

Migrena i prehrana žene kroz životnu dob

Majić, Paula

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:159:520040>

Rights / Prava: [Attribution-NoDerivatives 4.0 International](#)/[Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-20**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



**Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Sveučilišni prijediplomski studij Nutricionizam**

Paula Majić
0058220287

**MIGRENA I PREHRANA ŽENE KROZ ŽIVOTNU DOB
ZAVRŠNI RAD**

Predmet: Analitika hrane

Mentor: izv. prof. dr. sc. Marina Krpan

Zagreb, 2024.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Sveučilišni prijediplomski studij Nutricionizam

Zavod za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda
Laboratorij za kontrolu kvalitete u prehrambenoj industriji

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti
Znanstveno polje: Nutricionizam

Migrena i prehrana žene kroz životnu dob

Paula Majić, 0058220287

Sažetak: Migrena je neurološka bolest i jedna od najčešćih vrsta glavobolje koji utječe na privatni, društveni i poslovni život oboljelih. S obzirom da je češća kod žena nego kod muškaraca, pregledom znanstvenih istraživanja tražio se odgovor na pitanje zašto je to tako, što sve utječe na pojavnost migrene i kako se prehranom može utjecati na smanjenje učestalosti pojave migrene. Zanimljivo je da razlika u prevalenciji kod spolova raste baš onda kada žena postaje reproduktivno sposobna. Fiziologija žene zapravo je temelj za razumijevanje pojave i učestalosti migrenskih glavobolja. Razine hormona mijenjaju se ovisno u kojoj se životnoj fazi žena nalazi. U skladu s tim, mijenja se učestalost migrene. Smatra se da određene nutritivne komponente mogu utjecati na trajanje napadaja migrene i povećati težinu boli, dok s druge strane kvalitetna prehrana može pomoći kod ublažavanja simptoma. Cilj ovog rada bio je prikazati sve faze života žene, njezine hormonalne promjene, kako to utječe na pojavu migrene, te naglasiti važnost pravilne prehrane u liječenju migrene kod žena.

Ključne riječi: migrena, žena, hormoni, prehrana

Rad sadrži: 24 stranice, 1 slika, 1 tablica, 38 literaturnih navoda

Jezik izvornika: hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Prehrambeno-biotehnološkoga fakulteta, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: izv. prof. dr. sc. Marina Krpan

Datum obrane: 16. srpnja 2024.

BASIC DOCUMENTATION CARD

Undergraduate thesis

University of Zagreb
Faculty of Food Technology and Biotechnology
University undergraduate study Nutrition

Department of Food Quality Control
Laboratory for Food Quality Control

Scientific area: Biotechnical Sciences
Scientific field: Nutrition

Migraine and nutrition of woman through life

Paula Majić, 0058220287

Abstract: Migraine is a neurological disease and one of the most common types of headache affecting the personal, social and business life of patients. Since it is more common in women than in men, a review of scientific research searched for an answer to the question of why this is the case, what affects the occurrence of migraine and how diet can reduce migraine incidence. It is interesting that the gender prevalence difference increases just when a woman becomes reproductively capable. Physiology of a woman is actually the basis for understanding the occurrence and frequency of migraine headaches. Hormone levels vary depending on the stage of woman's life. Accordingly, the frequency of migraine occurrence changes. Certain nutritional components are thought to affect the duration of migraine attacks and increase the severity of pain, while on the other hand a quality diet can help relieve symptoms. The aim of this paper was to present all stages of a woman's life, her hormonal changes, how this affects migraine occurrence, and to emphasize the importance of proper nutrition in the treatment of migraine in women.

Keywords: migraine, woman, hormones, nutrition

Thesis contains: 24 pages, 1 figure, 1 table, 38 references

Original in: Croatian

Thesis is deposited in printed and electronic form in the Library of the University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: Marina Krpan PhD, Associate Professor

Thesis defended: July 16, 2024

Sadržaj

1. UVOD.....	1
2. TEORIJSKI DIO	2
2.1. MIGRENA	2
2.1.1. VRSTE MIGRENE	2
2.1.2. PATOFIZIOLOGIJA MIGRENE	3
2.1.3. DIJAGNOZA I LIJEČENJE.....	4
2.1.4. OKIDAČI	6
2.2. FAZE RAZDOBLJA U ŽIVOTU ŽENE	7
2.2.1. MENARHA	7
2.2.2. MENSTRUACIJSKI CIKLUS	8
2.2.3. TRUDNOĆA, POROD, DOJENJE	9
2.2.4. MENOPAUZA.....	10
2.3. PREHRANA – I OKIDAČ I LIJEK.....	11
2.3.1. PROTUUPALNA PREHRANA	12
2.3.2. PREHRAMBENI OBRASCI U KONTROLI MIGRENE	13
2.3.2.1. DASH PREHRANA	14
2.3.2.2. MEDITERANSKA PREHRANA	14
2.3.2.3. KETOGENA PREHRANA	15
2.3.2.4. OSTALI PREHRAMBENI OBRASCI	15
2.4. DODATNA PODRŠKA ORGANIZMU	16
2.4.1. MAGNEZIJ.....	16

2.4.2. VITAMINI B SKUPINE	17
2.4.3. VITAMIN D	18
2.4.4. PROBIOTICI.....	18
3. ZAKLJUČCI	19
4. POPIS LITERATURE	21

1. UVOD

Migrena je jedan od vodećih problem društva u cjelini, uzimajući u obzir njezinu učestalost te činjenicu da znatan udio bolesnika s migrenom obično ne može normalno funkcionirati za vrijeme trajanja napadaja. Ovaj poremećaj čest je u općoj populaciji te se procjenjuje da 1,04 milijarde ljudi pati od nekog oblika migrenske glavobolje ili povezanih poremećaja (Mahović i sur., 2021). S obzirom da je prevalencija migrene tri puta veća kod žena nego kod muškaraca, cilj ovog rada bio je razjasniti zašto je to tako. Osim toga, dokazano je puno čimbenika koji utječu na pojavu migrene, a jedan od njih je prehrana. Istraživanja, iako ograničena, upućuju na to da prehrambene intervencije mogu ponuditi obećavajući pristup u liječenju migrene. Zbog moguće neučinkovitosti dugotrajne primjene lijekova, sve intenzivnije se traga za novim rješenjima u prevenciji i liječenju ove neurološke bolesti. Brojnim istraživanjima uočeno je kako određene promjene u prehrambenim navikama mogu utjecati na smanjenje simptoma i učestalosti napada migrene.

S obzirom na sve užurbaniji način života i svakodnevnicu koja se sastoji od sve više i više obaveza, žena koja je u isto vrijeme poduzetnica, supruga, majka, sestra, prijateljica još pri tome svemu treba preživjeti često teške i nepredvidive napade migrene. Gubitak sposobnosti komuniciranja, gledanja ili funkcioniranja na normalan način može učiniti ženu nesigurnom u njezine sposobnosti da se brine o sebi i drugima koji ponekad ovise o njoj, na primjer, djeca. Ispitivanjem žena o njihovim iskustvima življenja s migrenom pokazuju da život s migrenom znači živjeti u stalnoj neizvjesnosti i boriti se s održavanjem kontrole. Migrena ponekad pogađa bez ikakve najave, a može biti onesposobljavajuća do te mjere da oboljeli mora usporiti svoj život ili ga čak „staviti na čekanje“ (Šagovac, 2020).

Fiziologija žene je takva da se razine hormona konstantno mijenjaju ovisno o fazi njezina života. S obzirom da se migrenske glavobolje ponavljaju tijekom cijelog životnog ciklusa, važno je razumjeti i uzeti u obzir fazu života i hormonalnu funkciju, kao i prehranu koja može biti ključni dio upravljanja migrenom kod žena, čime se smanjuje broj napadaja i poboljšava kvaliteta života (Mannix i sur., 2002).

2. TEORIJSKI DIO

2.1. MIGRENA

Migrena je primarni poremećaj glavobolje, u većini slučajeva epizodan, koji obično traje 4-72 sata, praćen mučninom, povraćanjem i / ili fotofobijom i fonofobijom. Ponekad mu prethodi kratkotrajna aura jednostranih, reverzibilnih vizualnih, osjetilnih ili drugih simptoma (WHO, 2021). Zauzima drugo mjesto na ljestvici najčešćih neuroloških poremećaja u svijetu s ukupnom prevalencijom od 15-20 % (Liu i sur., 2023). Prevalencija je veća u pripadnica ženskog spola i iznosi 18,9 %, dok u muškoj populaciji iznosi 9,8 %. Migrena najčešće počinje u pubertetu, a ponajviše pogađa radno sposobno stanovništvo, odnosno dobnu skupinu između 25 i 55 godina, što se značajno odražava na produktivnost te populacijske skupine zbog nemogućnosti normalnog funkcioniranja tijekom napadaja. Prema globalnim uzrocima onesposobljenosti migrena opet zauzima drugo mjesto, odmah iza križbolje, a procjenjuje se da je u 2016. godini uzrokovala 45,1 milijun izgubljenih dana zbog nemogućnosti rada tijekom napadaja (Mahović i sur., 2021).

Na početak, učestalost, trajanje i ozbiljnost migrene mogu utjecati različiti predisponirajući čimbenici, uključujući način života, prehranu, hormone, okoliš i lijekove. Ključ prevencije migrene je određivanje pokretačkih čimbenika koji nisu jednaki za sve i mogu se razlikovati od osobe do osobe (Nazari i sur., 2010).

2.1.1. Vrste migrene

Klasifikacija migrene prema ICHD-3 (engl. *The International Classification of Headache Disorders*, 3. izdanje) Međunarodnog društva za glavobolje uključuje tri kliničke vrste migrene:

- 1) migrena bez aure
- 2) migrena s aurom
- 3) kronična migrena.

Zajednički naziv za migrenu bez aure i migrenu s aurom je epizodna migrena. Migrena bez aure definira se kao periodična glavobolja koja traje od 4 do 72 sata. Ova vrsta glavobolje obično je jednostrana, pulsirajuća, umjerenog do jakog intenziteta, pogoršava se tijekom svakodnevnih aktivnosti te je često praćena mučninom, fotofobijom i fonofobijom. Prije samog napadaja mogu se javiti prodromalni simptomi poput nemira, zijevanja, povećane žeđi ili gladi, letargije, znojenja, promjena raspoloženja te napetosti vratnih mišića. Prodromalni simptomi javljaju se kod 77 % bolesnika s migrenom i počinju nekoliko sati do dva dana prije glavobolje. Nakon napadaja mogu se pojaviti postdromalni simptomi koji mogu trajati do 48 sati, uključujući umor, poteškoće s koncentracijom, ukočenost vrata te druge karakteristične

simptome migrene kao što su mučnina, fotofobija i fonofobija (Mahović i sur., 2021). Za razliku od migrene bez aure, migrenu s aurom karakterizira pojava ponavljajućih napadaja koji uključuju jednostrane i potpuno reverzibilne simptome središnjeg živčanog sustava. Simptomi mogu biti vidni, osjetni ili druge prirode te traju od nekoliko minuta do sat vremena, najviše tri puta po 60 minuta ako se simptomi aure pojavljuju jedan za drugim (Mahović i sur., 2021). Najčešći simptomi aure obuhvaćaju vidne smetnje poput bljeskova svjetla, cik-cak linija ili privremenog gubitka vida. Također, može uključivati osjetne simptome npr. trnci ili utrnulost u rukama i licu, kao i poremećaj govora (AMF, 2023.) Poslije aure slijedi glavobolja i povezani simptomi migrene.

Kronična migrena definira se kao pojava glavobolje 15 ili više dana mjesečno tijekom više od 3 mjeseca. Glavobolje koje se javljaju u tom razdoblju ne moraju nužno imati karakteristike migrenske glavobolje, već mogu biti različitog tipa. Osobe s kroničnom migrenom često ne mogu jasno razlikovati pojedinačne napadaje migrene, zbog čega se ova forma razlikuje od epizodnih migrenskih glavobolja u klasifikaciji. Stalna prisutnost boli karakteristična za kroničnu migrenu može potaknuti često korištenje lijekova, što može otežati razlikovanje ove vrste migrene od glavobolje uzrokovane prekomjernom upotrebom lijekova. Dnevnik glavobolja od ključne je važnosti u dijagnosticiranju kronične migrene te se preporučuje vođenje najmanje mjesec dana radi precizne analize simptoma (Mahović i sur., 2021). Menstrualna migrena, koja je naravno karakteristična samo za žene, može biti i s aurom i bez aure. Zbog nedostatka čvrstih dokaza spada pod specifične tipove migrena. Dijeli se na dva podtipa:

- 1) čista menstrualna migrena koja se javlja isključivo tijekom menstruacije, bez migrenskih napada u drugim fazama ciklusa
- 2) menstrualno povezana migrena koja se javlja pretežno tijekom menstruacije, ali se migrenski napadi mogu pojaviti i u drugim fazama menstrualnog ciklusa žene (IHS, 2018).

2.1.2. Patofiziologija migrene

Patogeneza migrene već je jako dugo predmet rasprave među znanstvenicima. Tijekom godina mijenjale su se različite teorije kao posljedica medicinskih istraživanja i unaprjeđenja znanstvenih tehnologija. U početku se migrena smatrala vaskularnim poremećajem, odnosno da je uzrokovana promjenama u krvnim žilama mozga, osobito suženjem i širenjem krvnih žila uzrokujući auru. Danas se migrena češće opisuje kao "neurovaskularni poremećaj". Neurovaskularna teorija mehanizma djelovanja migrene uključuje interakciju između krvnih žila i neurona. Aktivacija trigeminalnog živca uzrokuje oslobađanje neurotransmitera i neuropeptida poput CGRP (engl. *calcitonin gene-related peptide*, peptid povezan s

kalcitoninom), što dovodi do vazodilatacije i upale krvnih žila. Oslobođanjem upalnih tvari iz trigeminalnih neurona dolazi do dugotrajne aktivacije perifernih nociceptora, što se na kraju percipira kao bol. Neurogena inflamacija produljuje i pojačava migrensku glavobolju. Kao posljedica upale događa se i senzitivizacija. Senzitivizacija neurona i neuronskih vlakana označava porast njihove podražljivosti. Dolazi do snižavanja praga, a rasta magnituda podražljivosti i površina podražljivog područja zbog čega se i slabi podražaji na nekim atipičnim mjestima mogu percipirati kao bol (Biškup, 2016). Smatra se da ova sekvencijalna aktivacija objašnjava pulsirajuću prirodu boli kod migrene, štetnu osjetilnu preosjetljivost, povezane neurološke simptome, uključujući mučninu, povraćanje, promijenjeno hranjenje i san, kao i kognitivne poremećaje. Okidači migrene kao što su nedostatak sna i hrane te stres pod homeostatskom su kontrolom, vjerojatno putem hipotalamusa i struktura srednjeg mozga. U principu, čini se da se teorija bavi svakim simptomom ili okidačem migrene, a sve ostalo slijedi kao posljedica. Klinički, međutim, postoje mnoge nedoumice, no očekuje se da će u narednim desetljećima doći do još boljeg razumijevanja patofiziologije migrene (Goadsby, 2017).

2.1.3. Dijagnoza i liječenje

Unatoč činjenici da migrena zahvaća oko 15-20 % svjetske populacije, važno je naglasiti kako je broj dijagnosticiranih bolesnika često podcijenjen (Liu i sur., 2023). Razlozi tomu mogu biti doživljavanje migrene običnom glavoboljom, loše postavljena anamneza te druge dijagnostičke poteškoće (Mahović i sur., 2021). Dijagnoza migrene temelji se na kliničkoj povijesti, simptomima i isključivanju drugih uzroka glavobolje. Naime, ne postoji specifičan test za dijagnozu migrene. Liječnik opće prakse ima zadatak postaviti točnu dijagnozu koristeći se kriterijima prema Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja (ICHD-3) (tablica 1), a zatim uputiti pacijenta na daljnju neurološku obradu. Fizikalni i neurološki pregledi su obično uredni kod pacijenata s migrenom, no kako bi se isključili sekundarni uzroci migrene (trauma glave, sistemske bolesti) važno je pacijenta podvrgnuti i tim pretragama (Lučić, 2020). Također, ukoliko postoje atipični simptomi ili abnormalnosti na pregledu, poželjno je provesti i radiološke slikovne metode (MSCT, MR) (Biškup, 2016). „Test procjene invaliditeta uzrokovanog migrenom“ (engl. MIDAS – *Migraine Disability Assessment*) ili „Test utjecaja glavobolje“ (engl. HIT-6 – *Headache Impact Test*) upitnici su koji mogu pomoći u postavljanju dijagnoze kao i procjeni utjecaja migrene na pacijentov život (Kosinski i sur., 2003; Lipton i sur., 2001). Važno je naglasiti i vođenje dnevnika glavobolje koji su važan dio personaliziranog pristupa liječenju migrene, olakšavajući na taj način i pacijentima i liječnicima praćenje učestalosti napada i trajanje migrene, uočavanje potencijalnih okidača i simptoma koji prethode napadu, kao i lijekova koje je pacijent uzimao i koliko su oni zapravo djelotvorni (Pringsheim i sur., 2012).

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji migrene bez aure, migrene s aurom i kronične migrene (prema Biškup, 2016)

Migrena bez aure	Migrena s aurom	Kronična migrena
A. Barem 5 napadaja koji zadovoljavaju B do D	A. Barem dva napadaja koji zadovoljavaju B i C	A. Glavobolja koja se javlja 15 ili više dana u mjesecu dulje od 3 mjeseca i koja zadovoljava B i C
B. Napadaj glavobolje traje 4 – 72 sata (bez liječenja ili uz neuspješno liječenje)	B. Jedan ili više od sljedećih potpuno reverzibilnih simptoma aure: 1. vidni 2. senzorički 3. govorni/jezični 4. motorički 5. bulbarni 6. retinalni	B. Javlja se u bolesnika koji je imao barem 5 napadaja koji zadovoljavaju kriterije B-D za Migrenu bez aure ili kriterije B i C za Migrenu s aurom
C. Glavobolja ima barem dvije od navedenih karakteristika: 1. unilateralna lokalizacija 2. pulsirajući karakter 3. umjerenog do jakog intenziteta boli 4. pogoršavanje boli pri svakodnevnoj tjelesnoj aktivnosti (hod, penjanje uz stepenice)	C. Barem dvije od sljedećih karakteristika: 1. barem jedan simptom aure se širi postupno tijekom 5 minuta, i/ili dva ili više simptoma se jave nakon 2. svaki simptom aure traje 5 do 60 minuta 3. barem jedan simptom aure je unilateralan 4. uz auru ili nakon aure unutar 60 minuta se javlja glavobolja	C. Tijekom 8 ili više dana 3 ili više mjeseca zadovoljava sljedeće kriterije: 1. C i D za Migrenu bez aure 2. B i C za Migrenu s aurom 3. bol se umanjuje primjenom triptana ili derivata ergot alkaloida
D. Tijekom epizode glavobolje javlja se barem 1 od simptoma: 1. mučnina, povraćanje, oboje 2. fotofobija i fonofobija	D. Ne može se postaviti dijagnoza druge primarne glavobolje po ICHD-3 kriterijima uz isključenu tranzitornu ishemijsku ataku	D. Ne može se postaviti dijagnoza druge primarne glavobolje po ICHD-3 kriterijima

Napredak u razumijevanju patofiziologije migrene prati i napredak u razvoju farmakoloških i nefarmakoloških tretmana liječenja. Farmakološko liječenje migrene temelji se na akutnoj i profilaktičkoj terapiji. Primarni cilj akutne terapije je prekinuti napadaj koji je već započeo i pružiti brzo olakšanje boli. Akutna terapija migrene obuhvaća primjenu nespecifičnih analgetika i nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID) te specifičnih antimigrenskih lijekova kao što su triptani i ergot alkaloidi. Profilaktičko liječenje, odnosno preventivna terapija,

uključuje svakodnevno uzimanje lijekova, poput beta-blokatora, antiepileptika i antidepresiva, koji su usmjereni na smanjenje trajanja, učestalosti i intenzitet migrenskih glavobolja. Nefarmakološko liječenje uključuje prevenciju pomoću kognitivno-bihevioralne terapije (CBT, engl. *Cognitive-behavioral therapy*), tehnike relaksacije, elektromiografije (biofeedback), masaže i fizikalne terapije. Osim toga, ovo liječenje stavlja naglasak na promjene u načinu života, kao što su redovita tjelovježba, pravilna prehrana te upravljanje stresom i spavanjem. Na taj način moguće je smanjiti učestalost i intenzitet napadaja migrene ili čak izbjeći nove epizode migrene (Franjković, 2018).

2.1.4. Okidači

Kod upravljanja migrenom ključno je identificirati moguće čimbenike koji je izazivaju. Iako mnogi aspekti svakodnevnog života čovjeka mogu potencijalno utjecati na pojavu migrene, znanstveni dokazi za mnoge od tih okidača još uvijek nisu potvrđeni. Većina istraživanja koja ispituju okidače migrene oslanjaju se na subjektivna izvješća pacijenata (Lučić, 2020). „American Migraine Foundation“ (2017) navodi deset najčešćih okidača migrene. Kao najveći krivac među okidačima spominje se stres kod gotovo 70 % ljudi s migrenom. Jedno istraživanje je pokazalo da je srednja ocjena stresa kod ženskih migrena bila viša od muških. Ovi su istraživači pokazali da je količina stresa povezana s početkom i trajanjem migrene te da je stres često bio okidač povećanja tjelesne mase (Nazari i sur., 2010). Drugi okidač kojeg spominju je nepravilan raspored spavanja. Veza između migrene i spavanja je jako značajna jer spavanje obnavlja i popravlja sve dijelove tijela uključujući i mozak. Zbog toga, kada dođe do promjena ili nepravilnosti u spavanju, osoba je sklonija napadima migrene. Nadalje, izvješća pacijenata o alkoholu i kofeinu kao okidaču su različita. Dok jednoj skupini ljudi kofein i kava uzrokuju migrene, drugima pak šalica kave može zaustaviti simptome. Neki lijekovi namijenjeni protiv migrenske boli čak mogu sadržavati dozu kofeina. Iako je crno vino izdvojeno među alkoholnim pićima kao glavni okidač, istraživanja pokazuju da i druge vrste alkohola mogu jednako izazvati migrenu. Svjetlo i miris također su se pokazali kao neprijatelji za mnoge pacijente s migrenom. Fotofobija, jedan od simptoma migrene, definira se kao ekstremna osjetljivost na svjetlost, bilo da se radi o prirodnoj ili o svjetlosti koja dolazi iz žarulje. Isto tako, averzija prema mirisima tj. osmofobija, jedan je od čestih simptoma migrene. Mirisi aktiviraju određene živčane receptore koji mogu izazvati napad migrene ili pogoršati već započeti. Jedan možda manje očekivani okidač je prekomjerna upotreba lijekova koja sama po sebi može uzrokovati napadaje migrene. Također, nagle promjene vremena poput oluja, prekomjernih vrućina ili promjene tlaka mogu dovesti do migrene. Visoka vlažnost i toplina mogu lako dovesti i do dehidracija koja je također jedan od okidača koje navodi „American Migraine Foundation“. Nedovoljan unos tekućine utječe na tijelo na svim razinama, a

dehidracija može biti povezana i s prevelikom potrošnjom diuretika.

U brojnim istraživanjima prehrambene navike pokazale su se važnim okidačima migrene. Kao najčešće namirnice spominju se one koje sadrže histamin, natrijev glutamat, čokolada, sir i drugi mliječni proizvodi, umjetna sladila (npr. aspartam), kofein, suhomesnati proizvodi i drugi (AMF, 2017). Nazari i sur. (2010) otkrili su da je glavobolja često povezana s preskakanjem obroka i da je glad okidač migrene kod 56 % pacijenata u studiji temeljenoj na pacijentima i 45 % pacijenata u studiji temeljenoj na klinici, a napad glavobolje dogodio se 16 sati nakon gladi. Sukladno tome, ne preporučuje se propuštanje ili odgađanje obroka već održavanje redovitog rasporeda hranjenja (Nazari i sur., 2010). S obzirom da je migrena učestalija kod žena nego kod muškaraca, važno je među okidače navesti i utjecaj razine hormona koji se mijenja tijekom života žene (Mannix i sur., 2002).

2.2. FAZE RAZDOBLJA U ŽIVOTU ŽENE

Epidemiološke studije pokazuju da migrena obično počinje u kasnom djetinjstvu ili ranoj odrasloj dobi, te je približno tri puta češća kod žena nego kod muškaraca. Prije puberteta prevalencija migrene je relativno jednaka među spolovima, ali nakon puberteta znatno raste kod žena u usporedbi s muškarcima (Chong i sur., 2016). Odrasla dob predstavlja razdoblje kada se žene suočavaju sa sve više uloga. Tijekom ovog vremena, zahtjevi vezani uz obrazovanje, karijeru, brak i obitelj postaju izraženiji, što se podudara s najvećom učestalošću migrene u dobi od 35 do 45 godina (Mannix i sur., 2002). Glavobolja ima značajan utjecaj na kliničko stanje, kvalitetu života i ekonomske aspekte. Migrena je zbog toga veliki medicinski problem u zdravlju žena. Njena pojava, učestalost i intenzitet pod utjecajem su hormonalnih promjena koje prate žene kroz cijeli njihov život. Menarha, menstruacija, trudnoća i menopauza četiri su važne faze ženina života od kojih svaka zahtijeva specifične potrebe. S obzirom da se migrenske glavobolje ponavljaju tijekom cijelog života kod mnogih žena, liječenje mora uzeti u obzir fazu života pacijentice i povezanu hormonalnu funkciju (Mannix i sur., 2002).

2.2.1. Menarha

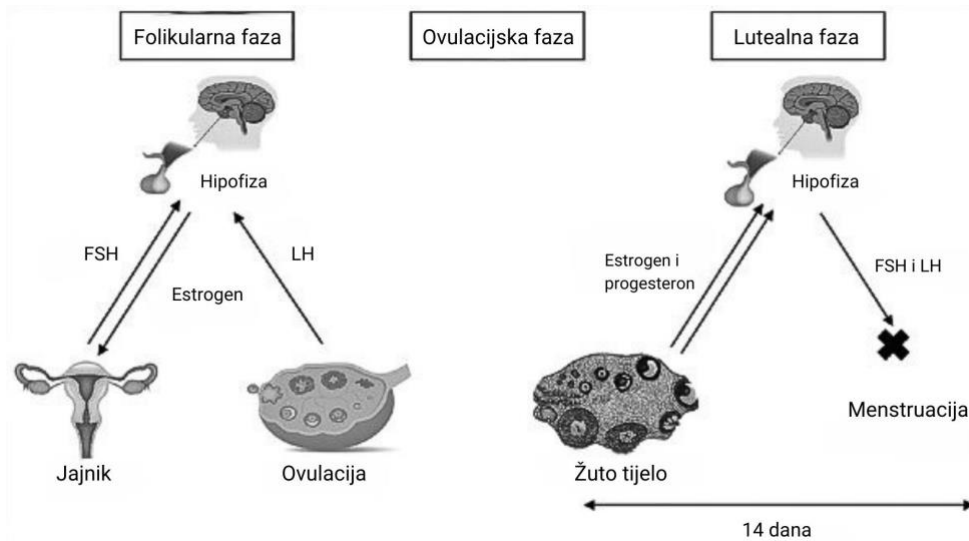
Migrena se javlja kod otprilike 5 % djece mlađe od 15 godina (Mannix i sur., 2002). Pogađa djecu iz svih socioekonomskih sredina, nacionalnosti i širom svijeta (Abu-Arafeh i Morozova, 2024). Za razliku od odraslih, migrena kod djece mlađe od 15 godina češće je bilateralna, najčešće bifrontalna ili bitemporalna. Kod male djece popratni simptomi poput fotofobije i fonofobije mogu se prepoznati promatranjem njihovog ponašanja, primjerice povlačenjem u

tihu, zamračenu prostoriju (Mahović i sur., 2021). U adolescenata se prevalencija migrene povećava, kod djevojčica s 4,6 % u dobi od 14 godina na 9,8 % u dobi od 17 godina, dok kod dječaka ostaje oko 4 % (Abu-Arafeh i Morozova, 2024). Ovaj porast povezan je s pojavom prve menstruacije kod djevojčica, odnosno menarhe. Ona se obično javlja između 9. i 17. godine života, s prosječnom dobi od 12 godina. Prvi menstrualni ciklusi su često anovulacijski i mogu ostati takvi tijekom prvih 12 do 18 mjeseci nakon menarhe. Razine serumskog estradiola tijekom puberteta, a prije početka ovulacijskih menstrualnih ciklusa, variraju od 10 do 156 pg/mL. Serumske razine estrogena i progesterona postaju slične onima kod odraslih žena tek nekoliko godina nakon početka menarhe (Martin i Behbehani, 2006). Promjene u hipotalamičko-hipofiznoj osi i rast estrogena nakon menarhe prate razvoj odraslog obrasca migrene kojeg karakterizira jednostrana bol, povećano trajanje migrene i veći invaliditet. Iako roditelji imaju jako važnu ulogu u migreni djece, pomažući im prepoznati simptome, pružajući podršku, potičući redovito spavanje i omogućavajući uravnoteženu prehranu, kod adolescenata roditeljska uloga polako slabi i oni bi sami trebali početi preuzimati odgovornost za vlastitu skrb o glavobolji (Mannix i sur., 2002).

2.2.2. Menstruacijski ciklus

Menstrualni ciklus traje prosječno 28 dana, no duljina može varirati zbog nepravilnosti u folikularnoj fazi. Ciklus se sastoji od tri faze: folikularne, ovulacijske i lutealne faze (slika 1). Folikularna faza započinje prvim danom menstruacije, kada hipofiza izlučuje folikul-stimulirajući hormon (FSH) koji potiče rast folikula u jajnicima i proizvodnju estrogena pri čemu se ograničava proizvodnja FSH a oslobađa se luteinizirajući hormon (LH). Ovulacija se događa kada folikul pukne pod utjecajem povećane razine LH. Lutealna faza je faza između ovulacije i sljedeće menstruacije. Tijekom te faze žuto tijelo proizvodi progesteron i estrogen, koji se onda razvija u folikul. Ako ne dođe do trudnoće, dolazi do menstruacije pri čemu razine progesterona i estrogena brzo padaju, što može izazvati migrenu. Nedostatak progesterona tijekom lutealne faze može inicijalno izazvati menstrualne migrene. Međutim, za ovu tvrdnju još uvijek ne postoje istraživanja koja bi potvrdila navedenu tvrdnju (Kalarani i sur., 2022). Prema literaturi, estrogen je ključni čimbenik u menstrualnoj migreni, a smanjenje njegove koncentracije povezano je s početkom migrene. Tijekom menstruacije, razina estradiola doseže vrhunac od oko 400 pg/mL, a naknadni pad u lutealnoj fazi pokreće teške migrenske napade (Calhoun, 2018). Estradiol je steroidni hormon koji pripada grupi estrogena. To je najaktivniji oblik estrogena u tijelu i igra ključnu ulogu u regulaciji menstrualnog ciklusa (Simpson, 2003). Menstrualna migrena se često ne tretira drugačije od drugih vrsta migrena, iako je utvrđeno da je bolnija, duljeg trajanja i otpornija na terapiju. Čak i kontrolirane studije o primjeni triptana u liječenju ukazuju da je ova migrena često otporna na liječenje, osobito

kada se uspoređuje terapijski učinak s placebom (Calhoun, 2018).



Slika 1. Faze menstrualnog ciklusa (prema Kalarani i sur., 2022)

2.2.3. Trudnoća, porod, dojenje

Tijekom trudnoće, migrena se poboljšava u 60 % do 70 % žena, no može se kod nekih pojaviti i po prvi put (u 1,3 % do 16,5 %), pogoršati (u 4 % do 8 %) ili ostati nepromijenjena. U prvom tromjesečju, kada su fluktuacije hormona najizraženije, žene i dalje mogu patiti od migrene. Iako neke retrospektivne studije pokazuju poboljšanje migrene tijekom drugog i trećeg tromjesečja, jedno istraživanje je pokazalo povećanje učestalosti glavobolje u trećem tromjesečju, posebno kod višerotkinja (Mannix i sur., 2002). Primijećeno poboljšanje migrenskih glavobolja vjerojatno je povezano s povećanjem razine estrogena tijekom gestacijskog razdoblja, kao i s nedostatkom fluktuacija hormona koje se inače javljaju tijekom menstrualnog ciklusa. Razina estrogena i progesterona u serumu počinje rasti između 6. i 8. tjedna trudnoće te se postupno povećava do vrhunca tijekom trećeg tromjesečja. U tom razdoblju razina estrogena u serumu može biti 30 do 40 puta veća nego njihova najviša razina tijekom prirodnog menstrualnog ciklusa (Afridi i Dassan, 2024). Razine estradiola kod menstruacije dosežu vrhunac od oko 400 pg/mL, no te razine u trudnoći rastu čak do 5000-7000 pg/mL (Calhoun, 2018). Nakon porođaja, razine hormona naglo padaju. Postporođajna glavobolja utječe na otprilike 30 % do 40 % svih žena, ne samo na one s migrenom. Kod žena koje već imaju migrenu, ovo ponavljanje glavobolja često je posljedica naglog pada razine

estrogena koji se događa brzo nakon porođaja. Ovo se stanje dodatno pogoršava drugim čimbenicima rizika za migrenu, poput nedostatka sna, anksioznosti i gubitka rutine, koji su česti u postporođajnom razdoblju zbog novih roditeljskih obaveza. Istraživanja pokazuju razlike u ponovnom javljanju migrene i intenzitetu tijekom postpartuma ovisno o tome je li majka dojila ili nije. Neki podaci naznačuju da se uzrok glavobolje koji je postojao prije trudnoće može vratiti u roku od jednog mjeseca nakon poroda kod 55 % pacijentica, posebno kod žena koje ne doje. Izgleda da postoji povezanost između dojenja i smanjenog rizika od migrene, što se može pripisati povećanoj razini prolaktina kod majki koje doje. Prolaktin inhibira ovulaciju i stabilizira razinu estrogena u krvi pa time stabilizira i migrenu (Afridi i Dassan, 2024).

2.2.4. Menopauza

Prije same menopauze (2 do 8 godina) te godinu iza menopauze, žene prolaze razdoblje perimenopauze u kojem dolazi do hormonskih promjena, poremećaja menstrualnog ciklusa, smanjene reproduktivne sposobnosti i brojnih kliničkih znakova (Martin i Behbehani, 2006). Glavobolje se mogu pojačati tijekom perimenopauze zbog fluktuacije spolnih hormona. Nestabilni obrasci spavanja i promjene raspoloženja koji su karakteristični za ovo razdoblje također mogu utjecati na učestalost migrene (Mannix i sur., 2002). Svjetska zdravstvena organizacija (WHO, 2022) definirala je menopauzu kao posljednje menstrualno krvarenje u životu žene. Smatra se da se prirodna menopauza dogodila tek nakon 12 uzastopnih mjeseci bez menstruacije za koju nema drugog očitog fiziološkog ili patološkog uzroka, kao niti kliničke intervencije i kao takva obično nastupa kod žena diljem svijeta između 45. i 55. godine. Neke žene doživljavaju menopauzu prije 40. godine života, što se naziva "preuranjena menopauza". Ovo stanje može biti uzrokovano kromosomskim abnormalnostima, autoimunim poremećajima, kirurškim zahvatima ili drugim nepoznatim čimbenicima (WHO, 2022). Općenito, prevalencija migrene opada sa starenjem kod žena. U jednoj kliničkoj studiji rezultati su pokazali da se tijekom menopauze migrena smanjuje kod 62 % žena, dok se kod 18 % pogoršava, a kod 20 % ostaje nepromijenjena. Pogoršanje migrene je češće kod žena koje su doživjele kiruršku menopauzu nego kod onih koje su prošle prirodnu menopauzu (Mannix i sur., 2002). Ovo je razdoblje kada žene iscrpe zalihi folikula u jajnicima, što dovodi do trajnog prestanka ovulacije. Razine estradiola u serumu obično se kreću između 10 i 20 pg/mL kod većine žena u postmenopauzi. Žene u postmenopauzi često doživljavaju simptome poput valunga (valovi vrućine), umora, zaborava, gubitka pamćenja, poteškoća s koncentracijom, anksioznosti, depresije, razdražljivosti i glavobolja. Mnogi od ovih simptoma mogu se ublažiti hormonskom nadomjesnom terapijom estrogena (Martin i Behbehani, 2006). Odluka o primjeni terapije trebala bi se temeljiti na različitim čimbenicima, a ne samo na glavobolji, s

obzirom na nepredvidiv učinak terapije na migrenu. Ako se glavobolje značajno pogoršaju tijekom hormonske nadomjesne terapije, trebalo bi se razmotriti smanjenje doze hormona ili uporabu sintetičkih estrogena ili estradiola kako bi se utjecalo na smanjenje migrene. Liječenje migrene kod starijih žena trebalo bi biti prilagođeno njihovim istovremenim zdravstvenim stanjima, posebno uzimajući u obzir povećani rizik od kardiovaskularnih bolesti (Mannix i sur., 2002).

2.3. PREHRANA – i okidač i lijek

Iako je danas dostupan širok spektar akutnih i preventivnih lijekova za liječenje migrene, mnogi pacijenti neće primijetiti značajno smanjenje učestalosti i intenziteta glavobolja bez promjene životnih navika. Uz to, zbog brojnih mogućih nuspojava tradicionalnih lijekova na recept, sve je veća potražnja za alternativnim načinima liječenja, poput vitamina i dodataka prehrani. Odnos između prehrane i migrene je vrlo složen i uključuje mnoge aspekte, kao što su identifikacija specifičnih namirnica koje djeluju kao okidači, uloga preosjetljivosti na hranu i eliminacijskih dijeta, mehanizmi koji sudjeluju u razvoju migrene uzrokovane hranom, te uloga gladovanja i metabolizma glukoze. Vođenje dnevnika prehrane može pomoći u prepoznavanju namirnica koje izazivaju migrene kod pojedinih pacijenata, ali problem je u tome što prehrambeni okidači nisu uvijek dosljedni. Osim toga, glavobolje izazvane određenim namirnicama mogu se pojaviti i do 24 sata nakon izlaganja, što otežava njihovu identifikaciju. Unatoč tome, detaljno vođenje dnevnika prehrane i glavobolja tijekom nekoliko mjeseci može biti vrlo korisno za otkrivanje veze između određenih namirnica i pojave glavobolja (Lučić, 2020). Neurolozi često savjetuju pacijentima s migrenom da vode dosljedan način života. Ova preporuka temelji se na opažanju da nagle promjene u bilo kojem aspektu životnog stila mogu potaknuti napade migrene. Uz tjelovježbu, spavanje, rad i odmor, to uključuje i prehranu (Peterlin i sur., 2010). Prethodni pregledi literature otkrili su da je 12-60 % ispitanika u različitim studijama prijavilo određenu hranu kao okidač za migrene kod odraslih, a mnogi su ispitanici naveli više od jednog prehrambenog okidača. U jednoj retrospektivnoj kliničkoj studiji koja je obuhvatila 102 djece i adolescenata s migrenom, 32,3 % pacijenata prijavilo je određenu hranu ili piće kao okidač migrene (čokolada: 11,8 %, *coca cola*: 8,8 %, bezalkoholna pića: 3,9 %, agrumi: 3,9 %, sir: 3,9 %), dok je kod 30,4 % ispitanika glad bila u pitanju. Čimbenik prehrane često se zanemaruje u korist preventivne terapije lijekovima za pedijatrijske pacijente (Yamanaka i sur., 2020).

Do danas je nekoliko studija proučavalo povezanost između prehrane i migrene. Stoga su Martami i sur., 2023. godine proveli istraživanje s ciljem pronalaženja povezanosti između

prehrambenih obrazaca i rizika od migrene, te je li pridržavanje tih obrazaca povezano s karakteristikama migrene. S ukupno 500 sudionika, od kojih su 82,8 % žene, istraživanje je pokazalo da je pridržavanje prehranbenog obrasca, u ovom slučaju označenog kao „razborita prehrana“, koji se uglavnom sastoji od visokih količina povrća, voća, mliječnih proizvoda s niskim udjelom masti, sira, mahunarki i ribe povezano s nižom pojavnosti migrene. S druge strane, veće pridržavanje „zapadnjačke prehrane“, koja uključuje visok unos slatkiša, prerađenog mesa, brze hrane i grickalica, bezalkoholnih pića, voćnih sokova, organskog mesa, mliječnih proizvoda s visokim udjelom masti i rafiniranih žitarica, pozitivno je povezano s povećanim rizikom od migrene. Osim toga, među oboljelima od migrene, oni s najvišim rezultatima u zapadnjačkoj prehrani imali su znatno veću učestalost napadaja (Martami i sur., 2023). Ovo istraživanje zapravo je potvrdilo istraživanje Hajjarzadeha i sur. iz 2018. godine koji su također govorili o navedena dva prehranbena obrasca i zaključili kako pridržavanje pravilnog (razboritog) prehranbenog obrasca može biti učinkovita strategija za kontrolu učestalosti napadaja migrene (Hajjarzadeh i sur., 2018). Zaštitni učinak pravilne prehrane mogao bi se pripisati velikoj količini korisnih mikronutrijenata prisutnih u toj prehrani. Pravilnu prehranu karakterizira visok unos povrća i voća, koji su bogati izvor vitamina B skupine i magnezija. Intervencijske studije pružaju obećavajuće dokaze koji podupiru ulogu ovih mikronutrijenata u prevenciji i ublažavanju migrene. Nadalje, komponente pravilne prehrane sadrže niske količine masti i visoke količine antioksidansa, što je povezano s manjom učestalošću migrene (Martami i sur., 2023).

2.3.1. Protuupalna prehrana

Nedavna istraživanja ističu teoriju neurogene upale kao ključnu za razumijevanje patofiziologije migrene, naglašavajući ulogu upalnih sredstava u aktivaciji i senzibilizaciji nociceptora. Sve više dokaza ukazuju na to da pacijenti s migrenom imaju abnormalne razine upalnih medijatora u sustavnoj cirkulaciji u usporedbi sa zdravim osobama. Prehrana ima značajan utjecaj na upalni status. Visok unos rafiniranih ugljikohidrata, neuravnotežen omjer omega-6 i omega-3 masnih kiselina te nizak unos prehranbenih vlakana snažno doprinose proizvodnji upalnih medijatora. Trans masne kiseline, prisutne u prženoj i prerađenoj hrani, također mogu izazvati upalu. Osim toga, velika potrošnja slatkiša i hrane s visokim glikemijskim opterećenjem može dovesti do akutne hiperglikemije, koja potiče proizvodnju upalnih medijatora poput interleukina (IL) i faktora nekroze tumora alfa (TNF-alfa) aktiviranjem nuklearnog faktora kappa beta. Ovi prehranbeni čimbenici karakteristični su za zapadnjačku prehranu (Hajjarzadeh i sur., 2018).

Pronađeni su dokazi koji pokazuju da je veće pridržavanje prehrane s protuupalnim svojstvima

značajno i obrnuto povezano s učestalosti glavobolje. Istraživanje Ghoreishya i sur., 2022. pokazalo je značajnu pozitivnu vezu između prehrambenog upalnog indeksa (DII) i učestalosti glavobolje. Prehrambeni upalni indeks (DII) koristan je alat koji se koristi u prehranbenim istraživanjima za procjenu upalnog potencijala uzimajući u obzir proupalna i protuupalna svojstva određene hrane ili prehrambenih spojeva, kao što su makronutrijenti, vitamini i minerali. Studije pokazuju da je konzumacija protuupalnih prehrambenih proizvoda, uključujući morske plodove, đumbir, papar, češnjak i luk, povezana s poboljšanim kliničkim nalazima u bolesnika koji pate od migrenskih glavobolja. Štoviše, DII je prethodno bio povezan s drugim neurološkim poremećajima, uključujući demenciju, memorijsku funkciju i kognitivne funkcije. Jedna studija koja je razmatrala učinke DII rezultata na glavobolje među 266 iranskih žena u dobi od 18 do 45 godina pokazala je izravnu povezanost između DII rezultata i učestalosti glavobolje. Međutim, neke druge studije nisu pronašle povezanost između upalnih markera i težine ili trajanja migrenskih glavobolja. Potrebno je provesti više studija kako bi se utvrdili točni rezultati (Ghoreishya i sur., 2022).

Kod žena s migrenom omjer omega-6 i omega-3 masnih kiselina je pokazao da one konzumiraju 11 puta više proupalnih omega-6 u usporedbi s protuupalnim omega-3 masnim kiselinama. Iako se to ne razlikuje značajno od žena bez migrene, prekomjerni unos omega-6 u kontekstu niskog unosa omega-3 može potaknuti upalu kod žena sklonih migrenama. Nedavno randomizirano kontrolirano ispitivanje otkrilo je da povećanje unosa omega-3 uz smanjenje omega-6 smanjuje težinu i trajanje glavobolje kod pacijenata s kroničnim glavoboljama (Evans i sur., 2015). Unos masne ribe, sira, lisnatog povrća, cjelovitih žitarica ima zaštitnu ulogu u upalama i može smanjiti razinu upalnih biomarkera. Mlijeko i mliječni proizvodi poput sira sadrže puno triptofana, iz kojeg se stvara melatonin, hormon koji potiče san. Osim toga sir, kao fermentirani mliječni proizvod, povećava korisne bakterije u crijevima, što može smanjiti upalu i oksidativni stres (Liu i sur., 2023). Promjene u prehrani mogu promijeniti crijevnu mikrobiotu i smanjiti upalu, što može utjecati na probavni sustav, mozak i migrenu. Potrebna su daljnja istraživanja o učinku različitih probiotika i protuupalnih putova na migrene (Hindiyeh i Aurora, 2015).

2.3.2. Prehrambeni obrasci u kontroli migrene

U cilju izbjegavanja okidača migrene, samostalno kontrolirane eliminacijske dijetete postale su popularne, ali potpuno izbjegavanje mnogih namirnica može dovesti do malnutricije. Zbog toga bi odgovarajuću prehranu trebali odrediti nutricionisti i liječnici kako bi se osigurala cjelokupna dobrobit kod bolesnika s migrenom. Strogo izbjegavanje određenih namirnica može povećati stres i smanjiti kvalitetu života. Eliminacija specifičnih namirnica i uravnotežena

prehrana obećavaju kao preventivna terapija za migrenu. Osobe s migrenom ne bi trebale izbjegavati sve poznate prehrambene okidače, već samo one koje prepoznaju kao okidače kako bi smanjile učestalost glavobolje (Lučić, 2020).

2.3.2.1. DASH prehrana

Komponente već spomenutog „zdravog“ prehrambenog obrasca iz studije Martami i sur., 2023. vrlo su slične prehrambenom obrascu za zaustavljanje hipertenzije (DASH - *Dietary Approaches to Stop Hypertension*) (Hajjarzadeh i sur., 2018). DASH prehrana je prehrambeni obrazac koji preporučuje visok unos voća, povrća, cjelovitih žitarica, peradi, ribe i orašastih plodova, uz ograničavanje zasićenih masti, crvenog mesa, slatkih napitaka i rafiniranih žitarica. Izvorno je dizajnirana za poboljšanje krvnog tlaka, a pridržavanje ove prehrane povezano je s manjim rizikom od kardiovaskularnih bolesti i nižim krvnim tlakom. No, istraživanja su pokazala da komponente DASH prehrane mogu djelovati i na migrenu, na način da visok unos vlakana, mliječnih proizvoda s niskim udjelom masti, cjelovitih žitarica, povrća, voća, mahunarki i magnezija mogu smanjiti upalne procese u tijelu i tako djelovati na smanjenje ozbiljnosti i trajanja napadaja migrene. Osim toga, visok unos natrija može izravno uzrokovati glavobolje povećanjem krvnog tlaka ili putem mehanizma neovisnog o krvnom tlaku. Kliničke studije pokazale su da smanjenje unosa natrija i pridržavanje DASH prehrane snižava krvni tlak kod osoba s hipertenzijom i bez nje. Smanjeni unos natrija povezan je sa značajno manjim rizikom od glavobolje (Mirzababaei i sur., 2018).

2.3.2.2. Mediteranska prehrana

Iako temeljni mehanizmi nisu u potpunosti shvaćeni, zaštitna uloga mediteranske prehrane kod migrene može se objasniti njezinim specifičnim hranjivim tvarima. Ovaj prehrambeni obrazac bogat je omega-3 masnim kiselinama, mononezasićenim masnim kiselinama (MUFA), magnezijem, prehrambenim vlaknima, te voćem, povrćem, ribom, mahunarkama, orašastim plodovima i cjelovitim žitaricama, koje su ranije povezane s korisnim učincima na prevenciju migrene. Mediteranska prehrana također sadrži manje rafiniranih žitarica i prerađenog mesa, što je povezano sa smanjenim simptomima migrene (Arab i sur., 2021). Štoviše, mediteranska prehrana može se povezati s visokim sadržajem antioksidansa koji pomažu u smanjenju oksidativnog stresa, te na taj način može spriječiti napadaje migrene ili ublažiti njihove simptome. Nezasićene masne kiseline mogu smanjiti bol sprječavanjem neuroinflamacije i prekomjernog oslobađanja upalnih medijatora. Prema karakteristikama migrene, žene s niskim MEDAS (engl. *Mediterranean Diet Adherence Screener*) rezultatom su imale teži invaliditet te češće i ozbiljnije napade u usporedbi sa ženama koje su imale umjerene ili visoke rezultate. Budući da su istraživanja pokazala da je mediteranska prehrana

povezana sa značajno manjom težinom napadaja migrene, usvajanje ovog obrasca prehrane i poboljšanje kvalitete prehrane mogu donijeti pozitivne promjene u ublažavanju simptoma i pružiti alternativne pristupe za epizodno i profilaktičko liječenje migrene (Bakirhan i sur., 2021).

2.3.2.3. Ketogena prehrana

Ketogena prehrana je prehrana s vrlo niskim udjelom ugljikohidrata, koja se temelji na dramatičnom smanjenju njihova unosa (obično ispod 50 grama dnevno). Ova prehrana uključuje povećani unos proteina i masti, što potiče metabolizam da svoje energetske potrebe zadovolji beta-oksidacijom slobodnih masnih kiselina u mitohondrijima. Eksperimentalni dokazi otkrivaju da ketogena prehrana (KD) može povoljno utjecati na različite faze migrene, patofiziologiju, obnavljajući metabolizam mozga i smanjujući razdražljivost te inhibirajući neuroinflamatorni i redoks mehanizam. Ketogena prehrana mijenja energetske metabolizam tijela poticanjem proizvodnje ketonskih tijela, što pruža stabilniji izvor energije za mozak. Istraživanja su pokazala da žene koje prakticiraju ketogenu prehranu doživljavaju smanjenje učestalosti i intenziteta migrena. Pilot studija je također otkrila značajno smanjenje broja dana s glavoboljom kod žena na ketogenoj prehrani u usporedbi s onima na standardnoj prehrani (Barbanti i sur., 2017). Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdilo jesu li odsutnost ili ograničenje unosa prehrambenih ugljikohidrata, prisutnost ketonskih tijela ili njihova kombinacija odgovorni za potencijalne blagotvorne učinke ketogene prehrane na migrenu (Lučić, 2020).

2.3.2.4. Ostali prehrambeni obrasci

Oprečno ketogenoj prehrani koja ima povećani udio masti, u istraživanju u kojem su ispitanici pratili prehranu s niskim udjelom masti, zabilježena je manja učestalost i blaži intenzitet napadaja migrene u usporedbi s onima koji su slijedili prehranu s umjerenim udjelom masti. Jedna druga studija je pokazala smanjenje učestalosti migrene s početnih 6 dana mjesečno na 1 dan mjesečno nakon uvođenja prehrane s vrlo niskim unosom masti, tj. manje od 20 g masti dnevno. U istraživanjima se spominje i veganska prehrana koja se temelji na biljnim namirnicama, izbjegavajući namirnice životinjskog podrijetla poput mesa, ribe, morskih plodova, jaja, meda i mliječnih proizvoda. Namirnice biljnog podrijetla bogate su antioksidansima i protuupalnim spojevima, što može pozitivno djelovati na smanjenje neurogene upale i vazodilataciju. Eliminacija mesnih proizvoda može imati protuupalni učinak, a tiramin koji je prisutan u nekim vrstama mesa i sira, povezan je s migrenom. Osim toga, veganska prehrana isključuje potencijalne okidače migrene kao što su mliječni proizvodi. Budući da je veganska prehrana obično niskokalorična, smanjenje boli uzrokovane migrenom može biti djelomično posljedica smanjenja tjelesne mase. Gubitak tjelesne mase može

smanjiti učestalost i jačinu migrenskih napada (Lučić, 2020). Istraživanja pokazuju da je rizik od epizodne migrene povećan kod osoba s pretilošću, posebno kod mlađih od 50 godina, bijelaca i žena. Ovi nalazi naglašavaju važnost promicanja zdravih životnih navika u prehrani i redovitom vježbanju za pacijente s epizodnom migrenom. Također je važno da kliničari pažljivo odabiru lijekove za liječenje svojih pacijenata s epizodnom migrenom, s obzirom da neki lijekovi mogu imati pozitivan ili negativan utjecaj na tjelesnu masu. Potrebna su daljnja istraživanja koja će procijeniti utjecaj i učinkovitost programa mršavljenja kod osoba s epizodnom migrenom koje imaju prekomjernu masu ili su pretile (Evans i sur., 2015).

2.4. DODATNA PODRŠKA ORGANIZMU

Ženski organizam složen je sustav i osim pravilne prehrane, potrebno je pomoći tijelu unosom važnih mikronutrijenata za koje je dokazano da podržavaju zdravlje žena i hormonsku ravnotežu. Kada je riječ o prirodnom načinu balansiranja hormona, prehrana je uvijek na prvom mjestu, no za dodatno poboljšanje zdravlja i ravnotežu endokrinog sustava važan je unos mikronutrijenata neophodnih za pravilno funkcioniranje organizma. Magnezij, vitamin D i vitamini B skupine su mikronutrijenti važni za žene, koji ujedno ublažavaju simptome migrenskih glavobolja (Bušić, 2020; Lučić, 2020). Ove hranjive tvari smanjuju učestalost i intenzitet migrene poboljšavajući mitohondrijsku funkciju, smanjujući upalne čimbenike i poboljšavajući antioksidativni status organizma. Unos ovih mikronutrijenata putem hrane i dodataka prehrani, u kombinaciji s propisanim lijekovima, može smanjiti nuspojave lijekova i potrebne doze za liječenje glavobolje (Lučić, 2020).

2.4.1. Magnezij

Nedostatak magnezija ima značajnu ulogu u migreni. Nedostatak magnezija može uzrokovati predmenstrualni sindrom, grčeve u mišićima, hladnoću ekstremiteta, slabost, anoreksiju, mučninu, probavne smetnje, nedostatak koordinacije i zbunjenost. Magnezij igra ulogu u patogenezi migrene kroz suzbijanje suženja krvnih žila, inhibiciju agregacije trombocita i stabilizaciju staničnih membrana. Njegova koncentracija utječe na serotoninse receptore, sintezu i otpuštanje dušikovog oksida, upalne medijatore te druge receptore i neurotransmitere povezane s migrenom (Lučić, 2020). Istraživanja pokazuju da niske razine ioniziranog magnezija mogu biti okidač za menstrualnu migrenu čak u 45 % napada, dok je samo 15 % napada nevezanih za menstruaciju imalo nedostatak. Napadi povezani s niskim razinama ioniziranog magnezija mogu se prekinuti intravenskim infuzijama magnezija a menstrualna migrena može se spriječiti primjenom oralnog magnezija tijekom posljednjih 15 dana menstrualnog ciklusa (Martin i Behbehani, 2006).

2.4.2. Vitamini B skupine

Rezultati istraživanja, kojeg su proveli Nematgorgani i sur., 2022., pokazuju da vitamini B skupine mogu biti učinkovit i dobro podnošljiv dodatak prehrani za ublažavanje migrenskih glavobolja i smanjenje invalidnosti kod epizodnih migrena. U 16-tjednoj studiji na ženama s epizodnim migrenama, suplementacija vitaminima B₁ (tiamin), B₆ (piridoksin), B₉ (folna kiselina) i B₁₂ (kobalamin) te njihova kombinacija, rezultirala je značajnim smanjenjem učestalosti napada glavobolje, broja konzumiranih abortivnih lijekova i poboljšanjem ocjene invalidnosti migrene u usporedbi s placebom. Pozitivni učinci vitamina B₁, B₆, B₁₂ i folne kiseline mogu se objasniti kroz nekoliko mehanizama:

1) Povećanje sinteze serotonina: Vitamini B₁ i B₁₂ povećavaju sintezu i izlučivanje serotonina u mozgu. Migrena je usko povezana s niskim razinama serotonina. Cilj liječenja migrene stoga može biti i regulacija serotonina, što ublažava bol putem vazokonstrukcije krvnih žila i inhibicije oslobađanja peptida poput supstance P i CGRP.

2) Zdravlje živčanog sustava: Vitamin B₁₂ sudjeluje u formiranju crvenih krvnih stanica i održavanju zdravlja živčanog sustava. Nedostatak B₁₂ povezan je s većom učestalošću migrena.

3) Smanjenje dušikovog oksida (NO): Vitamin B₁₂ pomaže u uklanjanju NO, koji je povezan s migrenama.

4) Smanjenje homocisteina: Hiperhomocisteinemija može dovesti do prekomjerne stimulacije neurona, razdražljivosti središnjeg živčanog sustava (CNS) i aktivacije trigeminalno-vaskularnog sustava kod bolesnika s migrenom. Vitamini B₆, B₁₂ i folna kiselina smanjuju razinu homocisteina, čime se smanjuje prekomjerna stimulacija neurona i razdražljivost središnjeg živčanog sustava.

Šestomjesečna suplementacija tabletama u ovoj studiji, koja je sadržavala 2 mg folne kiseline, 25 mg vitamina B₆ i 400 g vitamina B₁₂, smanjila je postotak visokog invaliditeta migrene sa 60 % na 30 %. Također, uzimanje folne kiseline i piridoksina bilo je povezano sa značajnim smanjenjem učestalosti napada glavobolje. Kombinacija ovih vitamina može pružiti sinergistički učinak, smanjujući učestalost i ozbiljnost migrenskih napadaja putem različitih biokemijskih putova, uključujući poboljšanje energetskog metabolizma, regulaciju neurotransmitera i smanjenje upalnih procesa (Nematgorgani i sur., 2022).

2.4.3. Vitamin D

Nedostatak vitamina D povezan je s kroničnim bolovima, depresijom i neurološkim poremećajima. Mozak ima puno receptora za vitamin D, a dokazi ukazuju na ulogu vitamina D u upali, imunitetu i metabolizmu neurotransmitera. Vitamin D također je povezan s jakim glavoboljama i smatra se potencijalnim profilaktičkim ili pomoćnim sredstvom u liječenju migrene. Razina vitamina D u serumu ovisi o izlaganju suncu, prehrani i genetskim čimbenicima. Fotofobija tijekom migrenskih napada smanjuje izlaganje suncu, dok niska tjelesna aktivnost i dugo radno vrijeme povećavaju rizik od glavobolje. Jedno istraživanje pokazalo je da nedostatak vitamina D u serumu korelira s brojem mjesečnih dana glavobolje, što je dosljedno zabilježeno među ženama i pacijentima s epizodnom i kroničnom migrenom (Pjesma i sur., 2018). Jedna druga studija, koja je uključivala postmenopauzalne ispitanice s migrenom i niskom razinom vitamina D, pokazala je da suplementacija vitaminom D i kalcijem smanjuje učestalost i trajanje migrenskih napadaja. Točan odnos između nedostatka vitamina D i glavobolja ostaje nejasan, no metabolizam magnezija može biti mehanizam patogeneze tenzijskih glavobolja, jer apsorpcija magnezija u crijevima ovisi o prisutnosti vitamina D. Nedostatak vitamina D može smanjiti apsorpciju magnezija, što može dovesti do tenzijskih glavobolja (Lučić, 2020).

2.4.4. Probiotici

Istraživanja su pokazala da su probavni i središnji živčani sustav povezani, pri čemu jedan poremećaj može utjecati na drugi. Pojam „os crijeva i mozga“ odnosi se na ovu međusobnu povezanost. Probiotici, živi i korisni mikroorganizmi poput bifidobakterija i laktobacila, poboljšavaju funkciju probavnog sustava te reguliraju imunološki sustav. Imunološki učinci probiotika započinju u limfnom tkivu tankog crijeva. Probiotici mogu ublažiti simptome migrene mijenjanjem crijevne flore, utjecajem na imunološki sustav, vagusni živac i razinu neurotransmitera. Probiotici se općenito dobro podnose i imaju minimalne nuspojave, što sugerira da bi mogli biti korisni za djecu s migrenama. Studije su pokazale da dodavanje probiotika u terapiju djece s migrenom smanjuje ozbiljnost glavobolja i broj dana s glavoboljama te povećava zadovoljstvo roditelja rezultatima liječenja. Osim probiotika kao dodataka prehrani u obliku tableta, istraživanja su pokazala da konzumacijom više mliječnih proizvoda s niskim udjelom masti može smanjiti napade migrene kod djece i adolescenata (Bazmamoum i sur., 2024).

3. ZAKLJUČCI

Na temelju opširno pretražene literature na ovu temu koja je obuhvaćala migrenu, žene i prehranu, može se zaključiti sljedeće:

1. Migrena je drugi po redu najčešći neurološki i onesposobljavajući poremećaj u svijetu s tri puta većom prevalencijom kod žena u odnosu na muškarce. Najčešće započinje u pubertetu kada je učestalost relativno jednaka među spolovima, a nakon puberteta najviše pogađa žene i dobnu skupinu od 25 – 55 godina, odnosno radno sposobno stanovništvo.
2. Fiziologija žene je takva da ona u svom životu prolazi različite faze koje su popraćene hormonalnim promjenama, i zapravo su temelj razumijevanja pojave migrene, njezine učestalosti i intenziteta. Četiri su glavne faze života žene: menarha, menstruacija, zatim trudnoća, porod i dojenje, i na kraju menopauza.
3. Pojavom prve menstruacije, odnosno ulaskom u reproduktivno razdoblje života, faze niske razine estrogena mogu biti ključni okidači u pojavi migrene kod žena. S druge strane, kod nekih žena, trudnoća i dojenje imaju zaštitni učinak na migrenu.
4. Općenito, sa starenjem opada učestalost migrene kod žena. Približavanjem menopauzi nastupa hormonska neravnoteža zbog čega se migrene često mogu pogoršati, iako u 62 % žena tijekom menopauze, migrena se smanjuje.
5. Povećana osjetljivost živčanog sustava na osjetilne podražaje zaštitni je znak migrene. Neuspjeh prilagodbe na ponavljajuću stimulaciju definira razdražljivost moždane kore i središnjih veza. Brze promjene u osvjetljenju, glasni zvukovi, određeni mirisi, emocionalne turbulencije, stres, poremećeni obrasci spavanja, vremenske promjene, tjelesna aktivnost, hormonalne fluktuacije, kao i prehrambeni okidači, izazivaju i održavaju migrenu.
6. Liječenje migrene temelji se na farmakološkim i nefarmakološkim tretmanima. Iako je danas dostupan širok spektar različitih lijekova za liječenje migrene, zbog različitih nuspojava, kao i njihova nedjelovanja bez promjene životnih navika, traga se za novim rješenjima koja će onda uključivati modifikaciju životnih obrazaca. Zbog toga, prehrana kao nešto bez čega se ne može i što je svojstveno svakom živom biću, stavljena je pod povećalo znanstvenih istraživanja zbog svog pozitivnog djelovanja na smanjenje simptoma i učestalosti napadaja migrene.
7. Pored prehrambenih okidača poput namirnica koje sadrže histamin, natrijev glutamat, zatim čokolada, sir i drugi mliječni proizvodi, suhomesnati proizvodi, umjetna sladila, kofein, alkohol, općenito brza hrana i slatkiši, postoje prehrambeni obrasci koji mogu djelovati upravo suprotno tj. mogu biti „liječ“ u borbi s migrenom.

8. Pridržavanje „zdravog“ i „razboritog“ prehrambenog obrasca koji se sastoji od velikih količina povrća, voća, mliječnih proizvoda s niskim udjelom masti, sira, mahunarki i ribe povezano je s nižim izgledima za migrenu zahvaljujući korisnim makro- i mikronutrijentima prisutnima u hrani.
9. S obzirom da je neurogena upala ključna za razumijevanje patofiziologije migrene, protuupalna prehrana se javlja s velikom značajnošću i pozitivnom vezom s manjom učestalošću migrene. Od drugih prehrambenih obrazaca, istraživanja su istaknula DASH, mediteransku, ketogenu prehranu, te prehranu s niskim unosom masti i vegetarijansku prehranu.
10. Uz prehranu, kad je riječ o načinu balansiranja hormona, kao dodatna podrška organizmu, određeni dodaci prehrani mogu biti jako korisni u pomoći s migrenom. Magnezij, vitamini B skupine, vitamin D i probiotici istaknuli su se kao jedni od značajnijih u liječenju migrene kod žena.

4. POPIS LITERATURE

Abu-Arafeh I, Morozova M (2024) Migraine in children and adolescents: Assessment and diagnosis. *Handb Clin Neurol* **199**, 475–485. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823357-3.00029-X>.

Afridi SK, Dassan P (2024) Special considerations in migraine during pregnancy and lactation. *Handb Clin Neurol* **199**, 257–263. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823357-3.00025-2>

AMF (2017) Top 10 migraine triggers and how to deal with them. AMF-American Migraine Foundation, <https://americanmigrainefoundation.org/resource-library/top-10-migraine-triggers/>. Pristupljeno 25. lipnja 2024.

AMF (2023) Migraine with aura: Types, symptoms & treatments. AMF-American Migraine Foundation, <https://americanmigrainefoundation.org/resource-library/understanding-migraine-aura/>. Pristupljeno 22. lipnja 2024.

Arab A, Khorvash F, Karimi E, Hadi A, Askari G (2021) Associations between adherence to Mediterranean dietary pattern and frequency, duration, and severity of migraine headache: A cross-sectional study. *Nutr Neurosci* **26**, 1–10. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2021.2009162>

Bakırhan H, Yıldırım H, Uyar Cankay T (2021) Associations between diet quality, DASH and Mediterranean dietary patterns and migraine characteristics. *Nutr Neurosci* **25**, 2324–2334. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2021.1963065>

Barbanti P, Fofi L, Aurilia C, Egeo G, Caprio M (2017) Ketogenic diet in migraine: rationale, findings and perspectives. *Neurol Sci* **38**, 111–115. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-2889-6>

Bazmamoum H, Keshtkarsohi B, Mohammadi Y, Fayyazi A (2024) Efficacy of Probiotics in Prevention of Migraine Attacks in Children: A Randomized Clinical Trial Study. *Iran J Child Neurol* **18**, 103-112. <https://doi.org/10.22037/ijcn.v17i4.39598>.

Biškup T (2016) Migrena (diplomski rad), Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb.

Calhoun AH (2018) Understanding menstrual migraine. *Headache* **58**, 626–630.
<https://doi.org/10.1111/head.13291>

Chong CD, Schwedt TJ, Dodick DW (2016) Migraine: What imaging reveals. *Curr Neurol Neurosci* **16**, 64. <https://doi.org/10.1007/s11910-016-0662-5>

Evans EW, Lipton R, Peterlin L, Raynor H, Thomas JG, O'Leary KC i sur. (2015) Dietary intake patterns and diet quality in a nationally representative sample of women with and without severe headache or migraine. *Headache* **55**, 550–561.
<https://doi.org/10.1111/head.12527>

Franjković P (2018) Liječenje migrenske glavobolje (diplomski rad), Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb.

Ghoreishy SM, Askari G, Mohammadi H, Campbell MS, Khorvash F, Arab A (2022) Associations between potential inflammatory properties of the diet and frequency, duration, and severity of migraine headaches: a cross-sectional study. *Sci Rep* **12**, 2878.
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-06819-y>

Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S (2017) Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev* **97**, 553–622.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2015>

Hajjarzadeh S, Mahdavi R, Shalilahadi D, Nikniaz Z (2018) The association of dietary patterns with migraine attack frequency in migrainous women. *Nutr Neurosci* **23**, 724–730.
<https://doi.org/10.1080/1028415X.2018.1550890>

Hindiyeh N, Aurora SK (2015) What the gut can teach us about migraine. *Curr Pail Headache R* **19**, 33. <https://doi.org/10.1007/s11916-015-0501-4>

IHS (2018) Headache Classification. IHS-Committee of the International Headache Society The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* **38**, 1–211.
<https://doi.org/10.1177/0333102417738202>

Kalarani IB, Mohammed V, Veerabathiran R (2020) Genetics of Menstrual Migraine and Their Association with Female Hormonal Factors. *Ann Indian Acad Neurol* **25**, 383–388.
https://doi.org/10.4103/aian.aian_1116_21

Kosinski M, Bayliss, M, Bjorner J, Ware Jr JE, Garber WH, Batenhorst i sur. (2003) A six-item short-form survey for measuring headache impact: The HIT-6™. *Qual Life Res* **12**, 963–974. <https://doi.org/10.1023/A:1026119331193>

Lipton RB, Stewart WF, Sawyer J, Edmeads JG (2001) Clinical utility of an instrument assessing migraine disability: The Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire. *Headache* **41**, 854–861. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2001.01156.x>

Liu X, Yu Y, Hou Lei, Yu Y, Wu Y, Wu S i sur. (2023) Association between dietary habits and the risk of migraine: a Mendelian randomization study. *Front Nutr* **1**, 1-13. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1123657>

Lučić E (2020) Utjecaj prehrane i dodataka prehrani na migrenu (završni rad), Prehrambeno-biotehnološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb.

Mahović D, Bračić M, Jakuš L (2020) Dijagnostički kriteriji i klasifikacija migrene. *Medicus* **30**, 39-44.

Mannix LK, Diamond M, Loder E (2002) Women and headache: A treatment approach based on life stages. *Clev Clin J Med* **69**, 488-500. <https://doi.org/10.3949/ccjm.69.6.488>. PMID: 12061464.

Martami F, Togha M, Qorbani M, Shahamati D, Salami Z, Shab-Bidar S (2023) Association of dietary patterns with migraine: A matched case-control study. *Curr J Neurol* **22**, 87 – 95. <https://doi.org/10.18502/cjn.v22i2.13333>.

Martin VT, Behbehani M (2006) Ovarian hormones and migraine headache: Understanding mechanisms and pathogenesis—part 2. *Headache* **46**, 365–386. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00370.x>

Mirzababaei A, Khorsha F, Togha M, Yekaninejad MS, Okhovat AA, Mirzaei K (2018) Associations between adherence to dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet and migraine headache severity and duration among women. *Nutr Neurosci* **23**, 335–342. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2018.1503848>

Nazari F, Safavi M, Mahmudi M (2010) Migraine and its relation with lifestyle in women. *Pain Pract* **10**, 228–234. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2009.00343.x>

Nematgorgani S, Razeghi-Jahromi S, Jafari E, Togha M, Rafiee P, Ghorbani Z, Ahmadi ZS, Baigi V (2022) B vitamins and their combination could reduce migraine headaches: A

randomized double-blind controlled trial. *Curr J Neurol* **21**, 105-118.
<https://doi.org/10.18502/cjn.v21i2.10494>

Peterlin BL, Rapoport AM, Kurth T (2010) Migraine and Obesity: Epidemiology, Mechanisms, and Implications. *Headache* **50**, 631–648. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01554.x>

Pringsheim T, Davenport WJ, Mackie G, Worthington I, Aube M, Christie S (2012) Canadian Headache Society Guideline for Migraine Prophylaxis. *Can J Neurol Sci* **39**, Suppl. 2 – 3-7.
<https://doi.org/10.1017/S0317167100015109>

Simpson ER (2003) Sources of estrogen and their importance. *J Steroid Biochem* **86**, 225-230. [https://doi.org/10.1016/S0960-0760\(03\)00360-1](https://doi.org/10.1016/S0960-0760(03)00360-1)

Song TJ, Chu MK, Sohn JH, Ahn HY, Lee SH, Cho SJ (2018) Effect of Vitamin D Deficiency on the Frequency of Headaches in Migraine. *J Clin Neurol* **14**, 366-373.
<https://doi.org/10.3988/jcn.2018.14.3.366>

Šagovac M (2020) Utjecaj migrene na prehranu i kvalitetu života oboljelih (diplomski rad), Prehrambeno-biotehnološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb.

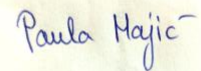
WHO (2022) Menopause. WHO-World Health Organization, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/menopause>. Pristupljeno 26. lipnja 2024.

WHO (2024) Migraine and other headache disorders. WHO-World Health Organization, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>. Pristupljeno 22. svibnja 2024.

Yamanaka G, Suzuki S, Takeshita M, Go S, Morishita N, Takamatsu T i sur. (2020) Effectiveness of low-dose riboflavin as a prophylactic agent in pediatric migraine. *Brain Dev-JPN* **42**, 523-528. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2020.04.002>

Izjava o izvornosti

Ja Paula Majić izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio/la drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.



Vlastoručni potpis