

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

FARMAZIA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE FARMACIA

Nutrizioaren eragina dismenorrea eta hilekoaren aurreko sindromean

Nora Doiz García

Tutorea: Itziar Eseberri Barace

Giza Nutrizioa eta Dietetika 2022-2023

AURKIBIDEA

Laburpena	2
Laburdurak	3
Sarrera	5
Dismenorrea	6
HAS	7
Dismenorrea eta HAS-ren tratamendua	9
Helburuak	13
Metodologia	13
Garapena	14
Ondorioak	24
Bibliografia	26

LABURPENA

Ziklo menstrualak ugalketa garaian dauden emakumeek (15-44) hilerok pairatzen duten prozesu fisiologikoa da. Prozesu honek hainbat funtzio erregulatzen ditu, hala nola hormonaren sintesia. Emakume askok ziklo menstrualaren irregulartasunak pairatzen dituzte, zeintzuk euren bizikaltatea konprometituko duten. Lan honetan, dismenorrea eta hilekoaren aurreko sindromea (HAS) aztertuko dira. Dismenorrea emakumeek hilekoan zehar pairatzen dituzten behe-abdomeneko karranpek eragindako mina da. HAS duten emakumeek, ziklo menstrualak determinatutako sintoma psikologiko eta fisiko asko pairatzen dituzte. Gaur egun, ez dago irregulartasun hauen kontrako behin betiko tratamendurik; hori dela eta, hainbat terapien eraginkortasuna aztertu da azken urteetan, besteak beste, terapia nutrizionala. Ildo honetatik jarraituz, errebisio bibliografiko honen helburua hainbat nutriente edota elikagai zehatzen suplementazioak dismenorrean eta HAS-ean dituen eraginak aztertzea da. Hain zuzen ere, zenbait bitaminen (D, B taldekoak, E), mineralena (kaltzioa, magnesioa, zinka, boroa) eta gantz azidoena (Omega 3 motako gantz azidoak, oleoiletanolamida). Horrez gain, kurkumina ongailuaren efektua ere aztertu da. Bestetik, elikagai zehatz batzuen eragina ere ikertu da (eztia, *Chlorella* mikroalga). Hala, suplementazio guztiek emaitza positiboak aurkeztu dituztenez hainbat ondorio aterako dira. Kasu honetan, tratamendu nutrizionala HAS eta dismenorrearen kontrako tratamendu eraginkorra izan daitekeela ondorioztatu da. Hala eta guztiz ere, tratamendu nutrizionalaren eragina ikertzean hainbat muga agertzen dira, adibidez, plazeboren efektua. Beraz, era berean tratamendu nutrizionalaren eraginkortasuna guztiz aztertzeko ikerketa gehiago behar direla ondorioztatu da.

Hitz gakoak: dismenorrea, hileko mingarria, hilekoaren aurreko sindromea, ziklo menstrualak, suplementazioa, tratamendu nutrizionala.

LABURDURAK

BDNF: Garunetik eratorritako faktore neurotrofikoa

CGISIS: Clinical global impression-severity and-improvement scale

CMS: Cox menstrual scale

CRP: C proteina errektiboa

DASS-42: The depression, anxiety, stress scales-42

DHA: Azido Dokosaheksaenoikoa

DRSP: Daily record of severity of problems

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

EMP+: EM power plus advanced

EPA: Azido Eikosapentaenoikoa

GA: Gantz azido

HAS: Hilekoaren aurreko sindromea

HRQOL: Health-related quality of life

IDS: Inventory of depressive symptomatology

IL: Interleukina

MDA: Malondialdehidoa

PMST: Premenstrual tension scale

PSQI: Pittsburgh sleep quality questionnaire

PSS-10: The perceived stress scale-10

PSST: The premenstrual symptoms screening tool

RDA: Recommended daily allowance

ROS: Oxigenoaren espezie errektiboak

TAC: Antioxidatzaile edukiera totala

TNF- α : Tumorearen nekrosi α faktorea

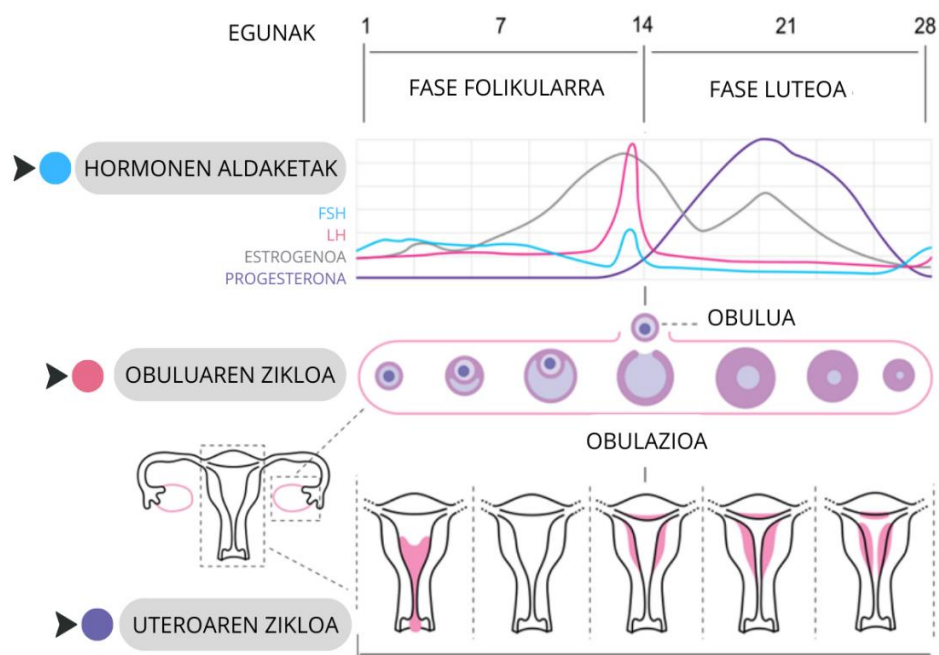
VAS: Visual analog scale

WHOQOL-BREF: WHO quality of life questioner

WQoLQ: The women's quality-of-life questionnaire

SARRERA

Ziklo menstrualak ugalketa garaian dauden emakumeek (15-44 urte inguru) hileroko betetzen duten prozesu fisiologikoa da. Nagusiki, prozesu honek emakumearen gorputza prestatzen du haurdunaldirako, hormona espezifikoaren erregulazioaren bitartez. Ziklo menstrualak batezbesteko 28 eguneko iraupena du, eta bi faseetan banatzen da: fase folikularra (1-14 egunen artean) eta fase luteoa (14-28 egunen artean) (1. irudia). Fase folikularren lehenengo 3-4 egunetan hilekoa gertatzen da. Hilekoan, hormonaren balio baxuek eraginda, odol eta linfa irratitze urria dago eta beraz, iskemia gertatzen da endometriotan. Hala, endometrioko ehun funtzionala ezkatatu egiten da eta odolarekin batera, baginatik kanporatzen da. Fase folikularrean zehar, folikuluak, obuluaren aurrekariak elikatzen eta heltzen dituzten egiturak, garatzen diren heinean estrogenoa jariatzen dute. Horren ondorioz, endometrioren zelula epitelialen proliferazioari esker endometrioren estaldura epitelioa berrezartzen da (1).



1. irudia. Ziklo menstrualaren faseak eta hauetan gertatzen diren hormona aldaketak eta aldaketa fisiologikoak. Moldatua (2).

Fase folikularra eta luteoaren artean obulazioa gertatzen da (13-15. egunak); LH hormonari esker folikuluak apurtzen da eta obulua askatzen da, estrogeno maila handiak jariatuz (1).

Fase luteoa hastean, folikulu apurtuaren zelulak luteinizatu egiten dira eta gorputz luteoa sortzen da. 20-21 egunen artean, gorputz luteoak progesterona eta estrogeno maila handienak jariatzen ditu. Ondoren, endometrioko jariatzen gertatzen dira eta endometrioko ehuna hazten eta garatzen da, embrioia eusteko asmoz. Fase luteoaren

amaieran, ernalketa gertatu bada, zigotoa endometrioan ezarriko da; eta estrogeno eta progesterona balioak mantenduko dira. Aldiz, ernalketa gertatzen ez bada, gorputz luteoa degradatuko da, estrogeno eta progesterona balioak bat-batean gutxituz. Era berean, endometrioia iskemia fasean sartuko da, menstruazioari (eta oro har ziklo menstrualari) hasiera emanaz (1).

Edonola ere, zikloa ez da emakume guztietan erregularra izaten, ezta kalterik gabekoa ere. Ziklo menstrualaren irregulartasunak ohikoagoak dira nerabezaroan eta gaztaroan; hain zuzen ere, neska nerabeen % 75-ak irregulartasunaren bat pairatzen du, hala nola odoljario astuna edo ziklo irregularra, atzeratua edo mingarria (3). Lan honetan ondorengo bi irregulartasunak aztertuko dira: dismenorrea eta Hilekoaren aurreko sindromea (HAS).

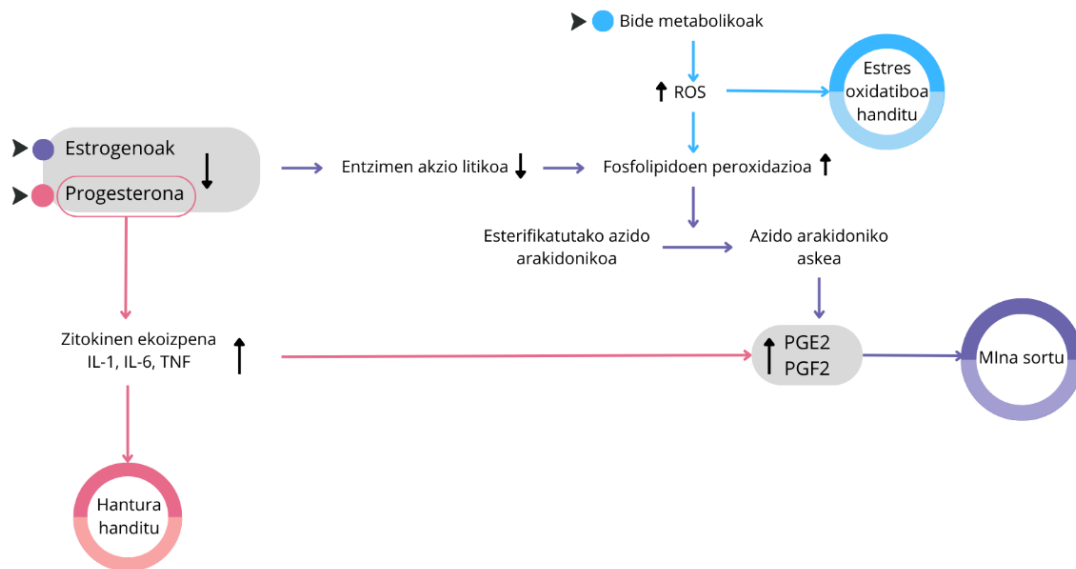
DISMENORREA

Dismenorrea prebalentzia handiena duen gaixotasun ginekologikoa da, % 43 eta % 90 artekoa hain zuzen ere, eta emakumeek hilekoan zehar pairatzen dituzten behe-abdomeneko karranpak dira (4, 5). Dismenorrea bi motatan sailkatzen da: lehen mailakoa eta bigarren mailakoa. Lehen mailakoa gaixotasun pelbikorik ez duten emakumeetan gertatzen dena da, non mina hilekoarekin edo ordu batzuk lehenago agertzen den eta 8 eta 72 ordu artean irauten duen (6). Batzuetan beste sintoma batzuk ere agertzen dira, besteak beste goragaleak, okadak, beherakoak edo sinkopea (4). Bigarren motakoa, ordea, gaixotasun pelbikoaren ondorioz sortutako hileko mingarriak dira (4). Errebisio bibliografiko honetan lehen mailako dismenorrea aztertuko da, hemendik aurrera dismenorrea bezala izendatuta.

Dismenorrea lehenengo hilekoa eta urtebetetik hiru urtera bitartean (nerabezaroan) agertzen da, 20-24 urteak arte larriagotzen da, eta, ondoren, murrizten da. Horregatik, neska nerabeen eskola-absentismoaren arrazoi nagusia da (3, 4, 5). Gainera, dismenorrea erditu ondoren murriztu egiten da (3, 4).

Dismenorrearen etiopatogenia ez da guztiz ezaguna, baina hainbat hipotesi proposatu dira haren agerpenaren inguruan. Izan ere, odoljario astuna eta luzea izatea, menarkia goiztiarra eta fruta eta arrainaren kontsumo baxua egitea izan daitezke dismenorrea pairatzeko arrisku faktore batzuk (7). Bestetik, uste da prostaglandinak minaren faktore nagusienak direla. Zehazki, PGE2 eta PGF2 prostaglandinek umetokiaren tonua eta uzkurdurak indartzen dituzte, eta beraz, minaren sorreran parte hartu lezakete (4). Ziklo menstrualaren fase luteoaren bukaeran progesterona eta estrogeno hormonon jariatzea jaisten denez, entzimen akzio litikoa handitzen da (1. irudia). Hala, fosfolipidoen peroxidazioaren bitartez, esterifikatutako azido arakidonikoa askatzen da eta prostaglandinak ekoizten dira. Hau da, azido arakidonikoaren askatzea prostaglandinen ekoizpenean faktore mugatzailea da (5). Era berean, umetokian mina eta hantura dagoen bitartean, bide metabolikoetan sortutako

oxigenoaren espezie erreaktiboek (ROS) aipatutako fosfolipidoen peroxidazioa areagotzen dute; eta ondorioz, prostaglandinen ekoizpena handitzen dute. ROS-ek sortutako estres oxidatiboaren markatzaile nagusiak oxido nitrikoa eta malondialdehidoa dira, eta dismenorrea duten emakumeetan bi molekula hauen balioak handituta daude (8). Era berean, hantura sortzen duten zitokinek, hala nola tumorearen nekrosi α faktorea (TNF- α), interleukina 1 (IL-1) eta IL-6, prostaglandinen ekoizpena areagotzen dute (8). Progesteronaren jaitsierak zitokinen ekoizpena handitzen dute eta hortaz, dismenorrea duten emakumeetan aurrez aipatutako interleukinen balioak handituta daude (9) (2. irudia). Azken batean, dismenorrea pairatzen duten emakumeetan prostaglandina baloreak handituta daudenez honen tratamendu eraginkorra substantzia honen balioak gutxitzea da. Hori horrela, oxido nitrikoaren eta zitokinen balioak gutxitzen dituzten farmakoak edo nutrienteak tratamendurako onuragarriak izan daitezke (10).



2. irudia. Dismenorrearen etiopatogenian esku hartzen dituzten prozesu fisiologikoak azaltzen duen eskema. Propioa.

HAS

HAS hainbat sintoma psikologiko eta fisiko kaltegarrien konbinaketa da. Hain zuzen, sintoma horiek aurretik aipatutako fase luteoan gertatzen dira. Orain arte 200 sintoma baino gehiago aitortu izan dituzte emakumeek ikerlan ezberdinetan, haien artean: aldarte aldaketak, antsietatea, kontzentratzeko zailtasunak, depresioa, suminkortasuna, tentsioa, nekea, buruko mina, sabeleko karranpak, bularren samurtasuna eta hantura, sabelaren puztea, muskulu karranpak, janguraren aldaketak, haserrea eta negaraldiak (3, 11, 12). Gainera, loaren asaldurak ager daitezke, besteak beste gau-iratzartze errepikatuak, insomnia eta loa ez berrezartzea; asaldura hauek egunean zeharreko logurea, kontzentrazio eskasia, alerta-

egoera murriztua eta lanean eta ikasketetarako errendimendu ahulean eragin dezakete. Sintoma hauek guztiak emakumeen bizi-kalitate orokorra, produktibitatea, loaren kalitatea, harreman sozialak eta sexualak eta bizitza laborala okertzen dituzte (11). Izan ere, gaixotasun kronikoek egunerokotasuna zein neurritan oztopatzen duten ebaluatzeko erabiltzen den *Health-related quality of life (HRQOL)* inkestan, HAS pairatzen duten emakumeek emakume osasuntsuak baino balio handiagoak aurkezten dituzte (13).

Emakumeen % 85 HAS-rekin erlazionatutako sintoma leun bat edo gehiago pairatu izan dute, eta % 20-25 artean sintoma larriagoak pairatzen dituzte, ohiko jarduerak oztopatzen dituztenak alegia (11). HAS izateko mundu mailako batezbesteko prebalentzia % 47,8 da, eta emakumeen % 5-8 artean HAS-ren aldaera larriagoa pairatzen dute, HAS Disforikoa izenekoa (12, 14). Sindrome honetan sintoma psikologikoak nabarmentzen dira eta ohiko jarduerara modu esanguratsuan oztopatuta dago.

HAS diagnostikatzeko metodo zehatzik ez dagoenez, Obstetrizia eta Ginekologoien Eskola Amerikarrak diagnostikorako baldintzak proposatu dituzte. Alde batetik, hiru ziklo menstrualetan zehar hilekoa baino 5 egun lehenago gutxienez sintoma psikologiko eta fisiko bat pairatu behar dira izan da. Gainera, sintomak hilekoa hasi eta 4 eguneko epean eten behar dira, eta ezin dira hurrengo zikloko 12. eguna baino lehen errepikatu. Azkenik, sintomak erregistratzean emakumeak ezin dira terapia farmakologikoan edo hormona-terapian egon, ezta drogarik edo alkoholik hartu ere (12).

Dismenorrearekin gertatzen den bezala, HAS-ren etiopatogenia ez dago guztiz zehaztuta. Beraz, hainbat hipotesi proposatu dira eta aurretik aipatutako fase luteoan gertatzen den progesterona eta estrogenoen balioen jaitsieran oinarritzen dira gehienak (1. irudia). Aipatu beharra dago, sexu hormonon balioak dismenorrea ez duten emakumeekiko berdinak direla, baina dismenorrea dutenek hormona hauen aldaketei sentikorragoak direla (12). Beste alde batetik, errenina-angiotentsina-aldosterona sistemaren asaldurak gertatzen direla diote ikerlari batzuk, hilekoaren aurretik likidoen erretentzioa gertatzen dela eta, hortaz, distentsio abdominala, gorputz-adarren hantura eta bularreko ondoeza agertzen da (6).

HAS-ren sintoma psikologikoen arrazoi nagusia emakumeek hormonon aldaken aurrean duten sentikortasun handituaren ondoriozko ardatz hipotalamiko-hipofisario-adrenalean gertatzen diren asaldurak dira. Hain zuzen ere, sistema hau modulatzeko duten neurotransmisore mailetan (15). Estrogenoak neurotransmisore aktibatzaileen ekoizpena areagotzen duen bitartean, progesteronak inhibitzaileena eragiten du (13). Estrogenoak gutxitzen direnean, serotoninaren balioen jaitsiera edo haren metabolismoaren aztoratzea gauzatzen da; aipatu beharra dago serotoninak aldarrea, jokabidea eta jangura modulatzeko dituela (16, 17). Bestalde, progesteronaren ekoizpena murrizten denez, GABA errezeptoreen

funtzioa gutxitzen da. Izan ere, progesteronaren metabolito bat allopregnanolona da, GABA errezeptoreen modulatuzaile positiboa dena. GABA garun neurotransmisore inhibitzaile garrantzitsua da, eta estresaren aurreko efektu antsiolitikoak, anestesikoak eta lasaitzaileak ditu. HAS duten emakumeetan allopregnanolona balio murriztuak ikusi dira, eta ondorioz, GABA-ren estresaren aurreko efektu onuragarriak gutxituta egongo dira (13). Laburbilduz, progesteronaren murrizketak eragindako neurona GABA-ergikoen aktibitatearen edo kantitatearen jaitsierak edota neurona inhibitzaile eta aktibatzaileen arteko desorekak sintoma psikologiko latzak eragiten ditu (16).

Sintoma fisikoei dagokienez, hainbat molekulen balio eraldatuak inplikatuta daudela ikusi da. Hasteko, zitokina batzuen balio serikoak anormalak dira HAS duten emakumeetan. Etengabeko zitokinen ekoizpena ematen denean, besteak beste IL-8 eta TNF- α , hantura kronikoa sortzen da, depresioaren eta beste gaixotasunen, HAS adibidez, etiologian parte hartzen duena (14). Proteina C erreaktiboa (CRP) ere hantura-markatzaile garrantzitsua da, eta haren balio handituak depresioarekin erlazionatu izan dira (18). Ikerlari batzuek IL-10 eta IL-12 zitokinen eta HAS-ak eragindako sintomen arteko erlazio zuzena aurkitu dute (14). Izan ere, IL-10-ak hanturaren kontrako efektua duenez, eta aldarrearen, antsietatearen eta depresioaren modulatuzailea denez, haren balioak handituz HAS-k eragindako sintomak leundu litezke (14).

Are gehiago, HAS duten emakumeetan Antioxidatzaileen edukiera totala (TAC) balioen gutxipena ikusi da (14). Estrogenoak hormona antioxidatzaileak dira, baina fase luteoan gertatutako balio gutxituek TAC-ren balioak ere murrizten dituzte. Molekula hauen eskasiak erradikal askeen balioak handitzen ditu eta molekula oxidatzaileen eta antioxidatzaileen arteko oreka galtzen da (17). Era berean, HAS duten emakumeetan garunetik eratorritako faktore neurotrofikoaren (BDNF) balioak murriztuta daude, serotoninaren diferentziazioan eta biziraupenean parte hartzen duenez neurotransmisorearen gutxipena eragingo duela (11).

DISMENORREA ETA HAS-REN TRATAMENDUA

Egun ez dago dismenorrearen eta HAS-ren kontrako behin betiko tratamendu eraginkorrik; hala ere, hainbat tratamendu erabiltzen dira, besteak beste farmakologikoa, nutrizionala eta medikuntza alternatiboa.

Tratamendu farmakologikoa sintomatikoa da, eta botika erabilienak antidepressiboak, antisorgailu oralak, kortikosteroideak, progesterona, hanturaren kontrako farmakoak eta kaltzio kanalen inhibitzaileak dira (6, 15, 19). Farmakoak emakume batzuetan kontraindikaturak daude bigarren mailako ondorio asko ekarri ahal dituztelako, bihotzerrea, ikusmen lausoa, zorabioak, buruko mina, idorreria, pisu igoera, disfuntzio sexuala, beherakoa, nekea, loaren alterazioak, disuria, logalea, anorexia, goragalea, aknea, gorakoak eta hemorragia

gastrointestinalak, adibidez (5, 13, 19). Gainera, hanturaren kontrako farmakoek % 20-25 artean huts egiten dutela behatu izan da (9).

Tratamendu farmakologikoa beti eraginkorra ez denez, hainbat metodo alternatibo erabili dira orain arte, hala nola, akupuntura edo homeopatia. Halaber, plazeboarekin eginiko tratamenduetako % 30-40 artean efektu positiboak behatu dira, nagusiki sintoma psikologikoetan. Ondorioz, arreta jasotzeak edo sintomak tratatzen ari direnaren usteak eragin onuragarria izan dezakeela diote ikerlari batzuek (14).

Ezaguna den bezala, egoera nutrizional egokiak giza gorputzeko funtzionamendu orokorrari eragiten dio eta gizakion osasuna bermatzen du, eta erregulatzen dituen funtzio guztien artean, ziklo menstruala dago. Gainera, nahiz eta zenbait ikerlanetan zereal integralekin aberastutako dietak HAS-ren sintometan eragin onuragarriak dituela behatu den, ez da ikerlan gehiegirik egin elikadura patroi konkretuen jarraipenak dismenorrea edota HAS-ren sintometan dituen efektuak analizatzeko (20). Hori dela eta, gehienetan nutriente espezifikoaren ingestioak eta are gehiago, suplementazioak dituen efektuak aztertu ohi dira. Hainbat nutrienteen suplementazioak sintomen arintzean duen eragina aztertu izan da, konkretuki zenbait bitaminena (D, B taldekoak, E), mineralena (kaltzioa, magnesioa, zinka, boroa) eta gantz azidoena (Omega 3 motako gantz azidoak, oleoiletanolamida). Horrez gain, kurkumina ongailuaren efektua ere aztertu da. Bestetik, elikagai zehatz batzuen eragina ere ikertu da (eztia, *Chlorella* mikroalga).

Bitaminei dagokienez, hasteko B taldeko B1, B2 eta B6 bitaminek HAS eta dismenorrea duten eragina aztertu da. B1 bitaminak, beste funtzioen artean GABA-ren sintesian hartzen du parte, eta neurotransmisore honek HAS-ren sintoma psikologikoetan duen eragina kontuan hartuz, bitaminaren suplementazioak sintoma hauek leunduko lituzke (16). Gainera, sistema neuromuskularrean eta nerbio sisteman esku hartzen du, eta horregatik dismenorrea gertatzen den uteroaren distentsioarekin eta uzkuarekin erlazionatzen da (7). B2 bitaminak B6-ren aktibazioaren arduraduna da, zein neurotransmisoreen sintesian eta prostaglandinen mailen erregulazioan parte hartzen du. Izan ere, B6-ren eskasiak estrogenoaren konjugazioa oztopatzen du gibelean; eta ondorioz, hormona mailen gutxipenak dismenorrea inplikaturik dauden prostaglandinen ekoizpena handitzen du. Gainera, B6 bitaminak triptofanoaren metabolismoan parte hartzen du hau serotoninan bihurtuz, eta GABA sintetizatzen du; mekanismo horren bidez, bitaminaren ingestioak HAS-aren sintoma psikologikoak arindu lituzke (16). Beste alde batetik, E bitaminak azido arakidonikoaren askapena gutxitzen du, fosfolipidoen peroxidazioa saihestearren eta prostaglandinen ekoizpena inhibitzearen bidez (5). Hala, E bitaminaren suplementazioak dismenorrea leundu lezakeela ondorioztatu genezake. Amaitzeko, D bitaminari dagokionean, haren errezeptoreak obulutegi-ehunean,

endometrioan, falopio hodian zelula epitelialetan eta plazentan espresatzen dira, beraz, harreman zuzena du ziklo menstrualaren alterazioekin (3). Hainbat emakumetan fase luteoan D bitaminaren eskasia, kaltzioaren desregularizazioa eta hiperparatiroidismoa ikusi da; hala, ikerlari batzuk D bitamina eskasia mundu osoko epidemia dela ondorioztatu dute, eta zehazki HAS duten emakumeetan bitamina honen balio gutxituak ikusi direla (12, 14). Balio eskas hauek kaltzioaren absortzioa murrizten dute eta lipidoen peroxidazioa aktibatzen dutenez prostaglandinen ekoizpena areagotzen dute, dismenorrea areagotuz. Gainera, bitamina honek errenina-angiotentsina-aldosterona sistema erregulatzen du; beraz, aurrez aipatutako ikerlari batzuk defendatzen duten HAS-n gertatzen den likidoen erretzentzioaren teoria jarraituz, bitaminak sindromearen sintomak leundu ahal ditu (6). Sintoma psikologikoei erreparatuz, bitaminaren errezeptoreak garunean ere aurkitzen dira eta serotoninaren ekoizpenean eta neurona GABA-ergikoen funtzioaren erregulazioan esku hartzen dute; hortaz, D bitaminaren falta depresioarekin eta aldarrearen desorekarekin erlazionatzen da; herrialde batzuetan gertatzen den sasoi-depresioan aurkitzen diren D bitaminaren eskasiak baieztatu dezakeena (16).

Mineralei dagokionez, kaltzioaren alterazioak ziklo menstrualean zehar gertatzen diren hormona aldaketak eragiten ditu eta neurotransmisoreen errezeptoreak eta seinalizazio intrazelularra aldatzen ditu; jakinda zein den hormonen eta neurotransmisoreen rola HAS eta dismenorrean, pentsa daiteke kaltzioaren ingestioak harreman zuzena izan dezakeela sintomen leuntzarekin (10, 21). Gainera, argi ikusten da kaltzioak HAS-rekin duen harremana hipokaltzemiaren eta HAS-ren sintomak konparatzen baditugu (12). Magnesioarekin jarraituz, aipatzekoa da mineral honen eskasia HAS-ren sintoma psikologikoen patogenesisian eginkizun garrantzitsua duela diotela ikerlari batzuek. Izan ere, magnesioak erro hipotalamiko-pituitario-adrenala modulatu du, GABA-errezeptoreen agonista eta dopaminaren sintesirako esentziala delako (16). Bestalde, ikerlari askok zinkak HAS-k eragindako sintoma psikologikoak eta fisikoak leuntzen dituela defendatzen dute. Izan ere, odoleko zinkaren kontzentrazioak ziklo menstrualean zehar aldatzen dira eta HAS duten emakumeetan balio murriztuak ikusi izan dira (13). Sintoma fisikoei dagokienez, zinkak hanturaren kontrako eragina eta eragin antioxidatzaileak ditu CRP bezalako markatzaileen balioak aldatuz, ROS murrizten eta fosfolipidoen peroxidazioa inhibitzearen bidez, progesteronaren jariapena eta ekoizpena erregulatuz (11, 17). Sintoma psikologikoei dagokienez, BDNF geneen espresioa areagotzen dute, suminkortasuna, depresioa eta aldarte aldaketak saihesten (11). Gainera, zinkak HAS-n gertatzen diren loaren irregulartasunen doitzean zeregin garrantzitsua du, gaueko esna-aldiak sortzen dituzten neuronak inhibituz, dopaminaren funtzioa erregulatzen eta melatoninaren eta serotoninaren ekoizpena areagotuz. Azkenik, boroa nerbio sistema zentralaren funtzioetan parte hartzen du, dismenorrearen mina eragiten duten prostaglandinen

ekoizpena oztopatzen, hain zuzen azido arakidonikoaren askapena inhibitzen duelako. Gainera, zitokinen produkzioa gutxitzen duenez, boroak dismenorrearen hanturaren kontrako eragina duela ondorioztatzen dugu (9).

Omega 3 motako gantz azidoak (GA) ezin dira giza gorputzean sintetizatu eta beraz, dietaren edo suplementazioaren bidez eskuratu behar dira. GA-k mintz zelularretan txertatzen da eta beste funtzioen artean, mintzaren jariakortasunaren mantentzean esku hartzen du (15). Hala, Omega-3 GA-ek mintz zelularrean fosfolipidoak txertatzen eta horrela prostaglandina sintetizatzaileekin lehia sortuz, dismenorrearen mina eragiten duten prostaglandinaren ekoizpena murrizten dute (7). Oleoiletanolamida azido oleikoaren deribatua den lipido endogeno bioaktiboa da. Lipido honek efektu antioxidatzailea eta hanturaren kontrakoa du, ROS eta hantura-zitokinen produkzioa murriztuz (8). Aurretik aipatutako dismenorrearen patogenia kontuan hartuz, lipido hau tratamendurako eraginkorra bezala postulatu da.

Kurkumina kurkuma ongailutik etortzen den koloratzaile polifenolikoa da; eta ongailu hau *Curcuma longa* landarearen errizomatik ateratzen da (22). Hainbat funtzio fisiologiko erregulatzeko funtzioa du, hala nola, hanturaren kontrakoa, antioxidatzailea, eta analgesikoa. Hain zuzen ere, zitokinak (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-1 β , TNF- α) eta hormona batzuk erregulatzeko funtzioa du; jakina substantzia hauek HAS-ean eta dismenorrean duten eginkizuna, kurkuminak hauen tratamendurako egokia izan daiteke. Gainera, aurretik aipatutako D bitaminaren errezeptoretan eragiten du, eta ondorioz bitaminaren balio serikoak areagotzen ditu (6, 22).

Azkenik, elikagaien suplementazioarekin bukatuz ezia oso ikertua izan da. 20 azukre mota, 8 bitamina, 11 mineral, 16 aminoazido eta hainbat entzimak ditu, beste osagaien artean. Ez hori bakarrik, eztiak prostaglandinen kontra duen eragina hainbat ikerketetan azaldu izan da, eta dismenorrearen tratamendurako eraginkorra izan daitekeela uste da (19). Bestetik, *Chlorella* proteinak, lipidoak, bitaminak, antioxidatzaileak, karotenoak, azido askorbikoa, tokoferola eta mineralak dituen alga unizelularra da. Algak lipidoen peroxidazioa inhibitzen du, ROS ezabatzen ditu eta hantura eragiten duten zitokinen sintesia inhibitzen ditu; beraz, dismenorea eragiten duten prostaglandinen kontrako tratamendu eraginkorra izan daiteke (4).

Aipatu den bezala, ikerketa askotan nutriente ezberdinen ekarpen egokiek HAS eta dismenorrearen sintomak leuntzen dituela ikusi izan da. Hori horrela, nutrienteak konbinatuta kontsumitzearen garrantzia aipatu dute ikerlari batzuek, nutriente bakar baten suplementazioa nahikoa ez izatea gerta daitekeelako. Horregatik, nutriente desberdinak bateratzen dituzten formulak sintoma anitzen (psikologikoak zein fisikoak) tratamendurako eraginkorrakoak izan daitezke. Batez ere sintoma psikologikoen tratamenduan, nutrienteen konbinaketak garunak behar dituen konposatuen ekarpen egokia ziurtatuko du (18). Hala, formula batzuetan landare

batzuen estraktuak nutrienteekin konbinatuz hauen eragina indartu dezakete; adibidez, *Vitex Agnus* landarea (16).

HELBURUAK

Aurretik aipatu bezala, dismenorrearen eta HAS-ren kontrako behin betiko tratamendu zehatzik ez dagoenez, hainbat terapia ezberdin erabiltzen dira. Erabiliena tratamendu sintomatiko farmakologikoa da, baina bigarren mailako efektu asko ditu, hala nola, bihotzerrea, anorexia eta goragalea. Hala, hainbat emakumeetan kontraindikaturak daude eta emakumeek beste tratamendu batzuk frogatu behar izaten dituzte. Haien artean, tratamendu nutrizionala dago. Zehazki, tratamendu dietetikoan nutrienteen suplementazioak garrantzi handia izan dezakeela uste da. Orain arte, dismenorrearen eta HAS-en sintomen hobekuntzan elikadurak daukan garrantzia aztertu izan da zenbait ikerketetan, baina egindako ikerketak ez dira nahikoak izan emakumei sintomak leuntzeko jarraibide zehatzak eman ahal izateko.

Arrazoi horiengatik, lan honen helburua nutrizioak, eta zehatzago nutrienteen suplementazioak dismenorrean eta HAS-n dituen eraginak aztertzea da. Horretarako, gaiaren errebisio bibliografikoa egingo da, emaitzen arabera emakumei HAS eta dismenorea hobetzen lagunduko lieketen suplementazio jarraibideak zehaztu ahal izateko.

METODOLOGIA

Nutrizioak dismenorrean eta HAS-n duen eragina aztertzeko, PUBMED datu base zientifikoan artikuluen bilaketa egin da. Horretarako, hurrengo hitz gakoak erabili dira: “NUTRI” eta “DIET” hitz erroak erabili dira, lan honen aztergaiak diren “DYSMENORRHEA”, “MENSTRUAL PAIN” eta “PREMENSTRUAL SYNDROME” hitzekin batera. Bilaketaren terminoen konbinazioari dagokionez, bilaketa boolearra eginez AND eta OR lotailuak erabili dira nutrizioa edo dieta eta dismenorea, hilekoak eragindako mina alegia, eta HAS erlazionatzeko. Beraz, hau da PUBMED-en egindako bilaketa: (DIET* OR NUTRI*) AND (DYSMENORRHEA OR MENSTRUAL PAIN OR PREMENSTRUAL SYNDROME). Entsegu klinikoak eta ausaz kontrolatutako entseguak aukeratzen dituen bilaketa-filtroa erabili da bilaketa doitzeko, eta ikerlan berrienak bildu nahian, azken 10 urtetako ikerlanak (2013-2023) hautatu dira.

Bilaketa honen ondorioz 38 emaitza eskuratu dira (3. irudia), zeintzuetatik 23 aukeratu diren izenburua eta laburpena irakurri eta gero eta hurrengo baztertze irizpideak ezarrita: dietak ziklo menstrualeko beste gaixotasunetan duen eragina ikertzea (menstruazioaren aurreko disforia-nahasmendua, endometrosia, obulutegi polikistikoa...), suplementazioa ez den tratamenduaren eragina aztertzea (ariketa fisikoa, dieta zehatza, homeopatia...) eta beste funtzio fisiologikoen gaineko eragina aztertzea (emakumeen ugaltze sistemaren funtzionamendua, jangura, odol-ioi maila...). Gainera, beste bi artikulua arbuatu dira aldizkariak

artikuluaren publikazioa atzera egin zuelako. Ez hori bakarrik, beste artikulua bat baztertu da entsegu klinikoaren diseinu esperimentalaz azaltzen duen ikerlana izateagatik. Azkenean 20 dira errebisio bibliografikorako aukeratutako artikulak.



3. irudia. Bilaketa bibliografikoaren metodologia azaltzen duen eskema. Propioa.

GARAPENA

Lan honetan nutriente desberdinen suplementazioak HAS-n eta dismenorrean duen eragina aztertzen duten ikerketen errebisio bibliografikoa egin da. Jarraian, aukeratutako artikulua guztien informazioa bildu da, hasteko D bitaminaren suplementazioaren eragina aztertzen duten artikulak. Bigarrenik, hainbat mineralen suplementazioa aztertu dutenak: kaltzioa, zinka eta boroa. Ondoren, gantz azido desberdinen suplementazioaren eragina aztertzen duten artikulak. Modu berean, ongari baten (kurkuminaren) suplementazioa eta elikagai batzuen suplementazioa erabiltzen dutenak azaltzen dira eta azkenik mikronutriente desberdinak konbinatzen dituzten formulak.

Bahrami eta kolaboratzaileek 897 neska nerabetan D bitaminaren suplementazioak arazo menstrualetan, zehazki dismenorrean eta HAS-rekin lotutako sintometan duen eragina aztertu nahi izan zuten (3). Parte-hartzaileek 9 astez tratamendua jaso zuten, 50.000IU-ko dosian D bitaminako kapsula bat astero hartuta. Emakumeak lau taldetan banatu ziren, hurrengo irizpideen arabera: bakarrik HAS izatea, bakarrik dismenorrea izatea, biak izatea eta bat ere ez pairatzea. Horretarako, galdetegi bat egin zitzaion non HAS-rekin lotutako sintoma fisiko eta psikologikoen agerpena ebaluatu zituzten. Horietatik gutxienez 2 izatea HAS bezala identifikatu zen. Bestetik, HAS-rekin lotutako sintomen ebaluazioa beste inkesta baten bidez egin zen tratamenduaren aurretik eta bukatzean azken 2 zikloak aztertuz (23). Dismenorrearen intentsitatea eskala bidez ebaluatu zen. Emaitzei dagokienean, HAS-k eragindako bizkarreko mina, gorakoak eta beherakoak gutxitu ziren interbentzioaren ondoren,

baina lehenengoa soilik izan zen estatistikoki esanguratsua. Sintoma psikologikoen artean, erraz negar egiteko joera modu esanguratsuan murriztu zen. Era berean, dismenorrearen larritasuna gutxitu zen. Gainera, dismenorrea eta bai dismenorrea eta bai HAS pairatzeko prebalentzia ere esanguratsu gutxitu ziren. Beraz, ikerlariak ondorioztatu zuten 50.000UI-ko dosian D bitaminaren suplementazioak HAS eta dismenorrearen prebalentzia eta hauekin lotutako sintoma batzuen intentsitatea nabarmen murrizten zituela.

Heidari eta kolaboratzaileek, D bitamina eskasia (25(OH) D balio serikoak 10-30 ng/mL) eta HAS zuten 18 eta 25 urte arteko 44 emakumeetan bitamina honen suplementazioak HAS-n inplikaturik dauden hanturazko-markatzaileetan (IL-10 eta IL-12) eta antioxidazio-seinaleetan (TAC) duen eragina ikertu zuten (14). Ikerketa 4 hilabetetan zehar egin zen eta plazebo-kontrola zuen ausazko itsu-bikoitza izan zen. Parte-hartzaileek bi astean behin 50.000UI-ko dosian D bitaminako kapsula bat hartu zuten. Emakumeek interbentzioa hasi aurretik eta azken 2 hilabetetan kapsula bat hartzen zuten bakoitzean, HAS-rekin lotutako sintomen ezaugarriak definitzen dituen inkesta bete zuten (24). Gainera, ikerketaren hasieran eta amaieran odol laginak hartu ziren ELISA kitaren bidez 25(OH)D, eta hanturazko eta antioxidazio-markatzaileen balio serikoak kuantifikatzeko. Suplementazioa hartu zuen taldean, interbentzioaren ondoren bi hanturazko-markatzaileen balio serikoak modu esanguratsuan gutxitu zirela ikusi zuten. TAC-ren balio serikoak, ordea, handitu egin ziren, aktibitate antioxidatzaile hobea iradokituz. Bestalde, HAS-rekin lotutako sintomen hobekuntza ikusi zen D bitaminaren suplementazioaren ondoren. Beraz, ikerlariak ondorioztatu zuten 50.000UI-ko dosian D bitaminaren suplementazioak bitamina honen eskasia hobetu eta efektu onuragarriak dituela, HAS-rekin lotutako sintometan eta honekin lotutako antioxidazio eta hanturazko-seinaleetan hobekuntzak ikusi baitzituzten.

Ildo beretik, Tartagni eta kolaboratzaileek D bitamina eskasia (25(OH) D balio serikoak <10 ng/mL) eta HAS zuten 15 eta 21 urte arteko 158 emakumeetan bitaminaren suplementazioak 4 hilabetetan zehar HAS-k eragindako sintoma psikologikoetan duen eragina ikertu nahi izan zuten (12). Emakumeak ausaz bi taldetan banatu ziren: talde batek D bitaminaren suplementazioa jaso zuen (hasierako hartualdi batean 200.000UI-ko dosian, gero bi astean behin 25.000UI-ko dosian) eta besteak plazebo pilulak. Ikerketaren hasieran eta hilabete bakoitzean odol laginak hartu ziren eta parte-hartzaileek eguneroko sintomak ebaluatzeko inkesta bete zuten hilekoaren aurretiko aldi bakoitzean (24). Aipatutako inkesta HAS-k eragindako sintomen agerpena eta intentsitatea ebaluatzeko erabiltzen da. Gainera, D bitaminaren balio serikoak determinatzeko immunoentsegu kimiolumineszentea erabili zen. Emaitzak aztertuz, ikerlariak behatu zuten suplementazioa jaso zuen taldean sintomen hobekuntza nabaria egon zela lehenengo hilabeteetan; gainera, interbentzioa aurrera joan ahala, sintomak gehiago hobetu ziren. Bereziki, hurrengo sintomen hobekuntza eman zen:

antsietatea, suminkortasuna, erraz negar egitea, tristura eta harremanak izateko arazoak. Aldiz, plazebo taldean ez zen aldaketarik ikusi. Suplementazioa eta gero D bitaminaren balio serikoak modu adierazgarri batean igo egin zirela baieztatu zuten ikerlariek. Beraz, ondorioztatu zuten D bitaminaren dosi altuko suplementazioak haren odoleko mailak handitu eta HAS-k eragindako sintoma psikologikoak hobetzen dituela.

Era berean, Abdollahi eta kolaboratzaileek D bitamina eskasia (25(OH) D balio serikoak <20 ng/mL) eta HAS zuten 20 eta 45 urte arteko 130 emakumeetan bitamina honen suplementazioak HAS-n duen eragina aztertu zuten (25). Ikerketa ausazko itsu-bikoitza izan zen, 12 asteko iraupenarekin, non parte-hartzaileek egunero 2.000UI-ko dosian D bitaminarekin (edo plazeboarekin) suplementatu ziren. Interbentzioaren hasieran eta amaieran, 25(OH) D balio serikoak *ELISA* kitaren bidez determinatu eta HAS-ren sintomak *The premenstrual symptoms screening tool (PSST)*-aren bertsio iraniarrarekin ebaluatu ziren (26). Interbentzioa amaitzean, suplementazio taldean bitaminaren balio serikoak igo zirela baieztatu zuten. Ikerketaren hasiera eta amaiera konparatuz, suplementazio taldean soilik urduritasuna, lan-jarduera makala, nekea eta sintoma fisikoak murriztu ziren, baina plazebo taldearekin konparatuz, ez zen desberdintasun esanguratsurik aurkitu, bi taldetan antzeko efektua behatu zelako. Beraz, ikerlariek ondorioztatu zuten 2.000UI-ko dosian D bitaminaren suplementazioak HAS-k eragindako sintometan eraginik ez zuela.

Ikerketa hauek aztertuz, D bitaminaren suplementazioa HAS, dismenorrea edo biak dituzten emakumeetan sintomen kontrako tratamendu eraginkorra dela dirudi. Ez hori bakarrik, D bitaminaren suplementazioak bai HAS eta bai dismenorrea pairatzeko arriskua gutxitzen du. D bitamina eskasi larria (25(OH) D balio serikoak <10 ng/mL) edo moderatua (25(OH) D balio serikoak <30 ng/mL) duten emakumeetan, bitaminaren suplementazioak HAS-ak eragindako sintometan eta honekin lotutako antioxidazio eta hanturazko-seinaleetan eragin onuragarria du. Hala ere, D bitaminaren suplementazioaren dosia nahikoa (>25.000UI) izan behar da emaitza onuragarriak lortzeko; Abdollahi eta kolaboratzaileek egindako ikerketan (2.000UI-ko dosia erabiliz) ez baitzen efekturik ikusi (25).

Mikronutrienteen artean D bitamina ikertuentarikoa izan bada ere, badaude beste nutriente batzuen efektuak aztertu dituzten ikerlanak ere, esaterako mineralen suplementazioa aztertu dituztenak.

Kaltzioak zenbait hormonon ekoizpenean duen eraginean oinarrituz, Yonkers eta kolaboratzaileek HAS zuten 18 eta 48 urte arteko 39 emakumeetan fluoxetinaren (HAS-ren tratamenduan erabiltzen den antidepressiboa), kaltzioaren eta plazeboaren suplementazioak HAS-k eragindako sintometan duen eragina ikertu nahi izan zuten (21). Ikerketa 4 ziklo menstrualetan zehar egin zen eta ausazko itsu-bikoitza izan zen. Parte-hartzaileek

ikerketaren hasieran eta interbenitutako ziklo bakoitzean HAS-k eragindako sintomak aurreko zikloarekin konparatzeko *Premenstrual tension scale (PMST)*, *Inventory of depressive symptomatology (IDS)* eta *Clinical global impression-severity and-improvement scale (CGI/SIS)* inkestak bete zituzten (27, 28, 29). Talde bakoitzak 10mg-ko dosian fluoxetinaren, 600mg-ko dosian kaltzio karbonatoaren edo plazeboaren pilulak hartu zituzten. Nahiz eta sintomen leuntzea batez ere fluoxetina hartu zuen taldean ikusi, kaltzioarekin suplementatutako taldean, plazeboarekin alderatuta, sintomen leuntze adierazgarria ikusi zen. Beraz, ikerlariak ondorioztatu zuten fluoxetina HAS-k eragindako sintomen kontrako tratamendu eraginkorra dela, kaltzioarekin konparatuz, baina 600mg-ko dosian kaltzioa tratamendu ez farmakologiko eraginkorra izan daitekeela.

Zinkaren efektu antioxidatzailea eta hanturaren aurkakoan oinarrituz, Jafari eta kolaboratzaileek HAS zuten 18 eta 30 urte arteko 60 emakumetan zinkaren suplementazioak HAS-rekin lotutako sintometan, BDNF-n, hanturazko-markatzaileetan (CRP) eta antioxidazio-seinaleetan (TAC) duen eragina aztertu nahi izan zuten (11). Ikerketa ausazko itsu-bikoitza izan zen, 12 asteko iraupenarekin, non parte-hartzaileak 30mg-ko dosian zinkarekin (edo plazeboarekin) suplementatu ziren egunero. Interbentzioa hasi aurretik azken 2 ziklo menstrualetan zehar pairatutako HAS-rekin lotutako sintomak definitzen dituen eguneroko-inkesta bete zuten (24). Era berean, interbentzioa amaitu eta ondorengo 2 ziklo menstrualetan zehar ere aipatutako inkesta bete zuten. BDNF-ren, CRP-ren eta TAC-ren balio serikoak neurtzeko kit komertzialak erabili ziren. Zinkaren suplementazioa hartu zuten emakumeetan TAC-ren eta BDNF-ren balio serikoen igoera ikusi zen. Bestetik, HAS-rekin lotutako sintoma fisiko eta psikologikoak modu adierazgarri batean gutxitu ziren. CRP-ren balio serikoetan, ordea, ez zen aldaketa nabarmenik aurkitu. Beraz, ikerlariak ondorioztatu zuten zinka TAC-ren eta BDNF-ren balio serikoak handituz HAS-ren sintomak leuntzen dituela. Era berean, ondorioztatu zen 30mg-ko dosian zinka HAS-ren tratamendurako erabilgarria den, eskuragarritasun handia daukan eta merkea den nutrientea izan daitekeela.

Ikertalde bereko ikerlariak interbentzioa errepikatu zuten zinkaren suplementazioak bizi-kalitatean eta loaren kalitatean zuen eragina aztertzeko (13). Emakumeek interbentzioaren hasieran eta amaieran ziklo menstrualaren fase luteoan izandako loaren kalitatea neurtzen duen *Pittsburgh sleep quality questionnaire (PSQI)* eta bizi-kalitatea aztertzen duen *WHO quality of life questioner (WHOQOL-BREF)* inkestak bete zituzten (30, 31). Suplementazioa hartu zuen taldean bizi-kalitate orokorra nabarmen hobetu zen, baina aldaketa hori ez zen estatistikoki esanguratsua izan. Hala ere, bizi-kalitatearen parametro fisiko espezifiko batzuk interbentzio taldean modu esanguratsuan hobetu ziren. Loaren kalitatea, ordea, plazebo eta interbentzio taldean modu berean hobetu zen. Hortaz, ikerlariak ondorioztatu zuten zinkaren suplementazioak bizi-kalitatearen alderdi fisikoetan eragin onuragarria duela, baina 30mg-ko

dosian suplementazioak ez dituela bizi kalitatearen pertzepzio orokorra eta loaren kalitatea hobetzen.

Halaber, Ahmadi eta kolaboratzaileek HAS zuten 18 eta 35 urte arteko 69 emakumetan zinkaren suplementazioak HAS-k eragindako sintometan duen eragina ikertu nahi izan zuten (17). Ikerketa ausazko itsu-bikoitza izan zen, 3 hilabeteko iraupenarekin, non parte-hartzaileek egunero 220mg-ko dosian zink sulfatoarekin (50mg zink) (edo plazeboarekin) suplementatu ziren. Ikerketaren hasieran, lehenengo eta hirugarren hilabetetan eta ikerketa amaitu eta 6 hilabeteetara, HAS-k eragindako sintomak ebaluatzeko *PSST* inkesta erabili zen. Ikerketaren hasieratik amaierara interbentzio taldean hainbat sintoma murriztu ziren, besteak beste, sintoma fisikoak, haserrea, suminkortasuna, antsietatea eta tentsioa. Bestetik, lan-eraginkortasunerako baliabideak, lagunekin, ikaskideekin eta senideekin izandako harremanak, gizarte-bizitzako jarduerak, eta etxeko erantzukizuna handitu ziren interbentzio taldean ikerketaren amaieran. Beraz, ikerlariak ondorioztatu zuten 50mg-ko dosian zinkaren suplementazioak HAS-k eragindako sintomen tratamendu sinple eta merkea izan daitekeela.

Zinkarekin eginiko ikerlan guztiak ikusita, aipatzekoa da ikerlari guztiek ondorioztatu zutela zinkaren suplementazioa HAS-ren kontrako tratamendu eraginkorra dela. Hain zuzen ere, 30-50mg-ko dosian zinkaren suplementazioak HAS-k eragindako sintoma fisiko eta psikologikoak eta honekin lotutako hanturazko-markatzaileetan eta antioxidazio-seinaleetan eragin onuragarria du (11, 13, 17).

Bestalde, Nikkhah eta kolaboratzaileek dismenorrea zuten 18 eta 25 urte arteko 113 emakumeetan boroaren suplementazioak hilekoan zehar pairatutako minaren intentsitatean eta iraupenean duen eragina aztertu nahi izan zuten (9). Ikerketa 2 ziklo menstrualetan zehar egin zen eta ausazko itsu-hirukoitza izan zen. Emakumeek hilekoaren aurreko 2 egunetan eta hilekoaren lehenengo 3 egunetan zehar pilula bat hartu zuten 2 zikoetan zehar. Talde batek 88,5mg-ko dosian sodio tetraboratoaren pilulak hartu zituzten; beste taldeak, ordea, plazeboa. Dismenorrearen intentsitatea ebaluatzeko, parte-hartzaileek hileko bakoitzaren lehenengo 3 egunetan *Visual analog scale (VAS)* eskala bete zuten eta minaren iraupena beste inkesta baten bidez jaso zen (32). Interbentzioa amaitzean, minaren iraupenaren eta intentsitatearen gutxipen adierazgarria ikusi zen interbentzio taldean. Beraz, ikerlariak ondorioztatu zuten boroaren suplementazioa 88,5 mg-ko dosian hilekoak eragindako minaren intentsitatea eta iraupena murrizteko gai dela.

Mikronutrienteak alde batera utzita, Omega-3 GA-en hanturaren kontrako efektua ezaguna dela eta, nutriente honen suplementazioak HAS-k eragindako sintometan eta dismenorrean duen eragina aztertu izan da. Normalean, gantz azidoen efektua beste nutriente batekin konparatuz egin da aztertutako ikerlanetan.

Sadeghi eta kolaboratzaileek dismenorrea zuten 18 eta 25 urte arteko 100 emakumeetan Omega-3 GA-en, E bitaminaren eta bien konbinazioaren suplementazioak gaixotasunak eragindako minaren intentsitatean duen eragina aztertu nahi izan zuten (5). Ikerketa 8 astetan zehar egin zen eta ausazko itsu-bikoitza izan zen. Emakumeak lau taldetan ausaz banatu ziren: 300mg-ko Omega-3-ren kapsulak hartu zituztenak (180mg EPA eta 120mg DHA), E bitaminaren kapsulak hartu zituztenak 200UI-ko dosian, bi kapsulak hartu zituztenak eta plazeboaren kapsulak hartu zituztenak. Ikerlanaren hasieran eta bukaeran inkesta bat bete zuten ezaugarri menstrualak (besteak beste iraupena, odol-kantitatea eta erregulartasuna) definitzeko eta VAS eskala erabili zuten minaren intentsitatea kuantifikatzeko. Hilekoa hasi baino 2 egun lehenago eta hasi eta 3 egun ondoren (guztira 5 egunetan zehar) eguneroko suplementazioa hartu zuten ikerketaren hasieran sailkatutako taldearen arabera. Interbentzioaren ondoren, suplementazioa hartu zuten hiru taldeetan minaren intentsitatea modu adierazgarrian gutxitu zen; baina aipatu beharra dago bi kapsulen konbinazioa hartu zuten taldean, beste bi taldeekin konparatuz, askoz gehiago murriztu zela. Hortaz, ikerlariak ondorioztatu zuten bai 200UI-ko dosian E bitaminaren eta bai 300mg-ko dosian Omega-3 GA-en suplementazioa dismenorrearen tratamendurako eraginkorrak direla. Horrez gain, suplementazioak banaka hartzearekin konparatuta, bi suplementazioen konbinazioa dismenorrea leuntzeko eraginkorrena dela.

Bestetik, Hosseinlou eta kolaboratzaileek dismenorrea zuten 13 eta 18 urte arteko 240 nesketan Omega-3 GA-en eta B1 bitaminaren suplementazioak minaren intentsitatean eta iraupenean duten eragina ikertu nahi izan zuten (7). Ikerketa 3 hilabetetan zehar egin zen eta ausazko itsu-bikoitza izan zen. Parte-hartzaileak lau taldetan banatu ziren: B1 bitaminaren suplementazioa hartu zuena, GA-en suplementazioa hartu zuena, bi suplementazioen konbinazioa hartu zuena eta plazeboa. Ziklo menstrualaren hasieratik hurrengo bi hilabetetara, 100mg-ko dosian B1 bitaminaren pilula bat, 500mg-ko dosian GA-en pilula bat, bi pilulak edo plazebo pilula bat hartu zuten egunero. Ikerketaren hasieran eta suplementazioaren ondorengo lehen eta bigarren hilabeteetan, minaren intentsitatea neurtzeko VAS eskala erabili zen eta iraupena determinatzeko, ordea, *Cox menstrual scale (CMS)* erabili zen (33). Eraitzen arabera, hiru interbentzio taldetan minaren intentsitatea eta iraupena modu adierazgarri batean gutxitu ziren; baina aipatu beharra dago suplementazioaren konbinazioa hartu zuen taldean murrizketa zertxobait handiagoa izan zela. Hortaz, ikerlariak ondorioztatu zuten bai 100mg-ko dosian B1 bitamina eta bai 500mg-ko dosian Omega-3-taldeko GA-k, isolatuta edo konbinazioan, dismenorrearen aurkako eta farmakoak ordezkatzeko tratamendu erabilgarriak izan daitezkeela.

Mehrpooya eta kolaboratzaileek dismenorrea zuten 18 eta 45 urte arteko 80 emakumeetan arrain olioaren (Omega-3 GA-tan aberatsa) eta kaltzioaren suplementazioak minaren

intentsitatean duten eraginaren arteko konparaketa egin zuten (10). Ikerketa ausazko itsu-bikoitza izan zen, 3 hilabeteko iraupenarekin, non parte-hartzaileak lehenengo ziklo menstrualetan egunero eta hurrengo bi zikloetan hilekoaren aurreko astean eta hilekoaren lehenengo 2 egunetan suplementatu ziren. Talde batek 1.000 mg-ko dosian GA-en suplementazioa hartu zuen, besteak, ordea, 1.000 mg-ko dosian kaltzioaren suplementazioa. Gainera, bi taldeetako parte-hartzaileek eguneko 400mg Ibuprofeno har zezaketen, behar izatekotan. Ikerketaren hasieran eta hilabete bakoitzean dismenorrearen intentsitatea determinatzeko VAS eskala erabili zen. Emaitzak ikusita, lehenengo hilabetean bi interbentzio taldeetan ez zen aldaketarik ikusi minaren intentsitateari dagokionean; hala ere, hurrengo hilabeteetan zehar hobekuntza esanguratsuak behatu ziren. Bestetik, bi taldeetan ibuprofeno kontsumoa gutxitu egin zen, baina GA-en suplementazio taldean egon zen murrizketa adierazgarriena. Beraz, ikerlariak ondorioztatu zuten 1.000 mg-ko dosian bai kaltzioak eta bai Omega-3 GA-k dismenorrearen tratamendurako eraginkorrak direla, batez ere GA-k, Ibuprofeno hartzearen murrizketan oinarrituta.

Omega-3 GA-ekin eginiko suplementazioaren efektu isolatua aztertzeko, Behboudi-Gandevani eta kolaboratzaileek HAS zuten 20 eta 35 urte arteko 95 emakumetan Omega-3 GA-en suplementazioak HAS-k eragindako sintometan eta bizi-kalitatean dituen eragina aztertu zuten (15). Parte-hartzaileak ausaz bi taldeetan banatu ziren: talde batek Omega-3 GA-en suplementazioa jaso zuen, eta besteak plazeboaren pilulak hartu zituen. Interbentzio taldeak 10 egunez (hileko aurretiko 8 egunetan eta hilekoaren lehenengo 2 egunetan) 180mg EPA eta 120mg DHA zituen arrain olioaren 1 gramoko kapsula hartu zuten egunean bi aldiz eta 3 ziklo menstrualetan zehar. Emakumeek interbentzioa hasi baino lehen eta ondorengo hiru ziklo menstrualetan HAS-k eragindako sintomak ebaluatzeko *PSST* inkestaren bertsio Iraniarra bete zuten. Gainera, ikerketaren hasieran eta amaieran bizi-kalitatea neurtzeko *SF-12* inkestaren bertsio Iraniarra erabili zen (34). Ikerketaren amaieran, HAS-k eragindako sintomen murrizketa adierazgarria ikusi zen bi taldeetan. Hala ere, sintoma batzuetan ez zen aldaketarik ikusi interbentzioan zehar, hain zuzen ere, Omega-3 taldean gehiegi jateko nahian eta plazebo taldean loa ez hartzean. Bestalde, bizi-kalitatea bi taldeetan hobetu zen, baina ez modu adierazgarrian. Hortaz, ikerlariak ondorioztatu zuten 300mg-ko dosian omega-3 GA-en suplementazioak HAS-k eragindako sintomak eta bizi-kalitatea hobetzen dituela, baina plazeboarekin ere efektu onuragarriak ikusi zirenez, efektua ezin dela guztiz baieztatu.

Laburbilduz, Omega-3 GA-en suplementazioak dismenorrean eragin onuragarria duela baieztatu dezakegu. Izan ere, minaren intentsitatea eta iraupena murrizten ditu. Ikusi da B1 bitaminaren eta GA-en suplementazioak modu berean eraginkorrak direla; baina, kaltzioarekin konparatuta, GA-en suplementazioa eraginkorragoa dela. Ez hori bakarrik, Omega-3- GA-en eta E bitaminaren suplementazioen konbinazioak emaitza hobekak erakutsi ditu tratamendu

indibidualen efektuarekin alderatuta. Bestetik, omega-3 motako GA-k HAS-k eragindako sintometan eta bizi-kalitatean dituzten eragin onuragarriak ezin dira baieztatu plazeboaren efektua dela eta. Dosiei dagokionez, emaitza positiboak 300mg-ko dositik 1g-ko dosira agertu dira.

Gantz azidoen suplementazioarekin jarraituz, Kazemi eta kolaboratzaileek dismenorrea zuten 44 emakume gaztetan azido oleikoaren deribatua den oleoiletanolamidaren suplementazioak minaren intentsitatean, hanturazko-markatzaileetan (CRP eta TNF- α) eta antioxidazio-seinaleetan (TAC eta Malondialdehidoa (MDA)) duen eragina ikertu zuten (8). Ikerketa ausazko itsu-bikoitza izan zen, 60 eguneko iraupenarekin, non parte-hartzaileek 135mg-ko dosian oleoiletanolamidarekin (edo plazeboarekin) suplementatu ziren egunero. VAS eskala erabili zen minaren intentsitatea neurtzeko, eta hiru momentutan bete zuten: interbentzioaren aurreko zikloaren lehenengo 3 egunetan eta zikloa amaitzean; eta interbentzioaren ondorengo zikloaren lehenengo 3 egunetan. TAC-ren, MDA-ren eta hanturazko markatzaileen balio serikoak neurtzeko hainbat teknika erabili ziren, *ELISA* adibidez. Ikerketa amaitzean, interbentzio taldean minaren intentsitatearen gutxipena ikusi zen, hala nola hanturazko eta antioxidazio-markatzaileena ere. Beraz, ikertzaileek ondorioztatu zuten oleoiletanolamidaren suplementazioak 135mg-ko dosian dismenorrea murrizten duela, seguruen hantura eta oxidazio estresarengan dituen efektu onuragarriengatik.

Ongailuen suplementazioaren eragina aztertzeko, Bahrami eta kolaboratzaileek HAS eta dismenorrea zuten 18 eta 24 urte arteko 80 emakumetan kurkuminaren suplementazioak hanturazko-markatzaileetan (IL-10 eta IL-12) eta E immunoglobulinan (IgE) duen eragina ikertu nahi izan zuten (22). Ikerketa 3 ziklo menstrualetan zehar egin zen eta ausazko itsu-hirukoitza izan zen. Parte-hartzaileek 3 zikloetako 10 egunetan zehar (hilekoa hasi baino lehenagoko 7 egunetan eta hilekoaren lehenengo 3 egunetan) suplementazio edo plazebo kapsula bat hartu zuten egunero. Kurkumina pilula bakoitzak 500mg kurkuminoide eta 5mg piperina zeukan, azken honek kurkuminaren biodisponibilitatea handitzen duelako. IgE-ren eta hanturazko-markatzaileen balio serikoak interbentzioa hasi baino 3 egun lehenago eta azken kapsula hartu eta 3 egun ondoren *ELISA* kitaren bidez determinatu ziren. IgE-ren balio serikoak modu nabarmenean gutxitu ziren interbentzioaren ondoren. Hanturazko-markatzaileen balio serikoetan, berriz, suplementazio taldearen eta plazebo taldearen artean ez zen desberdintasun estatistikorik behatu. Hortaz, ikertzaileek ondorioztatu zuten 500mg-ko dosian kurkuminaren suplementazioak IgE-ren balio serikoak gutxitzen zituela, baina 3 ziklo menstrualak ez zirela denbora nahikoa izan hanturazko-markatzaileen balio serikoen aldaketa ikusteko.

Beste ikerketa batean, Arabnezhad eta kolaboratzaileek HAS eta dismenorrea zuten 18 eta 24 urte arteko 76 emakumeetan kurkuminaren suplementazioak D bitaminaren balio serikoetan duen eragina ikertu zuten (6). Izan ere, D bitamina balio urriak dismenorrearen larritasunarekin erlazionatu da, eta D bitaminaren suplementazioak HAS izateko prebalentzia murrizten duela ikusi izan da ere. Lehen esan bezala, kurkuminak D bitaminaren balio serikoak igo ahal dituela diote ikerlari askok. Ikerketa ausazko itsu-hirukoitza izan zen, 3 hilabeteko iraupenarekin, non parte-hartzaileak 3 ziklo menstrualetan 10 egunez kurkuminarekin (edo plazeboarekin) suplementatu ziren. Kurkumina pilula bakoitzak 500mg kurkuminoide eta 5mg piperina zeukan. Minaren intentsitatea VAS eskala bidez ebaluatu zen. HAS-rekin lotutako sintomen intentsitatea, berriz, *PSST* inkestaren bidez baloratu zen, eta D bitaminaren balio serikoak *ELISA* kitaren bitartez determinatu ziren. Kurkumina hartu zuten taldearen parte-hartzaileen D bitaminaren balio serikoak modu adierazgarri batean igotzen zirela ikusi zuten autoreek. Hortaz, D bitaminak HAS eta dismenorrearen sintometan dituen eraginak kontuan hartuz, ikerlariak ondorioztatu zuten 500mg-ko dosian kurkumina HAS-ren sintomen aurkako tratamendu onargarria izan daitekeela D bitaminaren mailak igotzearen bidez.

Funtsean, kurkuminaren suplementazioak 500mg-ko dosian HAS-ren eta dismenorrearen kontrako tratamendu eraginkorra dela ondorioztatu dezakegu. Izan ere, kurkuminaren suplementazioak erantzun immunea eta D bitaminaren balio serikoak hobetzen ditu. Dena dela, kurkuminaren suplementazioaren iraupen luzeagoa aztertzen duten ikerketak behar dira hanturazko-markatzaileetan duen eragina ikusteko eta, horrela, kurkumina HAS-ren eta dismenorrearen kontrako tratamendu eraginkorra delaren baieztapena indartzeko.

Jarraituz, aurretik aipatu bezalako elikagai batzuen suplementazioak HAS-an eta dismenorrean duen eragina aztertu egin da.

Hasteko, Amiri eta kolaboratzaileek dismenorrea zuten 56 emakumeetan eztiaren suplementazioak minaren intentsitatean duen eragina aztertu zuten. Horretarako, eztiaren suplementazioaren eragina azido mefenamikoaren (mina leuntzeko erabiltzen ohi den hanturaren kontrako farmakoa) eraginarekin konparatu zuten (19). Ausazko zeharkako ikerketa izan zen, 3 faseetan banatu eta urte batez burutu zutena. Ikerketa hasi baino lehen eta fase bakoitzean hilekoaren lehenengo 3 egunetan VAS eskala erabili zen pairatutako mina determinatzeko. Eztia hartu zuen taldeak 1,2mg/kg-ko dosia jaso zuen eta azido mefenamikoaren taldeak, aldiz, 250mg-ko dosia. Lehengo fasean, zikloaren azken 15 egunetan zehar talde batek eztiaren suplementazioa eta besteak azido mefenamikoaren pilulak hartu zituzten. Bigarren fasean, atsedean fasean hain zuzen, parte-hartzaileek ez zuten suplementaziorik jaso. Azken fasean, bi taldeen suplementazioak trukatu ziren; hau da, lehenengo taldeak azido mefenamikoaren pilulak hartu zituen eta bigarrenak eztiaren

suplementazioa. Emaitzetan, ez zen bi taldeen arteko desberdintasun adierazgarririk behatu, nahiz eta bi kasuetan dismenorrearen gutxipena eman zen. Ikerlariak honako ondorioa atera zuten: ez zegoela eztiaren suplementazioak minaren intentsitatea azido mefenamikoaren pilulek baino gehiago gutxiagotzen duelaren ebidentziarik. Hala eta guztiz ere, bi tratamenduek mina leundu zuten, ezta 1,2mg/kg-ko dosian tratamendu ez farmakologiko egokia izan daitekeela.

Amaitzeko, Haidari eta ikertzaileek dismenorrea zuten 18 eta 35 urte arteko 44 emakumeetan *Chlorella* generoko algen suplementazioak minaren intentsitatean eta iraupenean, prostaglandinen ekoizpenean (PGE2 eta PGF2), hanturazko-markatzaileetan (CRP) eta antioxidazio-seinaleetan (MDA) duen eragina aztertu nahi izan zuten (4). Ikerketa 8 astetan zehar egin zen eta ausazko itsu-bikoitza izan zen. VAS eskala erabili zen dismenorrearen intentsitatea neurtzeko. Ikerketaren hasieran eta amaieran odol laginak hartu ziren, parametro guztiak espektrofotometria edo ELISA kiten bidez neurtu ahal izateko. Interbentzio-taldeak 1.500mg-ko dosian algaren gela hartu zuen egunero. Ikerketa amaitzean, interbentzio-taldean prostaglandinen, hanturazko-markatzaileen eta antioxidazio-seinaleen balio serikoak modu adierazgarrian gutxitu ziren. Ez hori bakarrik, dismenorrearen intentsitatea eta iraupena murriztu ziren. Hortaz, ikerlariak ondorioztatu zuten *Chlorella*ren suplementazioak 1.500mg-ko dosian dismenorrea arindu dezakeela, inflamazioa murriztearen bidez.

Azkenik, badira mikronutriente desberdinak konbinatzen dituzten formulek HAS-k eragindako sintometan dituzten eraginak aztertu dituzten ikerlanak. Egiatan, aurretik aipatutako hainbat mikronutrienteek eragin onuragarria dutela baieztatu izan denez, konbinazio formulen eraginkortasuna aztertu da hauen efektua handitu nahian.

Retallick-Brown eta kolaboratzaileek HAS zuten 78 emakume gaztetan mikronutriente desberdinak konbinatzen dituen formularen (EMP+) eta B6 bitamina isolatuaren suplementazioak HAS-ren tratamenduan duten eraginaren desberdintasuna ikertu nahi izan zuten (18). Ikerketa 5 ziklo menstrualetan zehar egin zen eta ausazko itsu-bikoitza izan zen. Parte-hartzaile guztiek 8 kapsula eguneko hartu zituzten; lauko bi hartualdietan, hain zuzen. B6 bitaminaren suplementazioa jaso zuen taldeak egunero 80mg-ko dosia hartu zuen. EMP+ formulak 36 nutriente eta konposatu zituen, besteak beste: bitaminak, mineralak, aminoazidoak eta antioxidatzaileak. HAS-ren sintoma fisikoak eta psikologikoak ebaluatzeko, 5 zikloetan zehar, hilekoaren aurretiko 6 egunetan *Daily record of severity of problems (DRSP)* inkesta bete zuten (35). Horrez gain, *The depression, anxiety, stress scales-42 (DASS-42)* emozio negatiboen jarraipena egiteko, *The perceived stress scale-10 (PSS-10)* estresa ebaluatzeko, *The women's quality-of-life questionnaire (WQoLQ)* bizi-kalitatea orokorra baloratzeko eta *PSQI* loaren kalitatea ebaluatzeko lau aldiz bete zituzten, hasierako 2

erreferentzia zikloen ondoren eta hurrengo interbentzio 3 zikloetan, bakoitzaren amaieran (36, 37, 38). Bi interbentzio taldeetan ia inkesta guztietan eskuratutako emaitzen hobekuntza progresiboa ikusi zen interbentzioan zehar, taldeen arteko ezberdintasunik gabe. *WQoLQ* inkestaren emaitzak aztertuta, ordea, *EMP+* gehigarria hartu zutenek, hobekuntza handiago izan zuten B6 bitamina hartu zutenek baino. Beraz, ikerlariak ondorioztatu zuten aztertutako HAS-ren kontrako bi tratamenduak eraginkorrak direla, baina mikronutriente desberdinak konbinatzen dituen formularen suplementazioak emaitza hobekien emango lituzkeela kasu batzuetan.

Sadeghi eta kolaboratzaileek HAS zuten 25 eta 35 urte arteko 50 emakumeetan *PMS50*-ren suplementazioak HAS-k eragindako sintoma psikologikoetan duen eragina ikertu zuten (16). Izan ere, *PMS50* suplementuak B1, B2, B6, E eta D3 bitaminak eta magnesioaren eguneko gomendio dietetikoak (*RDA*) betezen dituzten dosiak ditu. Gainera, *Vitex Agnus* landarearen estraktu lehorra zeukan 0,1g-ko dosian. Ikerketa ausazko itsu-bikoitza izan zen, 3 hilabeteko iraupenarekin, non parte-hartzaileak 3 ziklo menstrualetan hilekoaren aurreko astean eta hilekoaren astean 550mg-ko dosian *PMS50*arekin (edo plazeboarekin) suplementatu ziren. HAS-k eragindako sintomak ebaluatzeko *The Menstrual Symptoms Questionnaire* erabili zuten (39). Suplementazioa amaitzean, interbentzio taldean sintoma psikologiko guztiak gutxitu ziren, honako hauek batez ere: depresioa, itxaropenik gabeko sentsazioa, haserrea, bakarrik egon nahi izatea, aldarte aldaketak eta kontzentrazio baxua. Hori dela eta, ikerlariak ondorioztatu zuten *PMS50*-ren suplementazioak HAS-k eragindako sintoma psikologikoak gutxitzen dituela.

Bi ikerketa hauetan oinarrituz, mikronutriente desberdinak konbinatzen dituzten formulak HAS-ren tratamendurako oso eraginkorrak direla ondorioztatu daiteke. Are gehiago, Sadeghi eta kolaboratzaileek egindako ikerketaren emaitzak ikusita, bitamina eta mineral horien eguneko gomendio dietetikoak betetzea sintoma psikologikoak arintzen nahikoa izan daitekeela ondorioztatu dezakegu (16).

ONDORIOAK

Errebisio bibliografikoan aztertutako ikerketa gehienetan, hainbat nutrienteen edo elikagaien suplementazioaren eragin onuragarriak behatu dira. Suplementazio guztiek emaitza positiboak aurkeztu zituzten, beraz **nutrienteen suplementazioak HAS eta dismenorrearen kontrako tratamendua izan daiteke**.

Ikerketa batzuetan hartutako dosiak eguneko gomendioen betetzerako izan ziren, eta emaitza positiboak aurkeztu zituzten (16). Esan bezala, sintoma psikologikoen tratamenduan batez ere nutrienteen konbinaketak hauen metabolismo egokia ziurtatuko du. Ildo honetatik jarraituz,

gomendioen betetzeak suplementazioa hartzea saihestu dezake, eta beraz, errazago jarraitzen den tratamendu nutrizionala izan daiteke. Alabaina, dismenorrea edo HAS-k eragindako sintoma larriagoak pairatzen dituzten emakumeentzat suplementazioa gomendatzen da. Laburbilduz, **terapia nutrizionala HAS eta dismenorrearen kontrako tratamendu eraginkorra izan daiteke.**

Hala ere, aipatu beharra dago kaltzioaren eta eztiaren suplementazioak, tratamendu farmakologikoarekin konparatuz, ez zuela eragin positibo gehigarritik erakutsi (19, 21). Hala ere, lehen esan bezala, tratamendu farmakologikoak hainbat bigarren mailako efektuak eragiten ditu. Horregatik, kaltzioaren eta eztiaren suplementazioaren eragin onuragarria kontuan izanda, **tratamendu dietetikoa, farmakologikoa ordezkatzeko erabilgarria izan daiteke.**

Hala eta guztiz ere, tratamendu nutrizionalaren eragina ikertzean **hainbat muga agertu dira aztertutako ikerlanetan.** Adibidez, tratamenduaren iraupena laburregia izan da, edo suplementazioaren eragina hainbat prozesu fisiologikoetan ez jakitea aldagai batzuk ez neurtzeagatik (hormona sexualak, bizi-kalitatea...). Ez hori bakarrik, **plazeboaren efektua** hainbat ikerketetan ikusi da (15, 25). Beraz, aurretik aipatu dugun bezala izan daiteke arreta jasotzeak edo sintomak tratatzen ari direnaren usteak HAS eta dismenorrearen kontrako tratamenduan eraginkorra izatea (14).

BIBLIOGRAFIA

- (1) Ramírez Balas A. Efectos de las fases del ciclo menstrual sobre la condición física, parámetros fisiológicos y psicológicos en mujeres jóvenes moderadamente entrenadas. Universidad de Extremadura; 2015.
- (2) Malhotra N. Endometrial preparation and its impact on implantation. *Fer Bl.* 2011;6(1):3-8.
- (3) Bahrami A, Avan A, Sadeghnia HR, et al. High dose vitamin D supplementation can improve menstrual problems, dysmenorrhea, and premenstrual syndrome in adolescents. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(8):659-663.
- (4) Haidari F, Homayouni F, Helli B, Haghizadeh MH, Farahmandpour F. Effect of chlorella supplementation on systematic symptoms and serum levels of prostaglandins, inflammatory and oxidative markers in women with primary dysmenorrhea. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;229:185-189.
- (5) Sadeghi N, Paknezhad F, Rashidi Nooshabadi M, Kavianpour M, Jafari Rad S, Khadem Haghigian H. Vitamin E and fish oil, separately or in combination, on treatment of primary dysmenorrhea: a double-blind, randomized clinical trial. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(9):804-808.
- (6) Arabnezhad L, Mohammadifard M, Rahmani L, Majidi Z, Ferns GA, Bahrami A. Effects of curcumin supplementation on vitamin D levels in women with premenstrual syndrome and dysmenorrhea: a randomized controlled study. *BMC Complement Med Ther.* 2022;22(1):19.
- (7) Hosseinlou A, Alinejad V, Alinejad M, Aghakhani N. The effects of fish oil capsules and vitamin B1 tablets on duration and severity of dysmenorrhea in students of high school in Urmia-Iran. *Glob J Health Sci.* 2014;6(7):124-129.
- (8) Kazemi M, Lalooha F, Nooshabadi MR, Haghigian HK. Decreased dysmenorrhea pain in girls by reducing oxidative stress and inflammatory biomarkers following supplementation with oleoylethanolamide: A randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res.* 2022;48(5):1212-1221.
- (9) Nikkhah S, Dolatian M, Naghii MR, Zaeri F, Taheri SM. Effects of boron supplementation on the severity and duration of pain in primary dysmenorrhea. *Complement Ther Clin Pract.* 2015;21(2):79-83.
- (10) Mehrpooya M, Eshraghi A, Rabiee S, Larki-Harchegani A, Ataei S. Comparison the Effect of Fish-Oil and Calcium Supplementation on Treatment of Primary Dysmenorrhea. *Rev Recent Clin Trials.* 2017;12(3):148-153.

- (11) Jafari F, Amani R, Tarrahi MJ. Effect of Zinc Supplementation on Physical and Psychological Symptoms, Biomarkers of Inflammation, Oxidative Stress, and Brain-Derived Neurotrophic Factor in Young Women with Premenstrual Syndrome: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Biol Trace Elem Res.* 2020;194(1):89-95.
- (12) Tartagni M, Cicinelli MV, Tartagni MV, et al. Vitamin D Supplementation for Premenstrual Syndrome-Related Mood Disorders in Adolescents with Severe Hypovitaminosis D. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;29(4):357-361.
- (13) Jafari F, Tarrahi MJ, Farhang A, Amani R. Effect of zinc supplementation on quality of life and sleep quality in young women with premenstrual syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;302(3):657-664.
- (14) Heidari H, Amani R, Feizi A, Askari G, Kohan S, Tavasoli P. Vitamin D Supplementation for Premenstrual Syndrome-Related inflammation and antioxidant markers in students with vitamin D deficient: a randomized clinical trial. *Sci Rep.* 2019;9(1):14939.
- (15) Behboudi-Gandevani S, Hariri FZ, Moghaddam-Banaem L. The effect of omega 3 fatty acid supplementation on premenstrual syndrome and health-related quality of life: a randomized clinical trial. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2018;39(4):266-272.
- (16) Sadeghi F, Javid AZ, Nazarinasab M, Haghighi-Zadeh MH. Effects of PMS50 supplementation on psychological symptoms of students with premenstrual syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022;156(2):247-255.
- (17) Ahmadi M, Khansary S, Parsapour H, Alizamir A, Pirdehghan A. The Effect of Zinc Supplementation on the Improvement of Premenstrual Symptoms in Female University Students: a Randomized Clinical Trial Study. *Biol Trace Elem Res.* 2023;201(2):559-566.
- (18) Retallick-Brown H, Blampied N, Rucklidge JJ. A Pilot Randomized Treatment-Controlled Trial Comparing Vitamin B6 with Broad-Spectrum Micronutrients for Premenstrual Syndrome. *J Altern Complement Med.* 2020;26(2):88-97.
- (19) Amiri Farahani ĘL, Hasanpoor-Azghdy SB, Kasraei H, Heidari T. Comparison of the effect of honey and mefenamic acid on the severity of pain in women with primary dysmenorrhea. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(2):277-283.
- (20) Esmailpour M, Ghasemian S, Alizadeh M. Diets enriched with whole grains reduce premenstrual syndrome scores in nurses: an open-label parallel randomised controlled trial. *Br J Nutr.* 2019;121(9):992-1001.

- (21) Yonkers KA, Pearlstein TB, Gotman N. A pilot study to compare fluoxetine, calcium, and placebo in the treatment of premenstrual syndrome. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(5):614-620.
- (22) Bahrami A, Mohammadifard M, Rajabi Z, Motahari-Nasab M, Ferns GA. Effects of curcumin-piperine supplementation on systemic immunity in young women with premenstrual syndrome and dysmenorrhea: A randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022;278:131-136.
- (23) Bahrami A, Sadeghnia H, Avan A, et al. Neuropsychological function in relation to dysmenorrhea in adolescents. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;215:224-229.
- (24) Freeman EW, DeRubeis RJ, Rickels K. Reliability and validity of a daily diary for premenstrual syndrome. *Psychiatry Res*. 1996;65(2):97-106.
- (25) Abdollahi R, Abiri B, Sarbakhsh P, Kashanian M, Vafa M. The Effect of Vitamin D Supplement Consumption on Premenstrual Syndrome in Vitamin D-Deficient Young Girls: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Complement Med Res*. 2019;26(5):336-342.
- (26) Steiner M, Macdougall M, Brown E. The premenstrual symptoms screening tool (PSST) for clinicians. *Arch Womens Ment Health*. 2003;6(3):203-209.
- (27) Steiner M, Haskett RF, Carroll BJ. Premenstrual tension syndrome: the development of research diagnostic criteria and new rating scales. *Acta Psychiatr Scand*. 1980;62(2):177-190.
- (28) Rush AJ, Gullion CM, Basco MR, et al. The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS): psychometric properties. *Psychol Med*. 1996;26(3):477-486.
- (29) Guy W National Institute of Mental Health (U.S.). Early Clinical Drug Evaluation Program. *Ecdeu Assessment Manual for Psychopharmacology*. Rev ed. Rockville Md: U.S. Dept. of Health Education and Welfare Public Health Service Alcohol Drug Abuse and Mental Health Administration National Institute of Mental Health Psychopharmacology Research Branch Division of Extramural Research Programs; 1976.
- (30) Smyth C. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *J Gerontol Nurs*. 1999;25(12):10.
- (31) World Health Organization. The World Health Organization quality of life (WHOQOL) - BREF. World Health Organization; 2004.
- (32) Kahl C, Cleland JA. Visual analogue scale, numeric pain rating scale and the McGill Pain Questionnaire: an overview of psychometric properties. *Phys Ther Rev* 2013;10:123–8.

- (33) Cox DJ, Meyer RG. Behavioral treatment parameters with primary dysmenorrhea. *J Behav Med.* 1978;1(3):297-310.
- (34) Schmidt, S. et al. Normas de referencia para el Cuestionario de Salud SF-12 versión 2 basadas en población general de Cataluña. *Medicina Clínica* 2012;139(14), 613-625.
- (35) Endicott J, Nee J, Harrison W. Daily Record of Severity of Problems (DRSP): reliability and validity. *Arch Womens Ment Health.* 2006;9(1):41-49.
- (36) Lovibond SH Lovibond PF Psychology Foundation of Australia. Manual for the Depression Anxiety Stress Scales. 2nd ed. Sydney N.S.W: Psychology Foundation of Australia; 1995.
- (37) Remor E. Escala de Estrés Percibido (10 ítems). *Ansiedad y estrés.* 2001;7(2-3):195-201
- (38) Gehlert S, Chang C-H, Bock RD, et al. The WOMQOL instrument measured quality of life in women of reproductive age with no known pathology. *J Clin Epidemiol* 2006;59:525–533.
- (39) Negriff S, Dorn LD, Hillman JB, Huang B. The measurement of menstrual symptoms: Factor structure of the menstrual symptom questionnaire in adolescent girls. *Journal of Health Psychology.* 2009;14(7):899-908.