

# Meta-analiza prehrambenih obrazaca u žena oboljelih od endometrioze

---

Čaklec, Hana

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:552400>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-04**



Repository / Repozitorij:

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



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

**Hana Čaklec**  
0119045892

**META–ANALIZA PREHRAMBENIH OBRAZACA U ŽENA OBOLJELIH OD  
ENDOMETRIOZE**

**ZAVRŠNI RAD**

**Predmet:** Modeliranje i optimiranje u nutricionizmu

**Mentor:** prof. dr. sc. Jasenka Gajdoš Kljusurić

**Zagreb, 2024.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu  
Prehrambeno-biotehnološki fakultet  
Sveučilišni prijediplomski studij Nutricionizam

Zavod za procesno inženjerstvo  
Laboratorij za mjerenje, regulaciju i automatizaciju

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti  
Znanstveno polje: Nutricionizam

**Meta–analiza prehrambenih obrazaca u žena oboljelih od endometrioze**  
**Hana Čaklec, 0119045892**

### **Sažetak:**

Meta-analiza je alat koji se primjenjuje u mnogim znanstvenim disciplinama jer omogućuje slikovitu usporedbu studija i procjenu utjecaja različitih čimbenika. Ovaj rad istražio je primjenu meta-analize u proučavanju povezanosti prehrambenih obrazaca i endometrioze, koja je česta među ženama. Cilj rada bio je usmjeren na analizu utjecaja prehrane na rizik od endometrioze koji je istražen u dvije velike meta-studije koje su ukupno istražile >390 studija. Rezultati analiza pokazali su da crveno meso povećava, a mliječni proizvodi smanjuju rizik od endometrioze. Veći unos mliječnih proizvoda, osobito onih bogatih kalcijem i vitaminom D, povezan je sa smanjenim rizikom zbog njihovih protuupalnih i antioksidativnih svojstava. S druge strane, konzumacija crvenog mesa i namirnica bogatih trans i zasićenim mastima povećava rizik zbog poticanja upale i promjene metabolizma estrogena. Preporučuje se povećati unos mliječnih proizvoda, voća i povrća te smanjiti unos crvenog mesa i namirnica bogatih trans i zasićenim mastima kako bi se smanjio rizik od endometrioze.

**Ključne riječi:** meta-analiza, endometrioza, prehrana, preporuke

**Rad sadrži:** 25 stranica, 2 slike, 3 tablice, 29 literaturnih navoda, 2 priloga

**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:** prof. dr. sc. Jasenka Gajdoš Kljusurić

**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 Process engineering  
Laboratory for Measurement, Regulation and Automatization

Scientific area: Biotechnical Sciences  
Scientific field: Nutrition

### Meta-analysis of dietary patterns in women with endometriosis

Hana Čaklec, 0119045892

**Abstract:** Meta-analysis is a tool that is used in many scientific disciplines because it enables a graphic comparison of studies and an assessment of the influence of different factors. This paper explored the application of meta-analysis to the study of the association between dietary patterns and endometriosis, which is common among women. The aim of the work was focused on the analysis of the influence of diet on the risk of endometriosis, which was investigated in two large meta-studies that investigated a total of >390 studies. The results of the analyses showed that red meat increases, and dairy products reduce, the risk of endometriosis. A higher intake of dairy products, especially those rich in calcium and vitamin D, is associated with a reduced risk due to their anti-inflammatory and antioxidant properties. On the other hand, consumption of red meat and foods rich in trans and saturated fats increases the risk due to stimulation of inflammation and changes in estrogen metabolism. It is recommended to increase the intake of dairy products, fruits and vegetables and reduce the intake of red meat and foods rich in trans and saturated fats in order to reduce the risk of endometriosis.

**Keywords:** meta-analysis, endometriosis, nutrition, recommendation

**Thesis contains:** 25 pages, 2 figures, 3 tables, 29 references, 2 supplements

**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:** Jasenka Gajdoš Kljusurić, PhD

**Thesis defended:** July 16, 2024.

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
2. TEORIJSKI DIO .....	2
2.1. META-ANALIZA .....	2
2.1.1. VRSTE GRAFOVA U META ANALIZI	2
2.1.2. METODE PRIKUPLJANJA PODATAKA U META-ANALIZI	2
2.1.3. PRIMJENA META-ANALIZA U ZNANSTVENOM ISTRAŽIVANJU	2
2.1.4. PREDNOSTI I OGRANIČENJA META-ANALIZE	3
2.1.5. OMJER ŠANSI	4
2.1.6. POVEZANOST IZMEĐU VARIJABLI	5
2.1.7. GRAFIČKI PRIKAZ FOREST PLOT-A	7
2.2. ENDOMETRIOZA .....	8
2.2.1. SIMPTOMI	8
2.2.2. PODTIPOVI ENDOMETRIOZE	9
2.2.3. PREHRAMBENE SMJERNICE ZA OBOLJELE OD ENDOMETRIOZE	9
2.3. USPOREDNA ANALIZA META-ANALIZA PREHRAMBENIH ČIMBENIKA I RIZIKA OD ENDOMETRIOZE .....	11
2.3.1. OPĆENITO O ISTRAŽIVANJIMA	11
2.3.2. PREGLED OBRADÉ PODATAKA UKLJUČENIH U ISTRAŽIVANJA	12
2.3.3. REZULTATI ISTRAŽIVANJA	13
2.3.4. ZAKLJUČAK O ANALIZIRANIM ISTRAŽIVANJIMA	18
3. ZAKLJUČCI .....	22
4. POPIS LITERATURE .....	23
5. PRILOZI	

## 1. UVOD

Meta-analiza omogućava tumačenje rezultate objavljenih znanstvenih istraživanja i stvaranje konačnog zaključka o rezultatima koji su bili usmjereni na ispitivanje istih ili sličnih tehnika, intervencija i/ili liječenja. Upravo ta odlika uvrstila je meta-analizu u alate koji se koriste u sažimanju ključnih informacija iz obrađenih podataka (strukturiranih, polustrukturiranih ili nestrukturiranih), velikih skupova neobrađenih podataka i/ili literature. U skupu podataka koji se analiziraju mogu biti i kontradiktorni ishodi te je upravo stoga potrebno razumjeti meta-analizu kojom će se sažeti rezultati različitih studija, od kojih je svaka dala svoje viđenje promatranog problema i interpretaciju rezultata. Uloga meta -analiza je primarno usmjerena na usporedbu rezultata koje se uključuje u promatrani skup te donošenje konačno zaključka (pozitivnom, negativnom ili nejasnom utjecaju). Uslijed prethodno navedenog, ova metoda može biti dobar alat kojim se može procijeniti potencijalni ishod bolesti uslijed konzumacije određene hrane.

Obzirom da je endometriozna, kompleksna i često izazovna ginekološka bolest koja utječe na kvalitetu života milijuna žena diljem svijeta, istražena je potencijalna poveznica bolesti i prehrane. S obzirom na složenost endometriozne, stalno se istražuju različiti aspekti ove bolesti kako bi se pronašao sveobuhvatan pristup liječenju. Jedan od ključnih čimbenika koji dobiva sve veću pozornost u pristupu endometriozni jest upravo prehrana. Prehrana, kao neizostavan dio svakodnevnog života, ima potencijal utjecati na hormonalnu ravnotežu, upalne procese i opću dobrobit organizma. Zbog toga se sve više pažnje usmjerava na proučavanje utjecaja prehrambenih navika na razvoj i tijek endometriozne.

Ovaj rad stavlja naglasak na istraživanja povezanosti između prehrane i dobrobiti žena koje se suočavaju s endometriozom, s ciljem identifikacije prehrambenih čimbenika koji mogu pozitivno utjecati na smanjenje simptoma i poboljšanje kvalitete života. Kroz temeljito razumijevanje kako prehrana može utjecati na endometriozu, otvaraju se mogućnosti personaliziranim pristupima liječenju. Ovaj rad se bavi istraživanjem dosadašnjih spoznaja o vezi između prehrane i endometriozne, analizira rezultate relevantnih studija i identificira ključne prehrambene elemente koji mogu pridonijeti poboljšanju zdravlja žena oboljelih od ove bolesti. Cilj rada je dati uvid u povezanost prethodno spomenutog kroz meta-analize, kao jednim od oblika statističke analize koja analizira rezultate različitih znanstvenih istraživanja, a model prikaza je trakasti dijagram koji je iznimno često korišten u biomedicinskom području.

## **2. TEORIJSKI DIO**

### **2.1. META-ANALIZA**

Meta-analiza je statistička metoda koja se koristi za sintezu rezultata istraživanja na sličnu temu. Kroz ovu metodu, podaci se prikupljaju iz različitih studija i analiziraju kako bi se donijeli objektivni zaključci (Hansen i sur.,2022).

#### **2.1.1. VRSTE GRAFOVA U META ANALIZI**

Vrste grafova koji se koriste u meta-analizi uključuju gustoću raspodjele efekta, forestov dijagram i funnel plot. Gustoća raspodjele efekta grafički prikazuje različite procjene učinka uključene u meta analizu, dok forestov dijagram prikazuje veličinu i smjer učinka svake studije. Funnel plot koristi se za identifikaciju potencijalne pristranosti ili asimetrije u rezultatima studija. Kroz ovu metodu, istraživači mogu dobiti sveobuhvatniji uvid u temu istraživanja i donijeti informirane zaključke (Page i sur. 2021).

#### **2.1.2. METODE PRIKUPLJANJA PODATAKA U META-ANALIZI**

Meta-analiza je statistička metoda koja omogućuje integraciju rezultata istraživanja na istu temu kako bi se dobila objektivna i pouzdana zaključna informacija. Prikupljanje podataka u meta-analizi obuhvaća sistematsko traženje i identifikaciju relevantnih istraživanja, izbor studija koje ispunjavaju kriterije kvalitete, te ekstrakciju podataka iz tih studija. Postoje različite metode prikupljanja podataka u meta analizi, uključujući ručno pretraživanje literature, pretraživanje bazama podataka i kontaktiranje autora studija radi dodatnih informacija. Ove metode omogućuju dobivanje kvantitativnih podataka potrebnih za daljnju analizu i sintezu rezultata. Kroz primjenu meta analize, mogu se otkriti trendovi i zajednički zaključci iz različitih studija, što pruža bolji uvid u istraživane fenomene i pomaže donošenje naučno utemeljenih odluka (Page i sur. 2021).

#### **2.1.3. PRIMJENA META-ANALIZA U ZNANSTVENOM ISTRAŽIVANJU**

Meta-analize omogućuju kombiniranje podataka iz više istraživanja kako bi se dobila kumulativna procjena učinka ili povezanosti varijable interesa. Primjena meta-analiza u znanstvenom istraživanju omogućuje objektivnije i pouzdanije donošenje zaključaka na osnovu dostupnih dokaza. Ova metoda ima široku primjenu u različitim područjima, uključujući medicinu, psihologiju, sociologiju i ekonomiju. Njena glavna prednost je što omogućuje kvantitativno uspoređivanje i sintezu rezultata različitih studija, dok njeni glavni ograničenja uključuju moguće pristranosti i varijabilnost između studija.

#### 2.1.4. PREDNOSTI I OGRANIČENJA META-ANALIZE

Prednost meta-analize je u mogućnosti da pruži kvantitativnu sintezu podataka, čime se omogućuje dobivanje pouzdane procjene ukupnog učinka intervencije ili povezanosti između varijabli. Ova metoda omogućuje identificiranje malih, ali značajnih efekata, koje pojedinačne studije možda ne bi mogle detektirati zbog ograničenog uzorka. Ograničenja meta-analize uključuju potencijalnu pristranost zbog selekcije studija, varijacija u kvaliteti studija koje se analiziraju, te mogućnost zanemarivanja individualnih razlika među sudionicima. Važno je uzeti u obzir ova ograničenja prilikom interpretacije rezultata meta-analize.

Objašnjenje ključnih pojmova povezanih s meta-analizom:

- I. Veličina učinka je ključni element meta-analize. To je bezdimenzionalna procjena koja pokazuje smjer i veličinu učinka liječenja, omogućujući istraživačima da razumiju koliko je jaki učinak i u kojem smjeru djeluje.
- II. Omjer izgleda (Odds Ratio) je omjer koji pokazuje vjerojatnost da će se događaj dogoditi u usporedbi s vjerojatnošću da se neće dogoditi u određenoj skupini. To je zapravo omjer izgleda između dvije skupine, što pomaže u razumijevanju razlika između tih skupina.
- III. Relativni rizik je mjera koja uspoređuje rizik između izloženih subjekata i rizik između neizloženih subjekata. Drugim riječima, to je omjer rizika između dvije skupine, pružajući uvid u to koliko je vjerojatno da će izloženi subjekti doživjeti određeni ishod u usporedbi s neizloženima.
- IV. Kada se provodi meta-analiza, koriste se različiti modeli za analizu podataka. Model s fiksnim efektima pretpostavlja da svaka studija uključena u meta analizu procjenjuje isti učinak liječenja u populaciji. Ovaj model pretpostavlja da postoji jedan pravi učinak liječenja u populaciji koji sve studije pokušavaju izmjeriti.
- V. S druge strane, model s nasumičnim efektima pretpostavlja da učinci liječenja uključenih studija predstavljaju dio distribucije učinaka liječenja koji se kreću u rasponu vrijednosti. Ovaj model omogućava varijacije među studijama, pretpostavljajući da različite studije mogu imati različite učinke zbog različitih populacija ili uvjeta.
- VI. Vizualni prikaz rezultata meta-analize često se ostvaruje kroz „Forest plot“. Ovaj grafikon prikazuje rezultate pojedinačnih studija, uključujući učinak liječenja i interval pouzdanja, kao i procjenu ukupnog učinka liječenja s pripadajućim intervalom pouzdanja. Forest plot omogućava brzo i jasno sagledavanje rezultata svih uključenih studija.
- VII. Interval pouzdanja pruža gornje i donje granice koje obuhvaćaju raspon vrijednosti oko istinite, ali nepoznate populacijske vrijednosti. Najčešće korišteni interval pouzdanja je 95%, što odgovara tipičnom značajnom nivou od 5% korištenom u testovima hipoteza.



Ako interval pouzdanja kontinuiranih mjera uključuje 0, rezultati su nesigurni. Isto tako, ako interval pouzdanja omjera izgleda i relativnog rizika uključuje 1.0, rezultati su nesigurni (Israel i Richter, 2011).

### 2.1.5. OMJER ŠANSI

Omjer šansi (engl. *Odds Ratio*, OR) je statistički pojam koji se koristi za usporedbu relativnih šansi nekog događaja, poput uspjeha, smrti ili bolesti, između dvije grupe. Za razliku od česte pogrešne interpretacije, omjer šansi nije isto što i omjer vjerojatnosti. Definiira se kao omjer vjerojatnosti da se događaj dogodi i vjerojatnosti da se ne dogodi (jednadžba br. 1), izražen kao:

$$\text{šansa nekog događaja} = \frac{p}{1-p} \quad [1]$$

gdje je  $p$  vjerojatnost tog događaja.

Na primjer, ako je vjerojatnost uspjeha tretmana 0,25, šanse za taj događaj su 0,33 (1 od 3), odnosno uspjeh je vjerojatan u jednom od četiri slučaja. Za kontrolnu grupu, s vjerojatnošću uspjeha 0,2, šanse su 0,25. Omjer šansi za uspješan ishod tretmana u odnosu na kontrolnu grupu iznosi 1,33, što znači da su šanse za uspjeh 1,33 puta veće u eksperimentalnoj grupi nego u kontrolnoj.

Ovaj izračun se koristi za analizu rezultata temeljenih na dihotomnim varijablama, odnosno onima koje se svrstavaju u dvije jasno definirane kategorije (npr. položio ispit ili nije položio). Rezultati su prikazani kao relativne frekvencije (tablica 1) ili kao udjeli (u tablica 2).

**Tablica 1.** Frekvencija tj. broj pripadnika neke grupe u određenom događaju (*prema* Vidov, 2006)

	Frekvencije	
	Događaj A	Nije događaj A
Grupa 1	a	b
Grupa 2	c	d

**Tablica 2.** Udio grupe u određenom događaju (*prema* Vidov, 2006)

	Udjeli	
	Događaj A	Nije događaj A
Grupa 1	$p_a = a/(a + b)$	$p_b = b/(a + b)$
Grupa 2	$p_c = c/(c + d)$	$p_d = d/(c + d)$

Događaji poput "položio ispit" ili "nije položio ispit" predstavljaju tipove rezultata, a izrazi a, b, c i d označavaju frekvencije, tj. broj osoba u svakom od tih događaja. Udjeli  $p_a$ ,  $p_b$ ,  $p_c$  i  $p_d$  predstavljaju proporciju svake grupe unutar određenog događaja.

Omjer šansi ( $ES_{OR}$ ), kao mjera veličine učinka, računa se koristeći podatke iz navedenih tablica sljedećim postupkom:

$$ES_{OR} = ad/bc = p_a p_d / p_b p_c \quad [2]$$

Omjer šansi pokazuje koliko je puta veća ili manja vjerojatnost događaja u Grupi 1 u odnosu na kontrolnu grupu. Vrijednost manja od 1 ukazuje na uspješniju kontrolnu grupu, dok vrijednost veća od 1 pokazuje veći uspjeh eksperimentalne grupe. Vrijednost točno 1 znači da su grupe jednako uspješne. Ova mjera efekta ima tendenciju grupiranja oko vrijednosti 1, ne 0, s tim da vrijednosti ispod 1 ukazuju na negativnu, a iznad na pozitivnu vezu. Veličina učinka od 0.5 ukazuje na efekt koji je ekvivalentan efektu veličine 2, ali u suprotnom smjeru.

Za normalizaciju distribucije veličine učinka, koristi se prirodni logaritam omjera šansi, što rezultira relativno normalnom distribucijom s aritmetičkom sredinom 0 i standardnom devijacijom od 1.83. Kad se ovaj logaritamski izračun veličine učinka ( $ES_{LOR}$ ) podijeli s 1,83, dobije se vrijednost direktno usporediva s standardnom razlikom aritmetičkih sredina ( $ES_{sm}$ ). Tako negativne vrijednosti  $ES_{LOR-a}$  (jednadžba br. 3) ukazuju na negativnu, a pozitivne na pozitivnu vezu.

$$ES_{LOR} = \log_e (ES_{OR}) \quad [3]$$

$$SE_{LOR} = \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)} \quad [4]$$

$$W_{LOR} = \frac{1}{SE_{LOR}^2} = \frac{abcd}{ab(c+d) + cd(a+b)} \quad [5]$$

Ako u tablici postoji vrijednost koja je jednaka 0, izračun po standardnim formulama nije moguć. Da bi se ovaj problem riješio s minimalnim utjecajem na točnost izračuna veličine učinka, svakoj vrijednosti u tablici dodaje se 0,5 (Vidov, 2006).

### 2.1.6. POVEZANOST IZMEĐU VARIJABLI

Istraživači često istražuju povezanost između dvije varijable, poput socijalno-ekonomskog statusa obitelji i uspjeha učenika u srednjoj školi. Za izračun veličine učinka koriste se Pearsonov koeficijent korelacije i njegove varijacije, standardna razlika aritmetičkih sredina te omjer šansi.

Pearsonov koeficijent korelacije koristi se za usporedbu dviju kontinuiranih varijabli (koje mogu imati različite vrijednosti). Kod mjerenja drugih tipova varijabli koriste se varijacije koeficijenta korelacije:

- Point-biserijalni koeficijent koristi se za povezanost dihotomne i kontinuirane varijable.
- Fi-koeficijent koristi se za povezanost dviju dihotomnih varijabli.

Povezanost između varijabli u meta-analizama često se analizira kroz koncept heterogenosti, koja pokazuje varijabilnost među uključenim studijama. Heterogenost može biti klinička (različitosti u sudionicima, tretmanima i ishodima) i metodološka (razlike u dizajnu studija i riziku pristranosti), što se reflektira u statističkoj heterogenosti, odnosno varijabilnosti u učincima tretmana koji se procjenjuju (Vidov, 2006).

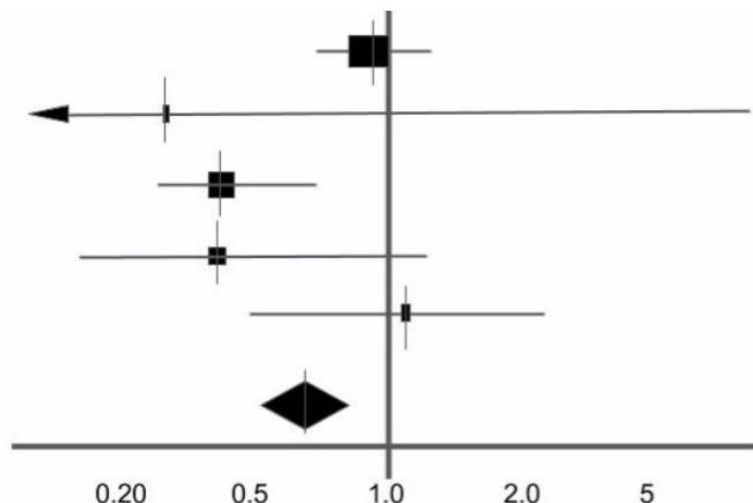
Statistička heterogenost procjenjuje se na tri načina:

1. Procjenom preklapanja točkastih procjena i njihovih 95% intervala pouzdanosti (CI) među uključenim studijama.
2. Analizom P-vrijednosti  $\chi^2$  testa heterogenosti, koja testira hipotezu o nepostojanju heterogenosti.
3. Procjenom  $I^2$  testa, koji kvantificira veličinu heterogenosti.

Preklapanje točkastih procjena i intervala pouzdanosti može se vizualizirati na forest plot-u, gdje linije koje predstavljaju pojedinačne studije šire kroz njihove točke procjene. Širina dijamanta ispod studija prikazuje ukupni kombinirani učinak sa svojim intervalom pouzdanosti. Vertikalna linija u forest plot-u predstavlja "liniju bez učinka", što odgovara vrijednosti 1 za binarne ishode kao što su omjer rizika ili omjer šansi, i vrijednosti 0 za kontinuirane ishode. Ako 95% CI pojedinačne studije ili kombinirani procijenjeni učinak prelaze liniju bez učinka, razlika između intervencije i usporednika nije statistički značajna; inače, postoji statistička značajnost (Vidov, 2006).

### 2.1.7. GRAFIČKI PRIKAZ FOREST PLOT-A

Opći oblik forest plot-a koristi oblike, strelice i linije kojima se pojašnjava i uspoređuje utjecaj promatranog faktora, a opći oblik prikazan je na slici 1.



**Slika 1.** Prikaz jednostavnog forest plot-a (prema Cantley, 2016)

Svaka horizontalna linija na forest plot-u predstavlja pojedinačnu studiju s rezultatom prikazanim kao kutija, a 95% interval pouzdanosti rezultata prikazan je kao linija. Implikacija svakog pojedinačnog istraživanja koje se nalazi s jedne ili druge strane okomite linije ovisi o korištenoj statistici. Ako pojedinačna studija prelazi okomitu liniju, to znači da se nulta vrijednost nalazi unutar 95% intervala pouzdanosti. To implicira da je rezultat studije zapravo nulta vrijednost, te stoga studija nije uočila statistički značajnu razliku između ispitivane i kontrolne skupine. Dijamant na dnu forest plot-a prikazuje rezultat kada se sve pojedinačne studije kombiniraju i prosječe. Horizontalne točke dijamanta su granice 95% intervala pouzdanosti i podliježu istoj interpretaciji kao i bilo koja druga pojedinačna studija na plotu.  $I^2$  statistika daje ideju o heterogenosti studija, tj. koliko su konzistentne. Ako je  $I^2$  vrijednost  $>50\%$ , to bi moglo značiti da su studije nekonzistentne zbog razloga koji nije slučajnost. To bi moglo učiniti zaključke koji se izvode na temelju forest plot-a upitnima (Cantley, 2016).

Opće informacije koje su se dale opći pregled metodologije meta-analize, vodi nas prema konkretnoj primjeni ove metode u kontekstu prehrane i endometrioze. Endometrijoza, kao kronična bolest koja pogađa veliki broj žena diljem svijeta, zahtijeva pažljivo proučavanje različitih potencijalnih faktora rizika, među kojima prehrana zauzima važno mjesto.

Primjenom meta-analize, cilj je objediniti podatke iz različitih studija koje su istraživale prehrambene navike i njihov utjecaj na rizik od razvoja endometrioze. Na taj način, možemo dobiti sveobuhvatan pregled dostupnih dokaza i bolje razumjeti kako određene prehrambene navike

možu utjecati na pojavu ove bolesti. Ovakav pristup omogućava donošenje informiranih preporuka za prehranu koje bi mogle pomoći u prevenciji endometrioze ili ublažavanju njezinih simptoma.

U biomedicini, meta-analiza se često koristi kao ključna metoda za procjenu rizika povezanosti različitih čimbenika s određenim zdravstvenim stanjima. Ova statistička tehnika omogućava sintezu rezultata iz različitih studija kako bi se donijeli objektivniji i precizniji zaključci. U okviru ovog rada, meta-analiza će se koristiti za istraživanje potencijalne povezanosti između prehrane i endometrioze. Sljedeće poglavlje će se usredotočiti na analizu rezultata prikupljenih studija, koristeći forest plot-ove i druge statističke alate kako bi se vizualno i kvantitativno prikazali nalazi. Poseban naglasak bit će stavljen na identifikaciju prehrambenih čimbenika koji su povezani s povećanim ili smanjenim rizikom od endometrioze.

## **2.2. ENDOMETRIOZA**

Endometrioza je kronično ginekološko stanje koje karakterizira nenormalna prisutnost endometrijskih žlijezda i strome izvan maternice, praćena kroničnom upalom. Najčešće zahvaća organe zdjelice: jajnike, jajovode, mokraćni mjehur, crijeva ili potrbušnicu (peritoneum). Rijetko se lokalizira u drugim organima izvan zdjelice: dijafragmi, pleuri, trbušnom zidu, središnjem ili perifernom živčanom sustavu. Endometrioza se obično javlja kod djevojčica i žena reproduktivne dobi. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, otprilike 10% žena reproduktivne dobi (190 milijuna) diljem svijeta dijagnosticirano je ovim stanjem (WHO, 2023). Vršna dob oboljelih je između 25 i 45 godina (Smolarz i sur. 2021). Obično je potrebno od 8 do 10 godina da se postavi dijagnoza ove bolesti (Ahn i sur. 2017).

### **2.2.1. SIMPTOMI**

Endometrioza ima varijabilni raspon manifestacija. To može biti od asimptomatskih lezija do teškog stanja koje ne ovisi o veličini lezija. Najčešće se prvi simptomi javljaju prije dobi od 20 godina (Smolarz i sur. 2021). Glavni simptomi uzrokovani endometriozom su kronična bol u zdjelici, izuzetno bolna razdoblja, dispareunija, bolno pražnjenje crijeva, abdominalna nadutost i zatvor. Također može povećati rizik od mentalnih zdravstvenih problema poput anksioznosti i depresije. Druga manifestacija endometrioze je neplodnost bez drugih simptoma, naime 40 – 50% žena koje pate od neplodnosti dijagnosticirane su s endometriozom (Saunders i sur. 2021). Postoje različiti mehanizmi kako endometrioza može utjecati na plodnost: izmijenjena anatomija zdjelice, razvoj adhezija, fibroza jajovoda, lokalna upala zdjelice, sistemski i lokalni poremećaj imunološkog sustava, promjene u hormonalnom okolišu unutar maternice i oštećena implantacija embrija (Smolarz

i sur. 2021). Osim toga, bolest značajno negativno utječe na kvalitetu života i društveno blagostanje pacijentica, bilo zbog boli ili drugih simptoma poput umora, obilnog krvarenja ili promjena raspoloženja.

### **2.2.2. PODTIPOVI ENDOMETRIOZE**

Glavna klasifikacija endometrioze temelji se na njezinoj lokalizaciji i histopatologiji. Postoje 3 podtipa: površinska peritonealna endometrioza, endometriotske ciste jajnika i duboko infiltrirajuća endometrioza. Površinska peritonealna endometrioza rijetko uzrokuje teže kliničke simptome. Nalazi se na površini organa zdjelice šupljine i često se povezuje s peritoneumom. Endometriotske ciste jajnika javljaju se na jajnicima i formiraju cistične strukture poznate kao endometriomi. Te ciste su ispunjene tekućinom i variraju po veličini. Ovaj podtip povezan je s neplodnošću i rakom jajnika. Duboko infiltrirajuća endometrioza može prodirati u unutarnje organe do dubine od 5 mm ili više unutar ili izvan zdjelice šupljine te može izobličiti lokalnu anatomiju. To je rijedak oblik endometrioze i uzrok je značajnih simptoma, stoga često zahtijeva kirurško liječenje (Wang i sur. 2020).

Patogeneza endometrioze još uvijek ima mnogo pitanja, zbog čega je relevantna tema za istraživanje. Danas postoje mnogo teorija i dokaza za svaku od njih. Potpuno razumijevanje mehanizama ovog stanja pomoći će u razvoju najučinkovitijeg liječenja, koje je trenutno ograničeno.

### **2.2.3. PREHRAMBENE SMJERNICE ZA OBOLJELE OD ENDOMETRIOZE**

Cilj prehrambenih smjernica za žene oboljele od endometrioze je pružiti im optimalnu prehranu koja može ublažiti simptome i poboljšati njihovo opće zdravlje. Ove smjernice fokusiraju se na izbjegavanje određene hrane koja može pogoršati simptome endometrioze, poput prerađenih namirnica, alkohola i kofeina. Umjesto toga, preporučuje se prehrana bogata voćem, povrćem, cjelovitim žitaricama i masnim ribama koje su korisne za smanjenje upale. Važno je također planirati obroke i jelovnik kako bi se osiguralo adekvatno unošenje hranjivih tvari, kao i održavanje redovitih obroka radi održavanja stabilne razine energije. Također je važno osigurati dovoljan unos vode kako bi se osigurala hidracija tijela i podržala opće zdravlje.

Prehrana je važan faktor u održavanju zdravlja u slučaju endometrioze. Potrebno je izbjegavati namirnice koje mogu potencijalno pogoršati simptome, kao što su mliječni proizvodi, prerađena hrana i zasićene masti. Umjesto toga, preporučuje se konzumacija antioksidanata, omega-3 masnih kiselina, vlakana i hrane bogate željezom. Redovito planiranje obroka i jelovnika, kao i konzumacija redovitih obroka umjerenosti, može pomoći u održavanju stabilne razine energije i smanjenju simptoma endometrioze. Također, važno je

osigurati adekvatnu hidraciju tijela, što se postiže unosom dovoljno vode.

Pridržavanje sljedećih prehrambenih smjernica može imati pozitivan utjecaj na žene oboljele od endometrioze (Soave i sur. 2018):

1. Antiinflamatorna prehrana

Treba povećati unos namirnica bogatih omega-3 masnim kiselinama poput masne ribe (losos, skuša, haringa), lanenog sjemena i oraha.

Treba smanjiti unos zasićenih masti koje se nalaze u crvenom mesu i prerađenim namirnicama.

2. Voće i povrće

Treba povećati unos voća i povrća, posebno onog bogatog antioksidansima i vlaknima. Ove namirnice mogu pomoći u smanjenju upala.

Treba izbjegavati pesticide i birati organsko voće i povrće kad god je to moguće.

3. Cjelovite žitarice

Preferira se unos cjelovitih žitarica poput smeđe riže, kvinoje, heljde i integralne tjestenina umjesto bijelog brašna.

Treba smanjiti unos rafiniranih ugljikohidrata i šećera.

4. Masti i ulja

Treba koristiti masti poput maslinovog ulja i avokada, koja mogu poboljšati hormonalnu ravnotežu.

5. Bjelančevine

U prehranu treba uključiti proteine niske masnoće poput piletina, puretine, ribe, mahunarki i orašastih plodova.

Preporučuje se smanjiti unos crvenog mesa, prerađenih mesnih proizvoda i punomasnih mliječnih proizvoda.

6. Ograničavanje kofeina i alkohola

Treba se ograničiti unos kofeina i alkohola, jer mogu povećati rizik od hormonske neravnoteže.

7. Izbjegavanje određenih namirnica

Neki oboljeli primjećuju poboljšanja smanjenjem ili izbjegavanjem određenih namirnica poput mliječnih proizvoda, glutena i crvenog mesa. No, ono može varirati od osobe do osobe.

8. Hidratacija

Unos dovoljne količine vode važan je za opće zdravlje, uključujući i podršku funkciji bubrega i smanjenje stvaranja boli kod endometrioze (Soave i sur. 2018).

## 2.3. USPOREDNA ANALIZA META-ANALIZA PREHRAMBENIH ČIMBENIKA I RIZIKA OD ENDOMETRIOZE

### 2.3.1. OPĆENITO O ISTRAŽIVANJIMA

Arab i suradnici (2022) u svom radu „Skupine namirnica i konzumacija nutrijenata i rizik od endometrioze: sustavni pregled i meta-analiza promatračkih studija“ proveli su istraživanje s ciljem proučavanja učinka prehrane na rizik od endometrioze, kronične ginekološke bolesti koja utječe na žene u reproduktivnoj dobi. U okviru istraživanja, autori su analizirali ulogu prehrane u prevenciji bolesti i pružili pregled dosadašnjih istraživanja na tu temu. Točnije, proučavali su povezanost između prehrambenih unosa odabranih namirnica i hranjive tvari (nutrijenata) (mliječni proizvodi, masti, voće, povrće, mahunarke i izvori proteina životinjskog podrijetla) i rizik od endometrioze među odraslim ženama. Također, opisali su faktore koji mogu dovesti do razvoja endometrioze, poput oksidacijskog stresa i izloženosti estrogenima, te dali pregled mogućih načina liječenja bolesti.

Koristili su inverzno varijabilno ponderiranu metodu fiksnih efekata za procjenu veličine učinka i odgovarajućih intervala od 95% pouzdanosti. Ukupno je 8 publikacija (4 studije) uključujući 5 kohorti i 3 slučaj-kontrola studija, s uzorcima veličine od 156 do 116 607 uključeno u ovo istraživanje. U ovom istraživanju je korištena statistička analiza za procjenu odnosa između konzumacije hrane i rizika od endometrioze. Kao mjerne jedinice za odnos korišteni su relativni rizici (RR) i omjeri izgleda (OR) u svakoj studiji, te su pretvoreni u standardizirane efekte. Izračunavanje standardiziranih efekata izvedeno je korištenjem prirodnih logaritama relativnog rizika ili omjera izgleda. Greška standarda (SE) izračunata je iz tih logaritamskih brojeva i odgovarajućeg intervala pouzdanosti od 95% (CI). Budući da se ishod relativno rijetko pojavljuje (manje od 20%), meta-analiza je temeljena na pretpostavci da su sva mjerenja relativni rizici. Metoda fiksnog efekta obrnuto proporcionalne varijance korištena je za procjenu veličine utjecaja i pripadajućeg intervala pouzdanosti od 95% (CI). Heterogenost između uključenih studija procijenjena je testom kvadrata ( $\chi^2$ ).

Kriteriji za uključenost u ovu studiju su bili: 1. izvorno ljudsko promatranje studije bilo sa slučaj-kontrola ili kohortnim dizajnom, 2. objavljeno na engleskom jeziku, 3. da izvještava o najmanje jednoj od navedenih skupina namirnica ili nutrijenata, uključujući masti, crveno meso, perad, ribu, voće, povrće, mliječne proizvode, mlijeko, sir, jaja i mahunarke, kao izloženost u vezi s rizikom od endometrioze kao ishodom.

Qi i suradnici (2021) u svom radu „Odnos između unosa mliječnih proizvoda i rizika od endometrioze: sustavni pregled i meta-analiza ovisnosti o dozi“ proveli su istraživanje o povezanost konzumacije mliječnih proizvoda i rizika od endometrioze kod žena. Korištenjem meta-analize 14 različitih opažачkih studija, koje uključuju podatke od 590,299 ispitanika, proučava se veza između konzumacije mliječnih proizvoda i rizika od endometrioze. Cilj



istraživanja je bio razumjeti je li i u kojoj mjeri konzumacija mliječnih proizvoda povezana s rizikom od endometrioze i je li veza između ova dva faktora značajna. Istraživanje također razmatra mogu li određene vrste mliječnih proizvoda biti povezane s rizikom od endometrioze, ako da, kojim mehanizmima. Rad također analizira kvalitetu dostupnih studija i razmatra koliko je kvaliteta studija važna za utvrđivanje snažnosti veze između konzumacije mliječnih proizvoda i rizika od endometrioze.

U ovom radu korištene su metode meta-analize, pregleda literature i analize podataka. Kako bi utvrdili kvalitetu dostupnih istraživanja, autori su koristili Newcastle-Ottawa Scale (NOS), instrument za procjenu kvalitete opažanih i ne eksperimentalnih studija. Također, autori su primijenili korekcijske modele koji su omogućili uključivanje podataka o mjerama učinka koje su bile različite među istraživanjima. Podaci su analizirani statistički uz upotrebu Cochran Q testa i  $I^2$  testa kako bi se odredila homogenost istraživanja i uklonile varijacije između studija. Za izgradnju grafikona doza-odgovor korištena je metoda koeficijenta polinoma. Uz to, u radu se provodi osjetljivo ispitivanje kako bi se razmotrili utjecaji pojedinih studija na ukupne rezultate i prikazali potencijalni čimbenici poput dobi, vrste mliječnih proizvoda, kvalitete studija i drugih faktora koji bi mogli utjecati na povezanost između konzumacije mliječnih proizvoda i rizika od endometrioze.

Kriteriji za uključivanje u ovu studiju su bili sljedeći: 1. unos mliječnih proizvoda kao izloženost od interesa, 2. kontrolna skupina je bila skupina koja nije konzumirala mliječne proizvode ili ih je rijetko unosila, 3. krajnja točka studije bila je pojava endometrioze, 4. tip studije bio je ograničen na studije slučaja-kontrola, kohortne studije ili randomizirane kontrolirane pokuse, 5. dostupni podaci o maksimalno prilagođenim omjerima rizika (RR), omjerima izgleda (OR), hazardnim omjerima (HR), zajedno s odgovarajućim intervalima pouzdanosti od 95% (CI) u studiji.

Kriteriji za isključivanje: 1. studije o nekonzumaciji mliječnih proizvoda, 2. krajnja točka studije nije bila pojava endometrioze, 3. isključene su presječne studije, 4. sažeci konferencija, pisma i prikazi slučajeva su isključeni.

Dvije meta-studije provedene su prema protokolima koji su sistematizirani prema podacima iz dostupnih studija i nalaze se u prilogu 1 i 2.

### **2.3.2. PREGLED OBRADJE PODATAKA UKLJUČENIH U ISTRAŽIVANJA**

Arab i sur (2022) koristili su Relativne rizike (RR) ili omjer izgleda (OR) za mjerenje odnosa između prehrambene potrošnje svake skupine hrane ili nutrijenta i rizika od endometrioze. OR ili RR su u svakom istraživanju pretvoreni u veličinu učinka korištenjem prirodnih logaritama, a standardne pogreške (SE) izračunate su iz tih logaritamskih brojeva i njihovih odgovarajućih intervala pouzdanosti od 95% (engl. *confidence interval*, CI). Budući da se ishod

(endometrijoza) relativno rijetko javlja (<20%), meta-analiza je temeljena na pretpostavci da su sve mjere relativni rizici (RR). Korištena je metoda inverzne varijance s fiksnim efektima kako bi se procijenila veličina učinka i odgovarajući interval od 95% pouzdanosti. Heterogenost između veličine učinka uključenih studija procijenjena je pomoću testa hi-kvadrat ( $\chi^2$ ) i  $I^2$  statistike [ $I^2$  indeks < 40 (niska heterogenost), 40 – 75 (umjerena heterogenost) i > 75% (visoka heterogenost)]. Mali broj uključenih studija u svakoj analizi onemogućilo je provođenje podanalize. Provedene su analize osjetljivosti kako bi se procijenio utjecaj svake studije na stabilnost rezultata meta-analize. Svaki put jedna studija je isključena kako bi se pokazao utjecaj te studije na procjenu kombiniranog učinka. Pristranost objave procijenjena je koristeći Eggerovu i Beggovu statistiku. S druge strane, Qi i suradnici (2021) u svom radu uključili su od statističkih metoda: izračunavanje mjera učinka (OR, RR, HR), provjeru heterogenosti između studija pomoću  $I^2$  statistike i Cochran Q testa, te grafikon doze-odgovora koji pomaže u vizualiziranju oblika doze-odgovora, da bi se utvrdila povezanost između konzumacije mliječnih proizvoda i rizika od endometrijoze.

U meta-analizi se javlja problem heterogenosti između uključenih studija, dakle, svaka studija ima svojstvenu statističku strukturu i učinak. Jedan od ciljeva meta-analize je bio utvrditi postoji li heterogenost između studija i koliko je izražena.

Također, korištena je metoda korekcije podataka za kontrolu utjecaja parametara kao što su dob, ukupna masa tijela, ukupni unos kalorija i kvaliteta studija, a analizom odgovora je utvrđeno da se rizik od endometrijoze značajno smanjuje s povećanjem unosa mliječnih proizvoda.

Sve navedene analize su zajedno omogućile zaključak o statistički značajnoj vezi između konzumacije mliječnih proizvoda i smanjenog rizika od endometrijoze kod žena.

### **2.3.3. REZULTATI ISTRAŽIVANJA**

Uključeno je ukupno 8 publikacija (4 studije) u sustavni pregled i meta-analizu koje su istraživali Arab i sur. (2022) s veličinom uzorka u rasponu od 156 do 116 607 ispitanika. Srednja dob ispitanika na početku studije kretala se od 18 do 41,38 godina. Studije su provedene između 2004. i 2020. godine. Među uključenim publikacijama šest ih je bilo iz SAD-a, jedna iz Italije i jedna iz Irana. Četiri publikacije objavile su osnovni srednji BMI ispitanika, a ostale publikacije su izvjestile o broju ispitanika u različitim kategorijama BMI-a. Štoviše, objavljeno je pet publikacija o kohortama, a tri su bile slučaj-kontrola. Sve uključene publikacije koristile su laparoskopski pristup za identifikaciju endometrijoze. U svim publikacijama, prehrambeni unosi ispitanika su upitnikom o učestalosti unosa hrane (rangirajući od 122 do 147 prehrambenih artikala). Četiri publikacije ispitivale su prehrambene unose sudionika nakon upisa kroz više vremenskih točaka (1991., 1995., 1999., 2003.), tri studije su ispitivale ovo

pitanje tijekom upisa ispitanika, a Nodler i sur. (2020) su ispitivali retrospektno o prehrani tijekom adolescencije. Štoviše, sve publikacije prilagodile su ukupnu energiju unosa osim rada Parazzinija i sur. (2004)

S druge strane, Qi i sur. (2021) uključili su statističke metode, kao što su izračunavanje mjera učinka (OR, RR, HR), provjera heterogenosti između studija pomoću  $I^2$  statistike i Cochran Q testa, te grafikon doze-odgovora koji pomaže u vizualiziranju oblika doze-odgovora, kako bi se utvrdila povezanost između konzumacije mliječnih proizvoda i rizika od endometrioze. U meta-analizi se javlja problem heterogenosti između uključenih studija, dakle, svaka studija ima svojstvenu statističku strukturu i učinak. Jedan od ciljeva meta-analize je utvrditi postoji li heterogenost između studija i koliko je izražena. Ako je heterogenost izražena, meta-analiza će koristiti tzv „random effects model“ koji uzima u obzir varijabilnost između studija, a ako heterogenost nije prisutna, može se koristiti tzv. „fixed effects model“. U radu Qi i sur. utvrđena je značajna heterogenost između studija ( $I^2 = 76,9\%$ , Cochran Q = 34.29, df = 9, p < 0,0001), što ukazuje na to da postoji razlika između učinka mliječnih proizvoda na rizik od endometrioze u pojedinim studijama.

Također, Qi i sur. (2021) koristili su metodu korekcije podataka za kontrolu konfuzije kao što su dob, ukupna težina, ukupni unos kalorija i kvaliteta studija. Analizom doze-odgovora utvrđeno je da se rizik od endometrioze značajno smanjuje s povećanjem unosa mliječnih proizvoda. Sve navedene analize omogućile su zaključak o statistički značajnoj vezi između konzumacije mliječnih proizvoda i smanjenog rizika od endometrioze kod žena.

### **Primjena meta-analize**

Arab i sur. (2022) su uz pomoć meta-analize utvrdili povezanost prehrambenog unosa mliječne hrane i rizika od endometrioze, koji se može sažeti kroz sljedeće točke:

- Ukupni mliječni proizvodi: Meta-analiza pokazala je smanjen rizik od endometrioze pri unosu ukupnih mliječnih proizvoda, uključujući proizvode s niskim i visokim udjelom masti (RR 0,90; 95% CI, 0,85 do 0,95; P<0,001) bez značajne heterogenosti.
- Mliječni proizvodi s visokim udjelom masti: Tri studije koje su provodili Nodler i sur. (2020), Samaneh i sur. (2019) te Harris i sur. (2013) nisu pokazale povezanost između unosa visoko masnih mliječnih proizvoda (npr. punomasno mlijeko, maslac) i rizika od endometrioze (RR 0,94; 95% CI, 0,88 do 1,01; P=0,083).
- Mliječni proizvodi s niskim udjelom masti: Te tri iste studije navedene kod mliječnih proizvoda s visokim udjelom masti nisu našle povezanost između unosa nemasnih mliječnih proizvoda (npr. obrano mlijeko, jogurt) i rizika od endometrioze (RR 1,00; 95% CI, 1,00 do 1,01; P=0,073), ali je zabilježena značajna heterogenost.

- Sir: Studije Nodler i sur. (2020), Harris i sur. (2013) i Parazzinija i sur. (2004) nisu pronašle povezanost između unosa sira i rizika od endometrioze (RR 0,94; 95% CI, 0,88 do 1,00; P=0,819).
- Mlijeko: Te tri iste studije kao i za sir pokazale su da unos mlijeka nije povezan s rizikom od endometrioze (RR 0,98; 95% CI, 0,91 do 1,05; P=0,509), uz značajnu heterogenost.

Qi i sur. (2021) su također provodili istraživanje o učinku ukupnog unosa mliječne hrane i rizika od endometrioze te se njihovi rezultati mogu sažeti na sljedeći način:

- Prema četiri studije Nodler i sur. (2020), Samaneh i sur. (2019), Harris i sur. (2013) te Trabert i sur. (2011) s 2,328 slučajeva, visok unos mliječnih proizvoda povezan je s manjim rizikom od endometrioze u usporedbi s niskim unosom (RR 0,83, 95% CI 0,74–0,93; I<sup>2</sup> 0%). Doza - odgovor analiza s 2,250 slučajeva pokazuje da povećanje unosa mliječnih proizvoda smanjuje rizik od endometrioze, posebice kada je unos bio više ili jednako od 21 porcija na tjedan (RR 0,87, 95% CI 0,76–1,00; p-nelinearnost = 0,04)
- Mliječni proizvodi s visokim udjelom masti: Tri studije Nodler i sur. (2020), Samaneh i sur. (2019) i Harris i sur. (2013) s 2.044 slučajeva pokazale su da žene s visokim unosom mliječnih proizvoda s visokim udjelom masti imaju manji rizik od endometrioze u usporedbi s onima s niskim unosom (RR 0,86, 95% CI 0,75–0,98; I<sup>2</sup> 0%). Dvije studije s ukupno 1.966 slučajeva potvrđuju da se rizik značajno smanjuje kada je konzumacija ovih proizvoda više ili jednako 18 porcija tjedno (RR 0,86, 95% CI 0,76–0,96)
- Mliječni proizvodi s niskim udjelom masti: Tri studije Nodler i sur. (2020), Samaneh i sur. (2019) i Harris i sur. (2013) s 2.044 slučajeva pokazuju da visoki unos mliječnih proizvoda s niskim udjelom masti nije povezan sa smanjenjem rizika od endometrioze (RR 0,98, 95% CI 0,94–1,02; I<sup>2</sup> 0%). Zbog ograničenog broja studija, meta-analiza doza-odgovor nije mogla biti provedena.
- Punomasno mlijeko: Dvije studije Nodler i sur. (2020) i Harris i sur. (2013) s 1.966 slučajeva pokazuju da visoki unos punomasnog mlijeka nije povezan s rizikom od endometrioze (RR 0,90, 95% CI 0,72–1,12; I<sup>2</sup> 0%). Zbog ograničenog broja studija, meta-analiza doza-odgovor nije provedena.
- Sladoled: Dvije studije Nodler i sur. (2020) i Harris i sur. (2013) s 1.966 slučajeva pokazale su da visoki unos sladoleda nije povezan s rizikom od endometrioze (RR 0,83, 95% CI 0,50–1,73; I<sup>2</sup> 0%). Zbog ograničenog broja studija, meta-analiza doza-odgovor nije provedena.

- Mliječni proizvodi s niskim udjelom masti/Obrano mlijeko: Dvije studije Nodler i sur. (2020) i Harris i sur. (2013) s 1.966 slučajeva nisu pronašle povezanost između visokog unosa mliječnih proizvoda s niskim udjelom masti/obranog mlijeka i pojave endometrioze (RR 0,83, 95% CI 0,50–1,73; I<sup>2</sup> 0%). Meta-analiza doza-odgovor nije provedena zbog ograničenog broja studija.
- Jogurt: Dvije studije Nodler i sur. (2020) i Harris i sur. (2013) s 1.966 slučajeva nisu pokazale smanjenje rizika od endometrioze kod žena s visokim unosom jogurta u usporedbi s onima s niskim unosom (RR 0,83, 95% CI 0,62–1,11; I<sup>2</sup> 44,9%). Meta-analiza doza-odgovor nije provedena zbog rijetkog broja studija.
- Sir: Pet studija Nodler i sur. (2020), Ashrafi i sur. (2020), Harris i sur. (2013), Heilier i sur. (2007) te Parazzini i sur. (2004) s 2.765 slučajeva istraživale su povezanost unosa sira s rizikom od endometrioze. Uspoređujući s niskim unosom sira, žene s visokim unosom sira možda imale su smanjeni rizik od endometrioze (RR 0,86, 95% CI 0,74–1,00; I<sup>2</sup> 0%). U meta-analizi doza-odgovor sudjelovalo je četiri studije s ukupno 2.677 slučajeva. Unos sira bio je obrnuto povezan s rizikom od endometrioze. Konkretno, kako je unos sira rastao, rizik od endometrioze je imao tendenciju značajnog smanjenja kada je unos sira bio više ili jednako 2 porcije tjedno (RR 0,89, 95% CI 0,79–1,00;) (Qi i sur., 2021)
- Maslac: Tri studije Nodler i sur. (2020), Heilier i sur. (2007) i Parazzini i sur. (2004) s 1.173 slučaja sugerirale su da visoki unos maslaca može povećati rizik od endometrioze u usporedbi s niskim unosom (RR 1,27, 95% CI 1,03–1,55; I<sup>2</sup> 0%). Meta-analiza doza-odgovor nije bila moguća zbog ograničenog broja studija.

Povezanost između prehrambenog unosa masti i rizika od endometrioze te rezultati meta-analize upućuju na sljedeće:

- Ukupne masti: Meta-analiza tri studije Samaneh i sur. (2019), Trabert i sur. (2011) te Missmer i sur. (2019) nije pokazala povezanost između unosa ukupnih masti i rizika od endometrioze (RR 1.00; 95% CI, 0.93 do 1.08; P=0.907).
- Monozasićene masne kiseline (MUFA): Slično te tri studije nisu našle povezanost između unosa MUFA i rizika od endometrioze (RR 0.92; 95% CI, 0.82 do 1.04; P=0.190).
- Polinezasićene masne kiseline (PUFA): Također te tri studije nisu pokazale povezanost između unosa PUFA i rizika od endometrioze (RR 0.93; 95% CI, 0.86 do 1.02; P=0.114).
- Zasićene masne kiseline (SFA): Te tri studije pokazale su povezanost između unosa SFA i povećanog rizika od endometrioze (RR 1.06; 95% CI, 1.04 do 1.09; P<0.001).

- Trans masne kiseline (TFA): Kao i kod SFA gore navedene studije pokazale su povezanost između unosa TFA i povećanog rizika od endometrioze (RR 1.12; 95% CI, 1.02 do 1.23; P=0.019).

Povezanost između prehranbenog unosa voća, povrća i rizika od endometrioze:

- Voće: Kvantitativna analiza četiri studije Samaneh i sur. (2019), Harris i sur. (2018), Trabert i sur. (2011) te Parazzini i sur. (2004) nije pokazala povezanost između unosa voća i rizika od endometrioze (RR 0.97; 95% CI, 0.92 do 1.02; P=0.209).
- Povrće: Te studije također nisu našle povezanost između unosa povrća i rizika od endometrioze (RR 0.97; 95% CI, 0.92 do 1.02; P=0.256).

Povezanost između prehranbenog unosa mahunarki i rizika od endometrioze:

- Tri studije Samaneh i sur. (2019), Harris i sur. (2018) te Trabert i sur. (2011) pokazale su da nema značajne povezanosti između unosa mahunarki i rizika od endometrioze (RR 1.00; 95% CI, 0.93 do 1.08; P=0.921).

Povezanost između prehranbenog unosa proteina životinjskog porijekla 8jaja, riba, perad i crveno meso) i rizika od endometrioze može se sažeti na sljedeće ishode:

- Jaja: Tri studije Samaneh i sur. (2019), Yamamoto i sur. (2018) te Parazzini i sur (2004) nisu pokazale povezanost između unosa jaja i rizika od endometrioze (RR 1,06; 95% CI, 0,99 do 1.15; P=0,10).
- Riba: Četiri studije Samaneh i sur. (2019), Yamamoto i sur. (2018), Trabert i sur. (2011) te Parazzini i sur (2004) nisu našle povezanost između unosa ribe i rizika od endometrioze (RR 0.96; 95% CI, 0,91 do 1,02; P=0,208).
- Perad: Tri studije Samaneh i sur. (2019), Yamamoto i sur. (2018) te Trabert i sur. (2011) nisu pokazale povezanost između unosa peradi i rizika od endometrioze (RR 1,08; 95% CI, 0,98 do 1,18; P=0,104).
- Crveno meso: Četiri studije Samaneh i sur. (2019), Yamamoto i sur. (2018), Trabert i sur. (2011) te Parazzini i sur (2004) pokazale su povezanost između unosa crvenog mesa i povećanog rizika od endometrioze (RR 1,17; 95% CI, 1,08 do 1,26; P<0,001).

#### 2.3.4. ZAKLJUČAK O ANALIZIRANIM ISTRAŽIVANJIMA

Arab i sur. (2022) su u svojoj meta-analizi utvrdili smanjeni rizik od endometrioze povezan s visokim unosom mliječnih proizvoda. Njihovo istraživanje pokazuje da visoki unos mliječnih proizvoda može smanjiti rizik od endometrioze, dok visoka konzumacija crvenog mesa, zasićenih (SFA) i trans-masnih kiselina (TFA) povećava taj rizik. Nalazi o ukupnom unosu mliječnih proizvoda u skladu su s prethodnim istraživanjima, iako su razlike u metodama procjene unosa hrane mogle uzrokovati kontroverze, jer su studije koristile različite metode za procjenu prehranbenog unosa, od upitnika o prehranbenim navikama do intervjua.

Mogući mehanizmi kojima mliječni proizvodi smanjuju rizik od endometrioze uključuju kalcij i vitamin D, koji suzbijaju faktore rasta poput inzulina sličnih faktora rasta i reguliraju negativne modulatore rasta. Kalcij i mliječni proizvodi također smanjuju upalne faktore poput ROS-a, TNF- $\alpha$  i IL-6. Vitamin D ima antiupalne učinke, smanjujući CRP, dok kazein i sirutka u mliječnim proizvodima imaju antiupalna, antikancerogena i imunomodulacijska svojstva. Visokoproteinska prehrana može smanjiti rizik od endometrioze kroz modulaciju endokrinog i imunološkog sustava te gubitak tjelesne mase. Analiza nije pokazala povezanost između ukupnog unosa masti, mononezasićenih (MUFA) i polinezasićenih masnih kiselina (PUFA) s rizikom od endometrioze. Međutim, zasićene masne kiseline (SFA) i TFA bile su povezane s povećanim rizikom. Ranija istraživanja također su pokazala slične rezultate, s TFA koje povećavaju rizik i omega-3 masne kiseline koje ga smanjuju.

Qi i sur. (2021) u svojoj meta-analizi s 120,706 sudionika također su pokazali da unos mliječnih proizvoda smanjuje rizik od endometrioze, s dozno-ovisnim odnosom gdje je značajno smanjen rizik pri unosu  $\geq 21$  obroka/tjedno. Visok unos masnih mliječnih proizvoda također je povezan sa smanjenjem rizika pri unosu  $\geq 18$  obroka/tjedno. Međutim, nema dokaza za smanjenje rizika kod unosa mliječnih proizvoda s niskim udjelom masti, a dozno-ovisni odnos nije mogao biti detaljno istražen zbog malog broja studija. Analize po kategorijama pokazuju da visoki unos sira može smanjiti rizik, dok unos mlijeka možda nema isti učinak, osim u skupini s više od 18 obroka/tjedno. Ostali mliječni proizvodi poput punomasnog i obranog mlijeka, sladoleda i jogurta nisu pokazali značajne veze s endometriozaom. Također, visoki unos maslaca može povećati rizik, ali detaljnije analize nisu moguće zbog nedostatka studija.

Simptomi endometrioze uključuju bol u zdjelici, dismenoreju, dispareuniju, disuriju, malnutriciju i/ili neplodnost. Endometrioza se često otkriva zbog dismenoreje, koja je česta u zemljama u razvoju. Prehrana i način života mogu utjecati na rizik od endometrioze putem upale, estro-

gena, menstrualnog ciklusa i prostaglandina. Patogeneza endometrioze je kompleksna, s teorijama implantacije, celomske teorije, upalnih procesa, endometrioma i hormonalnih receptora kao glavnim fokusima istraživanja. TNF- $\alpha$  i drugi citokini igraju važnu ulogu u upalnim aspektima bolesti, dok vitamin D i magnezij iz mliječnih proizvoda mogu pružiti zaštitu. Studija Qi i sur. (2021) ističe prednosti kao što su prva sustavna kvalitativna meta-analiza ove vrste, potvrđena dozno-ovisnom analizom. Otkriveni suprotni rezultati upućuju na potrebu daljnjih istraživanja. Iako su rezultati studija visoke kvalitete s niskom do umjerenom heterogenošću, ograničenja uključuju nedostatak studija za detaljnije analize.

Ukupno gledano, unos mliječnih proizvoda pokazuje povezanost s smanjenjem rizika od endometrioze, osobito kada prosječni dnevni unos iznosi  $\geq 3$  obroka. Analiza prema specifičnim vrstama mliječnih proizvoda ukazuje da žene koje konzumiraju više visokomasnih mliječnih proizvoda i sira mogu imati smanjeni rizik od razvoja endometrioze. S druge strane, visoki unos maslaca može biti povezan s povećanim rizikom od ove bolesti.

Meta analize, tj. istraživanja Arab i sur. (2022) te Qi i sur. (2021) pokazuju da visok unos mliječnih proizvoda može smanjiti rizik od endometrioze. Qi i sur. (2021) su utvrdili da je unos više od 21 porcije mliječnih proizvoda tjedno povezan s nižim rizikom od endometrioze, dok su visokomasni mliječni proizvodi i sir pokazali zaštitni učinak, a visok unos maslaca povećava rizik.

S druge strane, Arab i sur. (2022) su našli sličan zaštitni učinak visokog unosa mliječnih proizvoda (RR 0,90), ali nisu proveli detaljnu analizu doza-odgovor. Oni su također analizirali utjecaj drugih prehrambenih skupina, zaključivši da povećan unos crvenog mesa, trans masnih kiselina i zasićenih masnih kiselina povećava rizik od endometrioze. Qi i sur. (2021) pružaju detaljniju analizu specifičnih mliječnih proizvoda, dok Arab i sur. (2022) nude širi kontekst uključujući utjecaj drugih prehrambenih čimbenika. Oba istraživanja konsenzusom sugeriraju da visok ukupan unos mliječnih proizvoda može smanjiti rizik od endometrioze, što može biti važno za prehrambene smjernice za žene.

Nakon svih prikupljenih podataka/informacija, primjenom načela konceptualnog modeliranja (Gajdoš Kljusurić, 2020), prijenos informacija krajnjim korisnicima, u ovom slučaju ženama u riziku od endometrioze, može se olakšati primjenom opće poznatih oblika i boja. Iz tog razloga, kako bi se vizualno olakšalo razumijevanje koje namirnice su pogodne, a koje treba izbjegavati kod rizika od endometrioze, korišten je „pristup“ semafora (slika 2).





**Slika 2.** Semafor i boje korištene za oznake u tablici 3 (vlastita ilustracija)





















Semafor je izabran jer predstavlja uputu za daljnje djelovanje tj. navigaciju te se u digitalnim aplikacijama koriste za komunikaciju (McCrorie i sur., 2016).

Zeleno svjetlo označava namirnice koje su sigurne za konzumaciju i koje mogu pomoći u smanjenju rizika od endometrioze. Žuto svjetlo predstavlja namirnice koje treba konzumirati umjereno, dok crveno označava namirnice koje se ne preporučuju i koje bi trebalo izbjegavati. Ovaj pristup omogućuje jednostavan i jasan način za razumijevanje prehrambenih smjernica vezanih uz endometriozu.

Skupine namirnica koje su analizirane u meta studijama (Arab i sur., 2022; Qi i sur., 2021) su izdvojene u tablicu od mliječnih proizvoda, vrste masti, voća, povrća te proteinima bogate namirnice kao što su mahunarke, jaja, riba, perad i meso (tablica 3). Svako namirnici pridružena je preporuka u formi riječi, ali i boja semafora što svakako može biti prezentirano u formi infografike ili sl. a u skladu je i sa istraživanjem McCrorie i suradnika (2016) koji su istraživali načine zdravstvene komunikacije u digitalnom okruženju u kojem upravo boje semafora imaju ključnu ulogu.

Tako kategorizacija namirnica pokazuje kako u ispitivanih 9 namirnica iz skupine mlijeka i proizvoda, dvije imaju poželjan (zeleni) status, a to su sir i ukupni mliječni proizvodi. Maslac je jedini od mliječnih proizvoda koji se ne preporuča jer se utvrdila njegova povezanost s endometriozom (Arab i sur., 2022). Neutralni status dodijeljen je svim oblicima masti izuzev zasićenih i trans masnih kiselina (SFA i TFA) za koje je također utvrđen negativan utjecaj na tijek bolesti.

**Tablica 3.** Kategorizacija namirnica na temelju njihove povezanosti s rizikom od endometrioze, primjenom boja semafora (*prema Arab i sur., 2022; Qi i sur., 2021*)

Namirnica	Preporuka	Status
Ukupni mliječni proizvodi	Preporučeno	
Mliječni proizvodi visokog udjela masti	Neutralno	
Sir	Preporučeno	
Mlijeko	Neutralno	
Obrano mlijeko/mlijeko s niskim udjelom masti	Neutralno	
Sladoled	Neutralno	
Jogurt	Neutralno	
Maslac	Ne preporuča se	
Ukupna mast	Neutralno	
MUFA (mononezasićene masne kiseline)	Neutralno	
PUFA (polinezasićene masne kiseline)	Neutralno	
SFA (zasićene masne kiseline)	Ne preporuča se	
TFA (trans masne kiseline)	Ne preporuča se	
Voće	Neutralno	
Povrće	Neutralno	
Mahunarke	Neutralno	
Crveno meso	Ne preporuča se	
Riba	Neutralno	
Perad	Neutralno	
Jaja	Neutralno	

Proteinima bogate namirnice imaju neutralno djelovanje, osim crvenog mesa koje je povezano s njegovim sadržajem zasićenih masnih kiselina (Astrup i sur., 2020).

### 3. ZAKLJUČCI

1. Meta-analiza je moćan alat za usporedbu različitih studija jer sistematski kombinira podatke iz više istraživanja, povećavajući statističku snagu i omogućujući robusnije zaključke. Ona potvrđuje korisnost kombiniranja podataka iz više studija kako bi se postigao jasniji uvid u utjecaj prehrane na rizik od endometrioze, naglašavajući važnost uravnotežene prehrane u prevenciji i upravljanju ovom bolešću.
2. Sistematski pregled i meta-analiza potvrdili su utjecaj različitih prehrambenih faktora i njihove povezanosti s rizikom od endometrioze.
3. Rezultati ukazuju na značajnu povezanost prehrambenih obrazaca i rizika od endometrioze. Specifične prehrambene komponente identificirane su kao one koje povećavaju ili smanjuju rizik od razvoja ove bolesti.
4. Veći unos mliječnih proizvoda, posebno onih bogatih kalcijem i vitaminom D, povezan je sa smanjenim rizikom od endometrioze zbog njihovih protuupalnih i antioksidativnih svojstava. S druge strane, konzumacija crvenog mesa i namirnica bogatih trans mastima i zasićenim mastima povezana je s povećanim rizikom zbog njihovog potencijala za poticanje upale i promjenu metabolizma estrogena.
5. Preporuča se uključiti raznovrsne mliječne proizvode, voće i povrće u prehranu, dok bi trebalo smanjiti unos crvenog mesa i namirnica bogatih trans mastima i zasićenim mastima kako bi se upravljalo i potencijalno smanjilo rizik od endometrioze.
6. Meta-analiza je izvanredan alat za nutricioniste jer omogućuje sveobuhvatnu procjenu i usporedbu različitih studija o prehrambenim obrascima i njihovom utjecaju na zdravlje. Nutricionisti su ključni u tumačenju rezultata meta-analize i planiranju prehrambenih smjernica temeljenih na čvrstim znanstvenim dokazima. Korištenjem meta-analize, nutricionisti mogu pružiti bolje savjete i razviti učinkovite prehrambene strategije za poboljšanje zdravlja i prevenciju bolesti kao što je endometriza.

#### 4. POPIS LITERATURE

Ahn S.H, Singh V, Tayade C (2017) Biomarkers in endometriosis: Challenges and opportunities. *Fertil Steril* **107**, 523–532. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.009>

Arab A, Karimi E, Vingrys K, Kelishadi MR, Mehrabani S, Askari G (2022) Food groups and nutrients consumption and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr J* **21**, 58. <https://doi.org/10.1186/s12937-022-00812-x>

Ashrafi M, Jahangiri N, Sadatmahalleh SHJ, Aliani F, Akhoond MR (2020) Diet and The Risk of Endometriosis in Iranian Women: A Case-Control Study. *Int J Fertil Steril* **14**, 193 – 200. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2020.44378>

Astrup A, Magkos F, Bier DM, Brenna T, de Oliveira Otto MC, Hill JO (2020) Saturated Fats and Health: A Reassessment and Proposal for Food-Based Recommendations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* **76**, 844-857. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.077>

Cantley N (2016) Tutorial: How to read forest plot – Cochrane. <https://s4be.cochrane.org/blog/2016/07/11/tutorial-read-forest-plot/> Pristupljeno 1. srpnja 2024.

Gajdoš Kljusurić J (2020) Modeliranje i optimiranje u nutricionizmu. Element, Zagreb.

Hansen C, Steinmetz H, Block J (2022) How to conduct meta-analysis in eight steps: a practical guide. *Manag Rev* **72**, 1 – 19. <https://doi.org/10.1007/s11301-021-00247-4>

Harris HR, Chavarro JE, Malspeis S, Willett WC and Missmer SA (2013) Dairy-Food, Calcium, Magnesium, and Vitamin D Intake and Endometriosis: A Prospective Cohort Study. *Am J Epidemiol* **177**, 420 – 430 <https://doi.org/10.1093/aje/kws247>

Harris HR, Chavarro JE, Malspeis S, Willett WC and Missmer SA (2018) Fruit and vegetable consumption and risk of endometriosis. *Hum Reprod* **1**, 715 – 727. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey014>

Heidi I and Randy R, (2011) A guide to understanding meta – analysis. *J Orthop Sports Phys Ther* **41** (7), 496 – 504. <https://doi.org/10.2519/jospt.2011.3333>

Heilier JF, Donnez J, Nackers F, Rousseau R, Verougstraete V, Rosenkranz K i sur. (2007) Environmental and host-associated risk factors in endometriosis and deep endometriotic nodules: a matched case-control study. *Environ Res* **103**, 121 -9. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2006.04.004>

Israel H and Richter RR (2011) A guide to understanding meta-analysis. *J Orthop Sports Phys*

*Ther* **41**, 496 – 504. <https://doi.org/10.2519/jospt.2011.3333>

Kossmeier M, Tran U.S and Voracek M (2020) Charting the landscape of graphical displays for meta-analysis and systematic reviews: a comprehensive review, taxonomy, and feature analysis. *BMC Med Res Methodol* **20**, 1-24. <https://doi.org/10.1186/s12874-020-0911-9>

McCrorie AD, Donnelly C, McGlade KJ (2016) Infographics: Healthcare Communication for the Digital Age. *Ulster Med J* **85**, 71-75.

Missmer SA, Chavarro JE, Malspeis S, Bertone-Johnson ER, Hornstein MD, Spiegelman D i sur. (2010) A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Hum Reprod* **25**, 1528 – 35. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq044>

Nodler JL, Harris HR, Jorge EC, Fraizer AL, Missmer SA (2020) Dairy consumption during adolescence and endometriosis risk. *Am J Obstet Gyn* **222**, 257.e1-257.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.010>

Page M.J, McKenzie J.E, Bossuyt P, Boutron I, Hoffmann T.C, Mulrow C.D i sur. (2021) The PRISMA 2020 statment: an updated guideline for reporting systematic reviews *BMJ* 372,n71 <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Parazzini F, Chiaffarino F, Surace M, Chatenoud L, Cipriani S, Chiantera V i sur. (2004) Selected food intake and risk of endometriosis. *Hum Reprod* **19**, 1755-1759. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh395>

Qi X, Zhang W, Ge M, Sun Q, Peng L, Cheng W, Li X (2021) Relationship Between Dairy Products Intake and Risk of Endometriosis: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Front Nutr* **8**, 701860. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.701860>

Samaneh Y, ShahidehJahanian S, Azadeh M, Anoshirvan (2019) The association of food consumption and nutrient intake with endometriosis risk in Iranian women: A case-control study. *Int J Reprod BioMed* **17**, 661 – 670. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v17i9.5102>

Saunders P.T.K, Horne A.W (2021) Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell* **184**, 2807–2824. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.041>

Seide S E, Jensen K, and Kieser M (2021) Utilizing radar graphs in the visualization of simulation and estimation results in network meta-analysis. *Res Synth Methods* **12**, 96 – 105. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1412>

Smolarz B, Szyłto K, Romanowicz H (2021) Endometriosis: Epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (Review of literature). *Int J Mol Sci* **22**, 10554. <https://doi.org/10.3390/ijms221910554>

Soave I, Occhiali T, Wenger J, Pluchino N, Caserta D and Marci D (2018) Endometriosis and food habits: Can diet make the difference? *J Endometr Pelvic Pain Disord* **10**, 59 – 71. <https://doi.org/10.1177/2284026518773212>

Trabert B, Peters U, De Roos AJ, Scholes D, Holt VL (2011) Diet and risk of endometriosis in population-based case-control study. *Br J Nutr* **105**, 459 – 67. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20875189/>

Vidov M (2006) Meta-analiza u sustavima E – učenja. Diplomski rad. Split: Fakultet prirodoslovno – matematičkih znanosti i kineziologije u Splitu, Split.

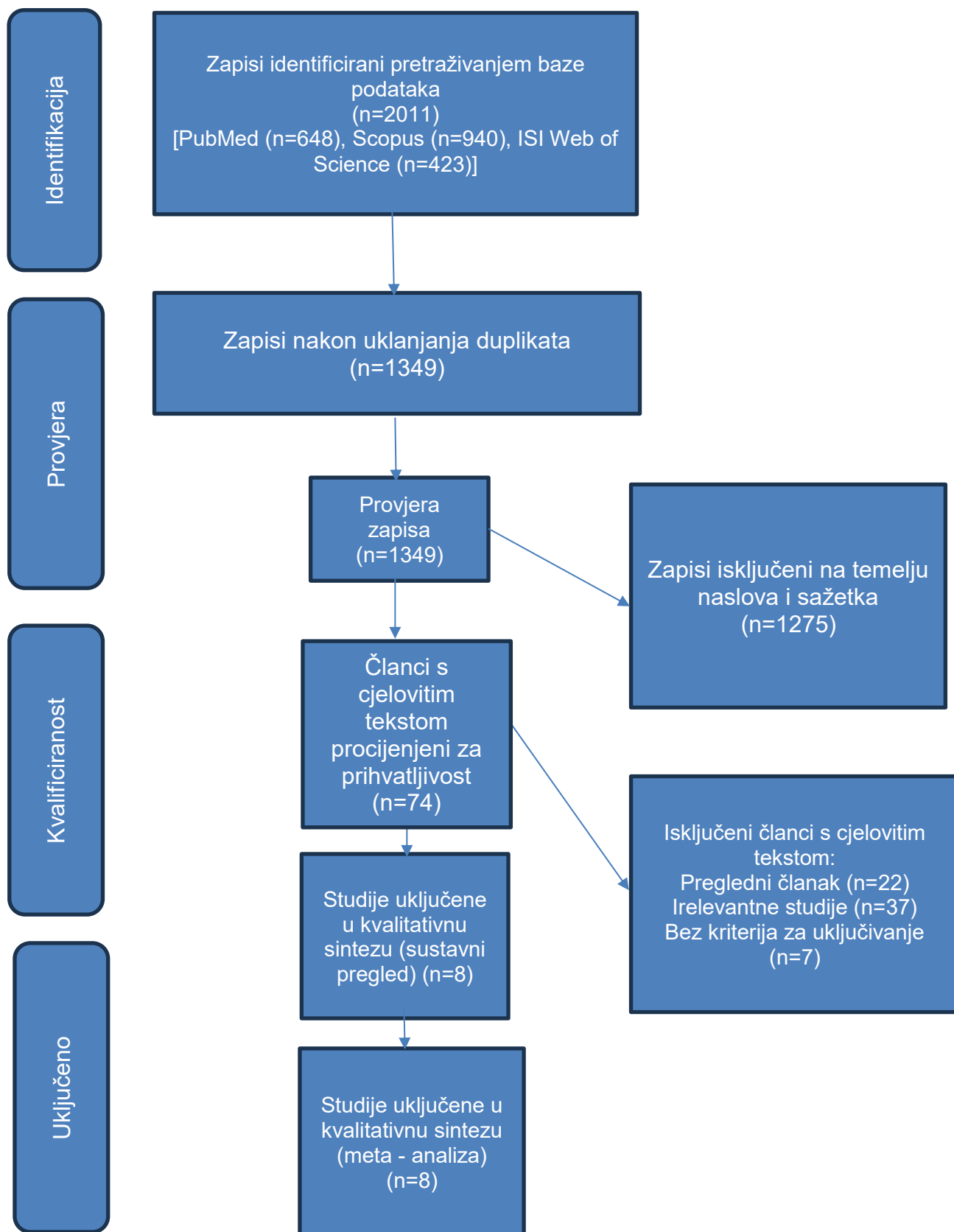
Wang Y, Nicholes K, Shih I.M (2020) The origin and pathogenesis of endometriosis. *Annu Rev Pathol* **15**, 71–95. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032654>

WHO (2023) Endometriosis. WHO-World Health Organisation. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis> Pristupljeno 12. studenog 2023.

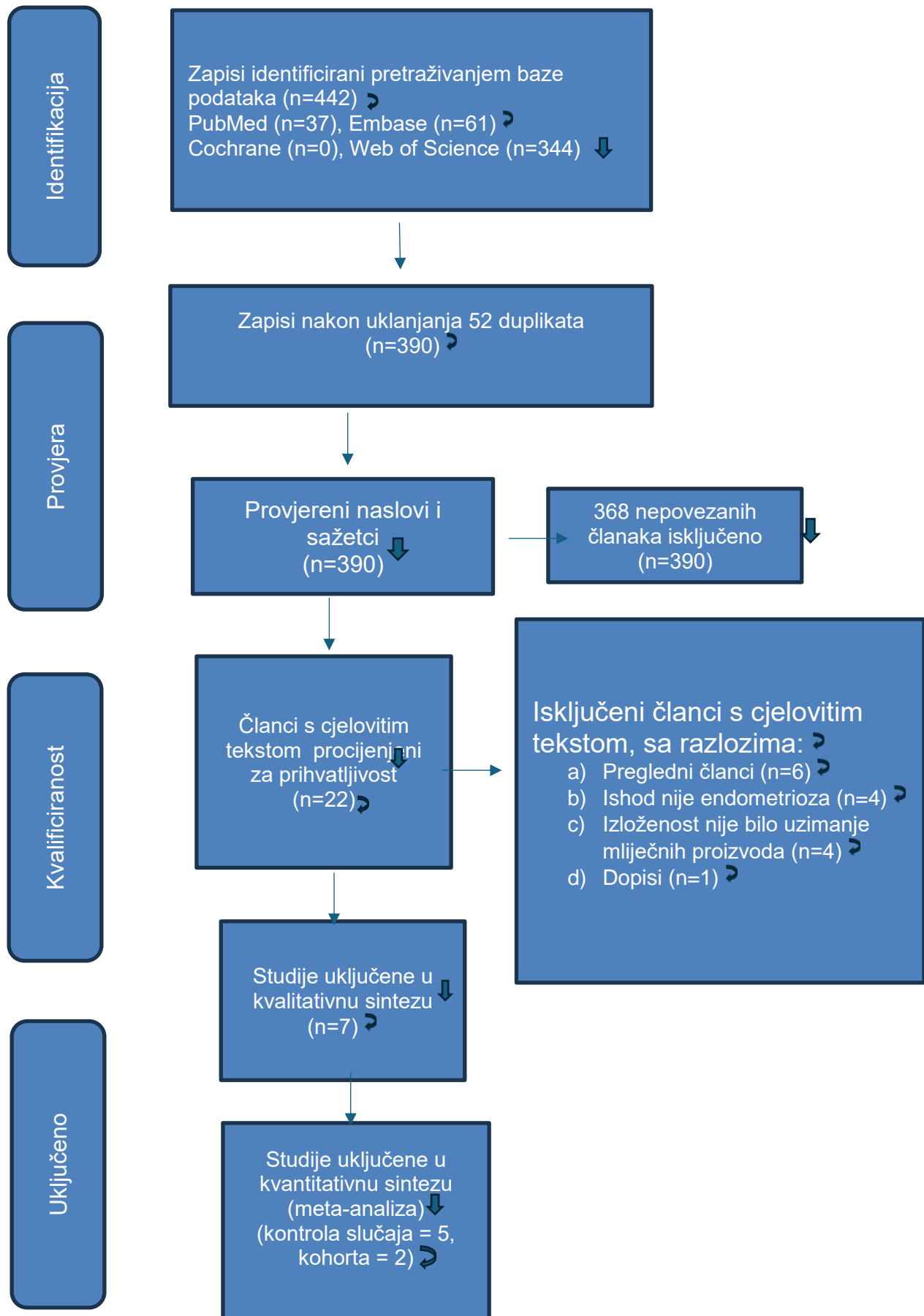
Yamamoto A, Harris HR, Vitonis AF, Chavarro JE, Missmer SA (2018) A prospective cohort study of meat and fish consumption and endometriosis risk. *Am J Obstet Gynecol* **219**, 178.e1-178.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.05.034>

## 5. PRILOZI

Prilog 1. Dijagram toka odabranih studija iz istraživanja Arab i sur. (2022)



**Prilog 2.** Dijagram toka odabranih studija iz istraživanja Qi i sur. (2021)





## Izjava o izvornosti

Ja, Hana Čaklec, 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