of Pyridoxine on Prostaglandin Plasma Level for Primary Dysmenorrheal Treatment. *Indones J Obstet Gynecol*. 2018;6(4):239-242.
45. Dricot CEMK, Erreygers I, Cauwenberghs E, De Paz J, Spacova I, Verhoeven V, et al. Riboflavin for women's health and emerging microbiome strategies. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2024;10(1):107.
46. Yarnell E, Abascal K. Multiphasic Herbal Prescribing for Menstruating Women. *Alternative and Complementary Therapies*. 2009;15(3):126-134.
47. <https://www.tehnologijahrane.com/wp-content/uploads/2018/07/Prilog-2-%E2%80%93-Lista-odobrenih-zdravstvenih-isprava.pdf>

Fakultet medicinskih nauka u Kragujevcu

Pregledavši završni master rad kandidata Teodore Antić pod nazivom „Isхранa i suplementacija kod poremećaja menstrualnog ciklusa“ smatram da isti može da uđe u dalju procedure.

U Kragujevcu

Mentor

04.06.2025.

prof dr Nela Đonović

Izjava kandidata

Pod punom moralnom, materijalnom i krivičnom odgovornošću izjavljujem da su podaci izneti u Obrazloženju teme master rada pod nazivom: „ Ishrana i suplementacija kod poremećaja menstrualnog ciklusa “ moje autorsko delo, da sam bez ograničenja nosilac autorskih prava nad njima (u skladu sa Zakonom o. autorskim i srodnim pravima „Sl.glasnik RS“, br. 104/2009, 99/2011, 119/2019, 20/2016-odluka US) i da se njihovim korišćenjem ne vređaju prava trećih lica.

U Kragujevcu

Kandidat
Teodora Antić
Br. dosijea