

Učinak hormonske kontracepcije na mentalno zdravlje

Smital, Mila

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:014230>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-16**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine
Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Mila Smital

Učinak hormonske kontracepcije na mentalno zdravlje

Diplomski rad



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za humanu reprodukciju Klinike za ženske bolesti i porode KBC Zagreb, pod vodstvom doc. dr. sc. Maje Banović, dr. med., spec. ginekologije i opstetricije, subspec. humane reprodukcije i predan na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

Popis i objašnjenja kratica korištenih u radu

OHK – oralna hormonska kontracepcija

IUD – (*eng. intrauterine device*), intrauterini uložak

HK – hormonska kontracepcija

WHO – (*eng. World Health Organization*), Svjetska zdravstvena organizacija

LNG – levonorgestrel

DASS-21 – (*eng. Depression, Anxiety and Stress Scale – 21 Items*), Skale depresije, anksioznosti i stresa

PMS – premenstrualni sindrom

PMDD – (*eng. premenstrual dysphoric disorder*), premenstrualni disforični poremećaj

GnRH – (*eng. gonadotropin-releasing hormone*), gonadotropin-oslobađajući hormon

FSH – folikulostimulirajući hormon

LH – hormon luteinizacije

DMPA – depo medroksiprogesteron acetat

POP – (*eng. progestin-only pills*), oralna kontracepcija koja sadrži samo gestagene

DSRP - (*eng. Daily Record of Severity of Problems*), Dnevna zabilješka ozbiljnosti problema

CES-D – (*eng. Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*), Skala depresije
Centra za epidemiološke studije

BDI - (*eng. Beck Depression Inventory*), Beckov inventar depresije

PCOSQ - (*eng. Polycystic Ovary Syndrome Health-Related Quality of Life scale*), Skala kvalitete života vezane za zdravlje kod sindroma policističnih jajnika

BMI – (*eng. Body Mass Index*), indeks tjelesne mase

LNG-IUD – (*eng. levonorgestrel-releasing intrauterine device*), intrauterini uložak s levonorgestrelom

SHBG – (*eng. sex hormone-binding globulin*), globulin koji veže spolne hormone

PCOS – (*eng. Polycystic Ovary Syndrome*), sindrom policističnih jajnika

Sadržaj

1. Sažetak.....	
2. Summary.....	
3. Uvod.....	1
4. Hormonska kontracepcija.....	4
4.1 Oralna hormonska kontracepcija.....	4
4.2 Hormonski intrauterini uložak.....	7
4.3 Depo preparati i hormonski implantati.....	9
4.4 Vaginalni prsten.....	10
5. Mentalno zdravlje.....	11
6. Dosadašnja saznanja o učinku hormonske kontracepcije na mentalno zdravlje.....	13
6.1 Učinak na kvalitetu života.....	16
6.2 Učinak HK na pojavnost depresije	19
6.3 Učinak na mentalno zdravlje pacijentica sa sindromom policističnih jajnika.....	21
6.4 Učinak na mentalno zdravlje pacijentica s premenstrualnim sindromom i premenstrualnim disforičnim poremećajem	23
6.5 Učinak na mentalno zdravlje adolescentica.....	24
7. Zaključak.....	26
8. Zahvale.....	28
9. Literatura.....	29
10. Životopis.....	35

1. Sažetak

Učinak hormonske kontracepcije na mentalno zdravlje

Hormonska kontracepcija je efikasna metoda za sprječavanje neželjene trudnoće. Osim tog učinka važna je i nekontracepcijska dobrobit te mogućnost individualizacije preparata prema potrebama korisnica te korištenje HK kao dio terapije sindroma policističnih jajnika, premenstrualnog disforičnog poremećaja i sličnih stanja.

Mentalno zdravlje je sve važnija tema u sveobuhvatnoj i sve više individualiziranoj modernoj zdravstvenoj skrbi te je važno proučiti učinke hormonske kontracepcije na mentalno zdravlje rastućeg udjela žena reproduktivske dobi koje tu metodu koriste. Stoga su u ovom diplomskom radu opisana dosadašnja saznanja o učinku oralne hormonske kontracepcije, intrauterinog uloška, hormonskih depo-preparata i vaginalnog prstena na mentalno zdravlje. U dostupnoj literaturi autori nekoliko preglednih radova zaključuju da doze hormona koje se nalaze u dostupnim preparatima kod većine korisnica nemaju velik pozitivan ili negativan učinak na mentalno zdravlje. Međutim, neka novija istraživanja ukazuju na potencijalan negativan učinak na mentalno zdravlje pogotovo u skupini korisnica u ranoj reproduktivskoj dobi, dok kod nekih stanja, poput premenstrualnog sindroma i premenstrualnog disforičnog poremećaja, mogu djelovati pozitivno u vidu olakšanja simptoma. Te skupine koje su podložnije promjenama u mentalnom zdravlju uslijed korištenja hormonske kontracepcije nisu zanemarive, iako su u relativnom udjelu male. Zbog toga se u brojnim studijama koje su predstavljene u ovom radu naglašava potreba za daljnjim istraživanjima, kako bi se bolje identificirale ranjive skupine i stanja te predvidjeli eventualni negativni učinci hormonske kontracepcije.

2. Summary

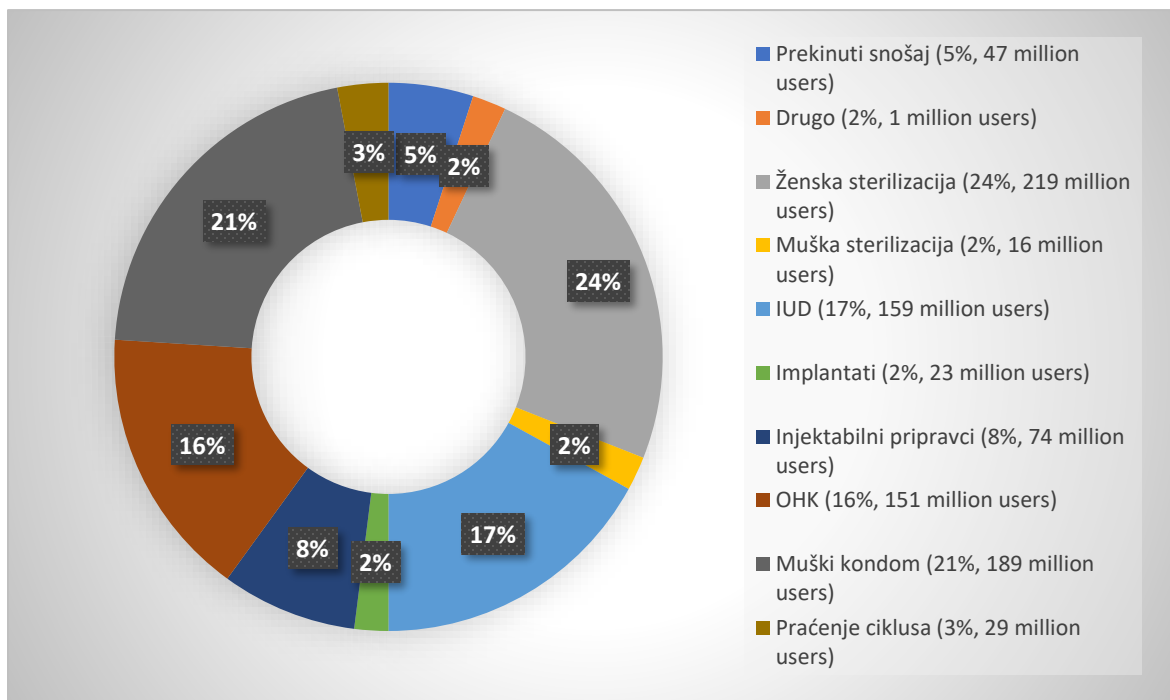
The effect of hormonal contraception on mental health

Hormonal contraception is an efficient method of preventing unwanted pregnancy. Besides this, hormonal contraception provides numerous noncontraceptive benefits as well as the possibility of individualised therapy which is crucial in treatment of polycystic ovary syndrome and other such conditions.

The subject of mental health is becoming more and more of an important topic in today's comprehensive and increasingly individualized health care. Therefore it is important to study the effects of hormonal contraception on mental health of a growing proportion of reproductive age women who use this method. This thesis aimed to sum up the current research on the effects of oral hormonal contraception, the intrauterine device, depot formulations and the vaginal ring on mental health. Among the available literature there are a few comprehensive review papers which provide a good representation of the current knowledge on this topic. Their authors' overall conclusions are that the doses of hormones found in modern formulations of hormonal contraceptives do not have a very big positive or negative impact on mental health in their users. However, there is a small proportion of users on whom hormonal contraception can have a stronger impact, which is sometimes negative, while it is positive in some conditions like premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder, where they can relieve symptoms. These groups that are more susceptible to changes in mental health due to the use of hormonal contraception are not to be dismissed even though they may represent a small proportion of users. Numerous studies presented in this paper emphasize the need for further research, so clinicians could better identify, predict and treat negative effects of hormonal contraception if and when they present.

3. Uvod

Broj korisnica hormonske kontracepcije (HK) kontinuirano se povećava te obuhvaća sve veći dio populacije, zbog čega je istraživanje njenog utjecaja na sve aspekte zdravlja od iznimne važnosti. Prema najnovijim podacima UN-a iz 2019. godine (1), broj korisnica hormonske kontracepcije je oko 407 milijuna. Pri tome je važno napomenuti da statistički podatci UN-a ne razdvajaju nehormonske intrauterine uloške od hormonskih intrauterinih uložaka (IUD) te ne uključuju vaginalni prsten. Hormonska kontracepcija u ovom radu će se odnositi na OHK, hormonsku IUD, depo preparate, implantate te vaginalni prsten.



Slika 1. Broj žena reproduktivne dobi (15-49) koje koriste različite metode kontracepcije. Prema: United Nations. Contraceptive Use by Method 2019: Data Booklet, str. 5 (1)

U ovom preglednom radu razmotrit ćemo potencijalne učinke HK na mentalno zdravlje. Rastući udio korisnica HK u populaciji čini sve važnijim istraživanje svih aspekata utjecaja HK na fizičko i psihičko zdravlje. Mentalno zdravlje žena je tema koja u modernom razdoblju sve više dobiva na važnosti zbog toga što se u javnosti o takvim problemima sve više i slobodnije govori, ali i zbog toga što se dio populacije s poremećajima

mentalnog zdravlja povećava. U 2020. godini u odnosu na 2019. učestalost depresivnih poremećaja povećala se više nego u prethodnim razdobljima, što se najvećim dijelom pripisuje učincima COVID-19 pandemije (2). Brouillard i sur. (3) su uspoređivali mentalno zdravlje muškaraca te žena koje ne koriste, odnosno koriste, hormonsku kontracepciju (HK), tijekom COVID-19 pandemije (2020. – 2021.). Rezultati su pokazali najveću razinu psihološkog poremećaja (*eng. psychological distress*) u žena koje su koristile HK, dok su muškarci postigli niži broj bodova od obje skupine žena. Čini se da je mentalno zdravlje žena osjetljivije i podložnije utjecaju promjena vanjske i unutarnje okoline nego što je to slučaj kod muškaraca. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) (2) u populaciji ljudi s mentalnim poremećajima veći je udio žena (52.4%) nego muškaraca (47.6%). Francourt i sur. (4) navode da je ženski spol rizični faktor za razvitak viših razina psihološkog poremećaja u iznimnim situacijama poput COVID-19 pandemije.

Jedno od mogućih objašnjenja za navedene spolne razlike u podložnosti razvoju psiholoških poremećaja su hormonske fluktuacije. One su izraženije u žena, kroz različite životne faze poput adolescencije, trudnoće i menopauze, ali i na mjesečnoj razini. Tijekom života muškarca također postoje promjene u hormonskom statusu, no te promjene su postupnije te je razina hormona u prosjeku stabilnija, s manjim i sporijim oscilacijama. Stoga je važno istražiti kako ta spolna razlika utječe na mentalno zdravlje žena u odnosu na muškarce. Na primjer, u meta-analizi iz 2019. (5) Jang i sur. su ustanovili da je broj pokušaja suicida i hospitalizacija zbog psihijatrijskih poremećaja veći tijekom premenstrualne i menstrualne faze ciklusa. Nadalje, stanja poput premenstrualnog sindroma (PMS) i premenstrualnog disforičnog poremećaja (PMDD) javljaju se upravo u fazi ciklusa s naglim fluktuacijama razine spolnih hormona. U cjelini, informacije i rezultati istraživanja koje do sada imamo svakako ukazuju na utjecaj spolnih hormona na mentalno zdravlje, ukazujući na potrebu daljnjih istraživanja, osobito u cilju razumijevanja kompleksnih interakcija spolnih hormona i njihovog utjecaja na psihi.

Nadalje, s obzirom na prirodne i fiziološki „normalne“ oscilacije u razini endogenih spolnih hormona, postavlja se pitanje potencijalnih učinaka egzogenih hormona na psihičko i fizičko zdravlje. Naime, danas su ljudi izloženi znatno većem broju i količini egzogenih hormona koji su prisutni u hrani, kozmetici i lijekovima (6–9). Nadalje, u široj je populaciji

uvriježeno mišljenje da hormonska kontracepcija djeluje negativno na zdravlje pa tako i da izaziva nuspojave poput anksioznosti i depresivnih simptoma (10). Takva stigma utječe na odluku o korištenju HK te dovodi do povećanog preranog odustajanja od korištenja HK pri pojavi negativnih nuspojava. Zbog toga je izuzetno važno temeljito istražiti i sa što većom sigurnošću razumjeti učinak HK na sve aspekte zdravlja, kako bi liječnici mogli predvidjeti potencijalne nuspojave u ranjivim skupinama te unaprijed prilagoditi terapiju i pružiti adekvatnu potporu u slučaju javljanja negativnih nuspojava.

4. Hormonska kontracepcija

4.1. Oralna hormonska kontracepcija

Oralna hormonska kontracepcijska tableta izumljena je 1960-ih u SAD-u (11). Ideja progesterona kao kontracepcijskog sredstva temeljila se na saznanju da je progesteron odgovoran za supresiju ovulacije tijekom trudnoće (12). Stalan unos egzogenog progesterona uzrokuje negativnu povratnu spregu na os hipotalamus-hipofiza-jajnici što interferira s normalnim ritmom otpuštanja GnRH. Gubitak tog ritma suprimira otpuštanje FSH i LH. Gubi se stimulacija razvoja folikula i LH-skok nužan za indukciju ovulacije. Na taj se način postiže primaran kontracepcijski učinak OHK, a to je supresija ovulacije (13). Progesteron također uzrokuje zgušnjavanje cervikalne sluzi što otežava prolazak spermija. Treće kontracepcijsko djelovanje progesterona je stanjenje endometrija koje je uzrokovano gubitkom prirodne fluktuacije hormona tijekom menstruacijskog ciklusa. Estrogenska komponenta pridonosi negativnoj povratnoj sprezi na os hipotalamus-hipofiza-jajnici, no njezin jedinstven efekt je stabilizacija endometrija. Kod korištenja HK samo s progesteronskom komponentom češća su probojna krvarenja zbog iregularnog ljuštenja endometrija (14). Sintetske progesterone koji se nalaze u HK nazivamo gestagenima pa će se od sada u ovom radu o njima govoriti pod tim imenom.

Zbog značajnih nuspojava visokih doza hormona (11) koje su se nalazile u prvotnim formulacijama OHK, bilo ih je nužno sniziti, uz zadržavanje kontracepcijskog učinka. Tijekom vremena došlo je do promjene doze, ali i sastava kontracepcijskih preparata. Najčešće se koristi kombinacija estrogena i gestagena. Estrogensku komponentu najčešće čini etinil-estradiol, a koriste se i estradiol i estetrol. Gestageni su raznolikiji te ih se dijeli u četiri generacije. Također se razlikuju prema afinitetu za estrogenske, progesteronske i androgene receptore što im daje raznolike karakteristike koje omogućuju već spomenutu individualnu prilagodbu OHK. Tako se primjerice problemi s aknama ili pojačanom dlakavošću mogu umanjiti pomoću OHK koja sadrži gestagen koji ima antiandrogenu aktivnost (15). Olakšanje problema poput hirzutizma i akni mogu znatno poboljšati kvalitetu života i samim time mentalno zdravlje. Detaljnija podjela gestagena prikazana je u Tablici 1.

Tablica 1. Gestageni u hormonskoj kontracepciji prema generacijama i estrogenskoj, progesteronskoj i androgenoj aktivnosti. Prema: Rice and Thompson (2006) (16)

Generacija	Gestagen	Aktivnost		
		Estrogenska	Progesteronska	Androgena
Prva	Noretindron	++	++	++
	Etinodiol diacetat	++	+++	+
	Norgestrel	-	+++	+++
	Noretindron acetat	++	++	++
Druga	Levonorgestrel	-	++++	++++
Treća	Norgestimat	-	++	++
	Dezogestrel	+/-	++++	++
Četvrta	Drospirenon	-	+/-	-

OHK koje sadrže samo gestagensku komponentu (*eng. progestin-only pill*) su još jedan primjer prilagodbe terapije potrebama pacijenta. Imaju nešto manju učinkovitost nego kombinirani pripravci (17), a daju se ženama koje imaju apsolutne ili relativne kontraindikacije za terapiju estrogenom. Korisnice se češće žale na probojna krvarenja jer nema stabilizirajućeg efekta estrogena na endometrij. Mogu olakšati simptome dismenoreje te je s njima povezan niži rizik razvoja karcinoma endometrija u odnosu na OHK s estrogenom. Također se mogu primjenjivati kao kontracepcija u dojilja jer ne utječu na laktaciju i minimalno su prisutni u majčinom mlijeku (17). Tijekom dojenja je pogodna i druga HK koja ne sadrži estrogensku komponentu, poput depo preparata.

Nadalje, režim uzimanja OHK može biti ciklički i kontinuirani (13). Razlika je u periodu prekida uzimanja terapije, u kojem se obično javlja krvarenje. Kod cikličkog režima, jedan ciklus čini 28 tableta, pri čemu obično 21 ili 24 tablete sadrže hormone, a 7 odnosno 4 tablete su placebo (bez hormona) te se u tom periodu javlja krvarenje. Također postoje pakiranja bez placebo tableta gdje se nakon 21 ili 24 tablete jednostavno prekine uzimanje tijekom odgovarajućeg broja dana. Kod kontinuiranog režima nema pauze, odnosno neprestano se primjenjuju tablete koje sadrže hormone. Kod takvog režima manja je učestalost krvarenja (17). Čini se da iz medicinske perspektive nema razlike između ova dva režima te da način uzimanja ovisi o nekontracepcijskim učincima koje želimo (17). Naime, nekad se mislilo da je ciklički režim bolji jer imitira prirodni menstrualni ciklus. Iz aspekta utjecaja na mentalno zdravlje postoje argumenti u prilog oba načina

primjene OHK. Rezultati nekih novijih istraživanja ukazuju na poboljšanu kvalitetu života kod žena na kontinuiranom režimu zbog olakšanja premenstrualnih simptoma (18). S druge strane, za dio žena kojima je ugodniji osjećaj prirodnog ciklusa i sigurnost da nisu trudne u vidu potvrdnog mjesečnog krvarenja, ciklički režim može biti bolji izbor.

Konačno, OHK može biti mono-, bi- ili trofazna. Kod monofazne OHK je doza hormona svaki dan jednaka. Kod bi- i trofaznih postoje dvije, odnosno tri promjene u dozi hormona kroz ciklus. Temeljna ideja višefaznih pripravaka je imitacija menstruacijskog ciklusa i smanjenje ukupnog mjesečnog izlaganja hormonima. Na taj bi se način trebale smanjiti eventualne fizičke nuspojave koje se mogu javiti kod monofaznih OHK poput glavobolja, mučnine, retencije tekućine i drugih. Međutim, za sada se čini da multifazni pripravci nemaju značajan utjecaj na simptomatologiju u odnosu na monofazne pripravke (17). Što se tiče mentalnog zdravlja, u preglednom radu Schaffir i sur. (19) autori navode da bi HK sa stalnijim razinama hormona, poput monofaznih pripravaka, mogla imati manje nuspojava u vidu raspoloženja i emocionalnih simptoma.

U Hrvatskoj je OHK najzastupljenija metoda hormonske kontracepcije. Međutim, sve je veći broj korisnica intrauterinih uložaka u odnosu na OHK. Kontracepcijski mehanizam i učinkovitost obje metode su izuzetno dobri, ako se pravilno koriste. Učinkovitost kontracepcijskog sredstva izražava se putem Pearl Indexa koji predstavlja broj trudnoća u godini dana, na 100 žena koje koriste određeno kontracepcijsko sredstvo. Tako Pearl Index za OHK iznosi 7 dok je kod LNG-IUD 0.18 (20,21). Prema najnovijim podacima UN-a, u 2019. godini IUD je koristilo 159 milijuna, a OHK 151 milijun žena (1). Nekad se smatralo da je IUD metoda kontracepcije za žene koje su rodile pa se nisu preporučivali adolescenticama i nerotkinjama, iako IUD nije kontraindiciran u te dvije skupine (22). Mana OHK u odnosu na IUD je to što je teže postići takozvanu „savršenu primjenu“ (*eng. perfect use*). Naime, svakodnevno korištenje u približno isto vrijeme, pravovremeno podizanje nove kutije i obnavljanje recepta kod liječnika su sve čimbenici o kojima korisnice moraju brinuti. Navedeni čimbenici zahtijevaju veću razinu angažmana i odgovornosti od IUD, na kojeg se nekoliko godina nakon postavljanja ne mora misliti. Stoga se čini da bi IUD za dio korisnica kontracepcije uistinu mogao biti lakša i sigurnija metoda.

4.2. Hormonski intrauterini uložak

Prvi intrauterini uložak (IUD) sa sintetskim gestagenom levonorgestrelom razvijen je 1990. godine (23). On se koristi i danas, a komercijalno mu je ime Mirena®. Radi se o napravi oblika slova T, dužine 32 mm u horizontalnom i vertikalnom djelu (24), a sadrži 52 mg levonorgestrela. Insercija je brza i jednostavna, ali se ne može napraviti samostalno već ju mora obaviti ginekolog. Pravilno pozicioniran intrauterini uložak postupno otpušta LNG u materničnu šupljinu, u početku približno 20 µg dnevno (25). LNG lokalno uzrokuje stanjenje endometrija i dovodi do zgušnjavanja cervikalne sluzi, što otežava prolazak spermija do maternice. Za razliku od OHK koja uvijek inhibira ovulaciju, IUD djelomično inhibira ovulaciju, što znači da će neki ciklusi i dalje biti ovulacijski (26). Nakon Mirene®, na tržištu su postale dostupne varijante IUD različitih veličina i s različitim dozama levonorgestrela, npr. Kyleena®, Jaydess® i druge. Također su različitog roka trajanja pa dok kontracepcijsko djelovanje Mirene® traje i do 8 godina (27), Jaydess® bi se na primjer trebala mijenjati svake 3 godine (28).

LNG difundira kroz endometrij u krvotok pa je logično pretpostaviti da tim putem može ostvariti sistemske učinke na sličan način kao hormoni uneseni oralnom primjenom (OHK). Razine LNG-a u endometriju žena koje koriste IUD su puno više nego u žena koje koriste oralnu kontracepciju s LNG (21). Stoga je razumno pretpostaviti da bi razine LNG-a u krvi mogle biti različite ovisno o tome radi li se o oralnom unosu ili lokalnom širenju iz endometrija. Međutim, studije u kojima se uspoređivala razina LNG-a u krvi žena koje imaju postavljen IUD i žena koje koriste OHK pokazale su za sada inkonzistentne rezultate koji variraju od nižih (21) do dvostruko viših (29) serumskih koncentracija LNG-a u žena s IUD u odnosu na one koje koriste OHK. Ovako značajne varijacije u rezultatima mogu se objasniti nedostatcima u odabiru sudionika istraživanjima te su potrebne dodatne studije na većem uzorku. Međutim, i uz pretpostavku provođenja metodološki bespriječnih istraživanja u pogledu kvalitete uzorkovanja te uz pretpostavku dobivanja rezultata koji ne bi ukazivao na statistički značajne razlike u serumskim razinama hormona u ispitivanih skupina s obzirom na tip kontracepcije, čini se da bi potencijalno velike varijacije na individualnoj razini i dalje postojale. Razlog tome su razlike u metaboliziranju hormona, zbog čega se njihov polужivot može znatno

razlikovati. Dakle, kod određenog dijela korisnica ćemo nalaziti visoke serumske razine hormona, koje bi mogle uzrokovati značajne sistemske učinke pa i dalje vrijedi činjenica da ih je važno detaljnije proučiti. Za sada ima malo publiciranih znanstvenih radova koji se specifično bave pitanjem utjecaja levonorgestrela na mentalno zdravlje (30), već se istraživanja i pregledni radovi dominantno odnose na hormonsku kontracepciju kao grupu, bez proučavanja svake metode zasebno.

4.3. Depo preparati i hormonski preparati

Depo preparati su su za sada manje poznata pa tako i manje zastupljena metoda HK. Koristi ih 10% žena reproduktivne dobi dok IUD i OHK skupa koristi 36% (1). Zbog toga su njihovi učinci na mentalno zdravlje slabije istraženi. Međutim, princip djelovanja je isti kao kod OHK pa se može pretpostaviti da bi njihov učinak na mentalno zdravlje mogao biti sličan. Oni sadrže samo gestagensku komponentu u formi depo medroksiprogesteron acetata (DMPA). To je dugodjelujući injektabilni pripravak. Daje se svaka tri mjeseca, intramuskularno ili supkutano. Putem negativne povratne sprege na os hipotalamus-hipofiza-jajnici, suprimira ovulaciju. Također dovodi do zgušnjavanja cervikalne sluzi i stanjivanja endometrija (12).

Implantati su plastični štapići ili kapsule obloženi nekim sintetskim gestagenom, poput levonorgestrela. Postavljaju se supkutano. Rok trajanja im je i do 5 godina. Slično intrauterinim ulošcima, ne inhibiraju ovulaciju u potpunosti. Ovulacija je najviše blokirana unutar prve godine od postavljanja implantata, a s vremenom će dolaziti do rijetkih ovulacija (12), pri čemu se kontracepcijski učinak ne gubi.

Ove dugodjelujuće metoda HK nemaju estrogensku komponentu koja stabilizira endometrij. Zbog toga može relativno često dolaziti do probojnih krvarenja. Ta nuspojava utječe na kvalitetu života i najčešći je razlog prekida korištenja (17).

4.4. Vaginalni prsten

Vaginalni prsten je prvi put predstavljen na tržištu 2001. što ga čini jednom od najnovijih metoda hormonske kontracepcije. Mehanizam djelovanja je isti kao kod OHK, ali gestagen i estrogen u krvotok ulaze kroz sluznicu rodnice. Neke žene preferiraju vaginalni prsten jer se, za razliku od OHK, ne mora voditi računa o svakodnevnoj i pravovremenoj primjeni. Postavlja se oko cerviksa gdje može ostati do tri tjedna nakon čega se vadi radi perioda krvarenja od tjedan dana (31). Nakon krvarenja se postavlja novi prsten. Američka Agencija za hranu i lijekove (*eng. Food and Drug Administration*) je odobrila novi vaginalni prsten koji se može ponovno upotrijebiti do 13 puta (32), no još nije odobren na Europskom tržištu. Velika prednost vaginalnog prstena je da ga korisnice mogu postavljati i vaditi same, za razliku od IUD i implantata koje postavlja liječnik. Nakon postavljanja, hormoni se ravnomjerno otpuštaju i difundiraju u krvotok te se uspostavlja stalna razina u krvi, koja je uglavnom niža nego kod korisnica OHK (17). Također, u odnosu na OHK koja je karakterizirana neravnomjernom razinom steroidnih hormona zbog varijacija u njihovom metaboliziranju u jetri i gastrointestinalnom traktu, (31), već diskutirani potencijalni utjecaj hormona na mentalno zdravlje bi zbog toga mogao biti drugačiji u korisnica vaginalnog prstena i OHK. Posljedično, postavlja se pitanje jesu li niže i konstantne razine hormona omogućene tehnologijom vaginalnog prstena bolje za emocionalnu stabilnost, jer, ako usporedimo s prirodnim ciklusom, periodi naglih i velikih fluktuacija u razini hormona mogu negativno utjecati na psihičko stanje (PMS, PMDD). Nadalje, prema do sada skupljenim informacijama, u korisnica vaginalnog prstena manja je incidencija probojnog krvarenja nego kod OHK (33), što također može utjecati na učestalost odustajanja od korištenja. Schafer i sur. su proveli randomizirano kliničko istraživanje (34) u kojem su uspoređivali zadovoljstvo pacijentica nakon tri mjeseca korištenja vaginalnog prstena i OHK. Više je pacijentica bilo zadovoljno vaginalnim prstenom nego OHK te ih je više (79%) nastavilo koristiti vaginalni prsten nakon 3 mjeseca, nego OHK (59%). Treba naglasiti da doze i tip estrogena i gestagena u OHK u odnosu na vaginalni prsten nisu bile iste, što je moglo doprinjeti razlici u rezultatima.

5. Mentalno zdravlje

Mentalno zdravlje je WHO definirala kao „Mentalno blagostanje koje omogućuje ljudima da se nose sa stresnim situacijama u životu te svjesni svojih sposobnosti dobro uče, rade i doprinose svojoj zajednici.“ (35). Poremećaji mentalnog zdravlja zastupljeniji su u razvijenijim državama, s njima živi približno 15% populacije (2). Obzirom na ekonomski razvoj i povećanje broja ljudi na planeti možemo pretpostaviti da će se i broj ljudi s mentalnim poremećajima povećavati te da će ovaj zdravstveni problem dobivati na važnosti.

Iako mentalno zdravlje možemo uklopiti u relativno jednostavnu definiciju, ono i dalje ostaje vrlo kompleksan pojam na kojeg utječu brojni egzogeni i endogeni čimbenici. Na sličan način možemo u okviru mentalnog zdravlja razmatrati i pojam kvalitete života, koja je primjerice definirana kao: „Doživljaj vlastite pozicije u životu u kontekstu kulture i sustava vrijednosti životne okoline, a u odnosu na individualne ciljeve, želje, očekivanja i brige.“ (36) Ova dva pojma su usko povezani i zato su u nekim istraživanjima razmatrani zajedno. Kvaliteta života osobe izravno utječe na njezino mentalno zdravlje i obrnuto. S obzirom na to da na mentalno zdravlje utječu mnogi čimbenici, istraživanja koja se njime bave su ga raščlanila na nekoliko aspekata. U ovdje predstavljanim studijama fokus je bio na učinku HK na mentalno zdravlje u užem smislu, kvalitetu života, seksualno funkcioniranje, tjelesnu težinu te na s tim povezane rizične skupine i stanja (adolescencija, depresija, sindrom policističnih jajnika i premenstrualni poremećaji).

Širok pojam mentalnog zdravlja trebalo je kvantificirati i razdijeliti da bi se mogao bolje istražiti. Studije koje će biti navedene u ovom radu ocjenjivale su mentalno zdravlje kroz slijedeće pojmove: raspoloženje (pozitivne i negativne promjene), kratkotrajne emotivne fluktuacije (*eng. negative i positive affect*), psihološka uznemirenost, poremećaji u seksualnoj funkciji, depresivni i anksiozni simptomi te suicidalna stanja i pokušaji suicida. Većina istraživanja za to je koristila standardizirane upitnike. Najčešći su bili slijedeći:

- Dnevna zabilježka ozbiljnosti problema (*eng. Daily Record of Severity of Problems; DRSP*) - upitnik koji se ispunjava svakodnevno, a koristi se primarno za ocjenjivanje premenstrualnih simptoma i dijagnozu PMDD-a (37)

- Skale depresije, anksioznosti i stresa (*eng. Depression, Anxiety and Stress Scale – 21 Items*; DASS-21) - upitnik koji ocjenjuje tri aspekta mentalnog zdravlja: depresivne i anksiozne simptome te simptome stresa (38)
- Skala depresije Centra za epidemiološke studije (*eng. Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*; CES-D) – prati simptome povezane s depresijom, na tjednoj bazi (39)
- Upitnik KINDL-R – ocjenjuje kvalitetu života povezanu sa zdravljem, prilagođen za djecu i adolescente (40)
- Beckov inventar depresije, (*eng. Beck Depression Inventory*; BDI) – ocjenjuje ozbiljnost depresije u zdravoj populaciji i u osoba s mentalnim poremećajima (41)
- Skala kvalitete života vezane za zdravlje kod sindroma policističnih jajnika, (*eng. Polycystic Ovary Syndrome Health-Related Quality of Life scale*; PCOSQ) – ocjenjuje kvalitetu života u osoba sa PCOS-om (42).

Neke studije su umjesto upitnika informacije prikupljale putem intervjua (razgovora) sa sudionicama ili su koristile vlastite, nestandardizirane upitnike. Tu razliku i manjak standardizirane metode također treba uzeti u obzir pri usporedbi rezultata.

Konačno, važno je identificirati pacijentice koje bi mogle imati veći rizik za razvoj nuspojava na terapiji HK. Negativne nuspojave znače i veću vjerojatnost da kontracepcija neće biti pravilno korištena ili da će se od njene uporabe odustati. Prema Nelson i sur. 2017 (43), nisko samopoštovanje (*eng. self-esteem*) i depresivni simptomi povezani su s nepravilnim korištenjem kontracepcije i posljedično većim rizikom neželjene trudnoće.

6. Dosadašnja saznanja o učinku hormonske kontracepcije na mentalno zdravlje

Iako su o učinku HK na mentalno zdravlje provedena i publicirana brojna istraživanja, dosadašnji rezultati u cjelini nisu dovoljno konzistentni za definitivne zaključke. Svakako je potrebno provesti dodatna istraživanja, ali je potencijalno jednako važno unaprijediti i ujednačiti i/ili standardizirati metodologiju. Naime, velik udio podataka o ovoj temi dolazi iz epidemioloških studija u kojima su autori informacije prikupljali iz unaprijed pripremljenih velikih baza podataka. Dobra strana toga je velik uzorak, a loša unaprijed ograničeni podatci koji nekad nisu dovoljno detaljni, što ograničava ili onemogućuje prilagodbu na moguće čimbenike utjecaja (*eng. adjustment for confounding factors*). Na primjer, žene koje koriste moderne metode kontracepcije imaju odgovornost svakodnevnog pravovremenog uzimanja OHK. Druge metode ne zahtijevaju svakodnevni angažman, ali su potrebni redoviti ginekološki pregledi, financijski izdatci i konzistentno pravilno korištenje. Mentalno zdrava osoba funkcionalna je u svojoj okolini (35) pa je logično da osobe koje mogu pravilno voditi računa o korištenju HK same po sebi imaju dobro mentalno zdravlje. To bi pak značilo da je u nasumičnom uzorku korisnica HK izvučenom iz neke baze podataka, prosječno mentalno zdravlje bolje nego u općoj populaciji. Posljedično, utjecaj HK na njihovo mentalno zdravlje potencijalno nije dovoljno reprezentativan za znanstveno utemeljene i statistički vjerodostojne zaključke. Suprotno tome, Francis i sur. (44) su pronašli da su depresivni simptomi u adolescentica faktor koji čini vjerojatnijim da će izabrati metodu kontracepcije što veće razine sigurnosti, a to bi pak značilo da je dio korisnica HK lošijeg mentalnog zdravlja od prosječne populacije. Stoga kako bismo napravili adekvatnu prilagodbu na čimbenike utjecaja moramo imati dovoljno podataka o karakteristikama korisnica HK, jer ih one potencijalno čine drugačijima od prosječne ženske populacije i/ili osjetljivijima na nuspojave HK. Od svega nekoliko istraživanja na tu temu, Wiebe i sur. (45) su pokazali da je za žene koje su prijavile negativne promjene raspoloženja uslijed korištenja HK veća vjerojatnost da su neudane, te bijele ili žute rase, u odnosu na asimptomatsku skupinu.

U većini istraživanja korišteni su neki od već predstavljenih standardiziranih upitnika za procjenu mentalnog zdravlja. U nekim studijama standardizirani upitnici nisu korišteni,

već su istraživači provodili intervjue s pacijenticama. Nije uvijek korištena ista metoda kvantifikacije mentalnog zdravlja pa je i to čimbenik koji utječe na (ne)mogućnost izravne i vjerodostojne usporedbe rezultata. Nadalje, mana retrospektivnog ispitivanja je manja pouzdanost informacija pri prisjećanju prošlih događaja. Žene s negativnim iskustvima pri korištenju HK nesvjesno mogu navoditi gora iskustva nego što su zbilja tada bila, i obrnuto. Zbog toga veću vrijednost imaju prospektivna istraživanja, pogotovo randomizirano kontrolirano istraživanje. Dodatni nedostatak je činjenica da su u okviru većine dosadašnjih randomiziranih kontroliranih istraživanja sudionice praćene od početka korištenja HK pa slijedećih par mjeseci (obično oko tri), a poznato je da je često u fiziološkom smislu potrebno i dulje vrijeme da se tijelo prilagodi na promjenu hormonskog statusa. Na primjer, točkasta i probojna krvarenja se smatraju normalnom pojavom u prvih nekoliko ciklusa, a kasnije se ne bi trebala pojavljivati. Tako se i za promjene u vidu mentalnog zdravlja, raspoloženja i seksualne funkcije, koje su navedene u tim istraživanjima, ne može zaključiti koje su privremene, a koje trajne posljedice HK, i radi li se u svim slučajevima neizostavno o promjenama povezanim s HK. Ott i sur. (46) su tijekom 41 mjeseca pratili adolescentice koje su započinjale s uporabom OHK ili DMPA. Tijekom tog perioda prikupljani su podatci o negativnim i pozitivnim promjenama raspoloženja. Cjelokupan rezultat je bio povišenje pozitivnih osjećaja i manje perioda sniženog raspoloženja i negativnih emocija u većine ispitanica. Jedina iznimka je bilo raspoloženje unutar prvih par tjedana od početka terapije, kada su sudionice navodile snižene razine pozitivnih emocija. Autori su također zapazili opći učinak OHK na smanjenje varijabilnosti raspoloženja. To je nekim sudionicama bilo pozitivno jer je umanjivalo simptome PMS-a, a drugima negativno jer su se zbog smanjene emotivnosti osjećale „umrtvljeno“. Ovo opažanje može biti dio objašnjenja inkonzistentnosti rezultata svih istraživanja, jer pacijentice jednostavno isti učinak HK različito doživljavaju. Osim toga, učinak hormona na mentalno zdravlje ne mora biti jednoznačan tijekom cijelog ciklusa primjene HK. Primjerice, Lundin i sur. (47) su pronašli poboljšanje, odnosno pogoršanje raspoloženja ovisno o fazi ciklusa. Radilo se o dvostruko slijepom randomiziranom istraživanju s placebo kontrolnom skupinom, dakle o visoko pouzdanoj metodologiji. Svakodnevno ispunjavanje DSRP upitnika otkrilo je povećane osjećaje anksioznosti, iritabilnosti i naglih promjena raspoloženja (eng. *mood swings*) tijekom

intermenstrualne faze, ali značajno poboljšanje depresivnih simptoma u premenstrualnom razdoblju u žena na HK u odnosu na placebo skupinu.

6.1 Učinak na kvalitetu života

Na mentalno zdravlje i kvalitetu života utječu mnogi okolišni i unutrašnji (nasljedni) čimbenici. Korištenje HK dodatan je čimbenik utjecaja na zdravlje. Svjetska zdravstvena organizacija objavila je pregledan rad o aspektima mentalnog zdravlja koji utječu na žensko reproduktivno zdravlje (*eng. Mental Health Aspects of Women's Reproductive Health: A Global Review of the Literature* (48)). Navodi se da mogućnost kontrole vlastitog reproduktivnog potencijala, koja se postiže pomoću kontracepcije, pozitivno utječe na mentalno zdravlje i važan je čimbenik koji doprinosi kvaliteti života na individualnoj razini, ali i na razini cijelog društva. Također se govori o pozitivnom utjecaju otklanjanja straha od neželjene trudnoće na partnerski odnos, a time i na mentalno zdravlje. U nastavku ovog poglavlja bit će navedeni radovi koji se odnose na promjenu tjelesne težine i promjene libida te njihov utjecaj na mentalno zdravlje pri korištenju HK. Ova dva aspekta su istaknuta jer su jedni od češćih i bolje proučenih čimbenika koji se mogu promijeniti uslijed korištenja HK, a utječu na mentalno zdravlje.

Tjelesna težina utječe na fizičko i psihičko zdravlje pa tako njene promjene koreliraju i s promjenama mentalnog zdravlja i kvalitete života. Na primjer, Rasgon i sur. (49) ustanovili su povezanost depresivnih simptoma i indeksa tjelesne mase (BMI) u žena sa sindromom policističnih jajnika. Shoupe i sur. navode da iako je povećanje tjelesne težine jedna od mogućih nuspojava korištenja HK, nije toliko česta pojava koliko se u općoj populaciji misli (17). Osim toga navode da neopravdano velik strah od debljanja može samo otežati prilagodbu na HK te povećati broj žena koje prekidaju korištenje bez stvarnog razloga (17). Također može utjecati i na rezultate istraživanja, jer očekivanje povećanja tjelesne težine može lažno povećati broj žena koje prijavljuju tu nuspojavu. Autori dva velika pregledna rada (Cochrane review) sakupili su i kritički analizirali dosadašnja saznanja o utjecaju HK na tjelesnu težinu. Gallo i sur. (50) su se bavili utjecajem kombiniranih hormonskih preparata, uključujući OHK i vaginalne prstene, dok su Lopez i sur. (51) obradili saznanja o HK s gestagenom: IUD, POP, injektabilne depo-preparate i implantate. Niti u jednom od ovih radova nije dokazano da HK uzrokuje značajnije promjene tjelesne težine. Međutim, zbog velikih razlika u metodologiji proučavanja istraživanja, manjka randomiziranih kontroliranih studija i često nedovoljno konzistentnih rezultata, autori su

istovremeno naglasili i da se ne može tvrditi da HK sigurno nema nikakav učinak na promjene u BMI odnosno tjelesnoj težini. Ipak, već je i ovakav zaključak od velike vrijednosti, jer liječnici mogu znanstveno utemeljeno potkrijepiti svoje tvrdnje, otkloniti neutemeljene strahove i na taj način lakše ostvariti pravilno i konzistentno korištenje HK od strane svojih pacijentica, koje često upravo mogućnost ove nuspojave jako zabrinjava.

Promjena seksualne želje je još jedna od mogućih nuspojava HK, navedena pod informacijama o lijeku za većinu, ako ne i sve tržišno dostupne formulacije HK (52). Naravno, to je dovoljan razlog da se ova nuspojava bolje istraži. Seksualno funkcioniranje je kompleksno, zasnovano na fizičkim, emocionalnim i kognitivnim aspektima zadovoljstva, a zdravo seksualno funkcioniranje je važno za stvaranje i održavanje mnogih međuljudskih odnosa (53). Kako na seksualnu želju i zadovoljstvo mogu utjecati mnogi egzogeni i endogeni čimbenici, a promjene seksualnog funkcioniranja tijekom života su normalne, zadovoljstvo u aspektima vlastite seksualnosti odražava se na mentalno zdravlje i kvalitetu života osobe. Na primjer, stres će u većine ljudi imati negativan utjecaj na seksualno funkcioniranje (54), a redovito vježbanje pozitivan (55). Depresija je stanje koje također negativno djeluje na seksualnu želju i zadovoljstvo (53). U ovdje predstavljenim istraživanjima se često koristio termin seksualno funkcioniranje, koji podrazumjeva seksualnu želju, zadovoljstvo i neke druge moguće aspekte koji nisu uvijek bili specifično naglašeni.

U zaključku preglednog rada najnovije literature o učinku HK na seksualno funkcioniranje De Castro Coelho i Barros (56) navode da su rezultati istraživanja često kontradiktorni i da je ova tema svakako nedovoljno istražena. Kao objašnjenje neujednačenosti rezultata i posljedičnih zaključaka, autori navode različitu metodologiju istraživanja. Primjerice, puno je informacija o OHK, ali ostale metode nisu dovoljno proučene svaka zasebno već se sve grupiraju pod pojam hormonske kontracepcije. Također navode da puno faktora utječe na seksualno funkcioniranje, a da mnoga istraživanja nisu to dovoljno uzela u obzir. Ipak, čini se da HK svakako nije bez učinka na seksualno funkcioniranje, a učinak može biti nekada pozitivan, a nekad negativan, ovisno o individualnim karakteristikama i kontracepcijskom sredstvu. Učinci OHK se češće čine negativni, smanjujući libido, dok LNG-IUD poboljšava seksualno funkcioniranje. Kao moguće objašnjenje za to autori

navode da estrogene u OHK povećavaju razinu SHBG-a (eng. *sex hormone binding globulin*) u krvi. Posljedično se smanjuje razina slobodnog testosterona, jer ga SHBG pojačano veže. Kako LNG-IUD ne sadrži estrogen, za razliku od OHK, ne utječe na razinu SHBG-a pa ne smanjuje libido.

Podatci o učinku drugih metoda HK na seksualno funkcioniranje su malobrojni i nisu jednoznačni. Službeni stav Europskog društva za seksualnu medicinu (57) je da HK utječe na seksualno funkcioniranje malog broja žena te da ova tema nije dovoljno proučena da bi se mogao donjeti pouzdan zaključak.

6.2 Učinak HK na pojavnost depresije

Žene koje boluju od mentalnih poremećaja poput depresije su rizična skupina za pojavu negativnih nuspojava ukoliko koriste HK (58). Pregledan rad autora Hall i sur. (59) navodi da ta populacija češće odustaje od korištenja HK i češće ju ne koristi pravilno, što povećava rizik neželjene trudnoće. Iz ovakvih podataka se može zaključiti da HK pogoršava stanje žena oboljelih od depresije. S druge strane, pregledan rad Pagano i sur. objavljen godinu kasnije (60) govori da za sada nema dokaza o pogoršanju depresivnih simptoma zbog korištenja HK. Ovi naizgled kontradiktorni rezultati govore nam da je veza HK i depresije kompleksna i vjerojatno dvosmjerna. Tako razlog odustajanja od korištenja HK može biti i depresivno stanje samo po sebi i sve što ide uz tu bolest. Stoga je bitno saznati točan utjecaj HK na promijenjenu psihu osobe oboljele od nekog mentalnog poremećaja. U randomiziranom kontroliranom istraživanju O'Connell i sur. (61) su pratili depresivne adolescentice tijekom tri mjeseca korištenja OHK (etinil estradiol/levonorgestrel) te placebo grupu također depresivnih adolescentica. Istraživači su koristili CES-D upitnik prilikom selekcije sudionica te za praćenje simptoma. Dokumentirano je značajno poboljšanje depresivnih simptoma u HK skupini, ali je bolji rezultat u CES-D upitnicima postojao i u placebo skupini. O'Connell i sur. kao dio objašnjenja svojih rezultata navode da je „mit“ o utjecaju HK na mentalno zdravlje zapravo zaostala posljedica zaključaka starijih studija, kada se koristila kontracepcija sa značajno višim dozama hormona. Rezultati kohortnog istraživanja Dukea i sur. (62) to potvrđuju. U njihovom istraživanju pacijentice su također bile selektirane i praćene pomoću CES-D upitnika. Rezultat je bio sve veće poboljšanje depresivnih simptoma što je dulje bilo korištenje HK. Međutim, taj rezultat nije bio statistički značajan nakon prilagobe za faktore utjecaja. Treba naglasiti da je CES-D upitnik odobren za praćenje depresivnih simptoma, ali nije metoda kojom se službeno može utvrditi dijagnoza depresije. U oba predstavljena istraživanja to je bio nedostatak pri selekciji sudionika. S druge strane, novije kohortno istraživanje Johansson i sur. (63) pratilo je velik uzorak (264 557 sudionica) korisnica OHK. Pronađena je povezanost korištenja OHK i povećanog rizika za razvoj depresije, a najosjetljivijima su se pokazale prve dvije godine od početka korištenja OHK. U ovom slučaju, nisu korišteni upitnici kao u dva prethodno predstavljena istraživanja, već se

radilo o službeno dijagnosticiranim depresivnim poremećajima koji bi se pojavili tijekom praćenja sudionica.

Kornstein i sur. (64) su proučavali podskupinu iz velikog STAR*D istaživanja (eng. *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*). Izdvojili su podatke o ishodima liječenja pacijentica s depresijom, tretiranih citalopramom (selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina), koje su istovremeno bile na HK. Dakle u ovoj studiji su pouzdano bile selektirane sudionice s dijagnozom depresije. Njihov rezultat je potkrijepio zaključke Dukea i sur. i O'Conella i sur., jer korištenje HK nije utjecalo na ishod liječenja citalopramom.

Još jedna važna, a osjetljiva skupina su žene u postporođajnom razdoblju. Postporođajna depresija je ozbiljno stanje koje otežava ionako izazovno razdoblje za majku i dijete. HK pogodna za majku koja doji sadrži samo gestagene, jer estrogene suprimiraju laktaciju. Roberts & Hansen (65) istraživali su pojavnost postporođajne depresije iz baze podataka o 75 528 žena. Utvrdili su da je rizik razvoja postporođajne depresije manji u skupini žena koje su koristile LNG-IUD ili POP u odnosu na žene koje nisu koristile HK. Potvrđivanje ovog rezultata daljnjim istraživanjima moglo bi biti značajan korak u napretku liječenja i u prevenciji nastanka ovog stanja.

6.3 Učinak na mentalno zdravlje pacijentica sa sindromom policističnih jajnika

Kombinirana oralna hormonska kontracepcija često se koristi u regulaciji hormonskog statusa žena s PCOS-om. Ovaj sindrom relativno je čest, javlja se u 15-20% ženske populacije, što znači da značajan dio korisnica HK pripada ovoj podgrupi. Povrh toga, poremećaji mentalnog zdravlja poput depresije, anksioznosti i poremećaja hranjenja učestaliji su u žena koje imaju ovaj sindrom (66). Uzimajući to sve u obzir, možemo pretpostaviti da bi žene s PCOS-om mogle biti jedna od skupina osjetljivijih na eventualne učinke OHK na mentalno zdravlje.

Rasgon i sur. (49) su uspoređivali učestalost depresije i depresivnih simptoma u žena s PCOS-om uz primjenu OHK, odnosno bez OHK. Simptome depresije su ocjenjivali pomoću CES-D upitnika. Čak 50% sudionica imalo je rezultate CES-D koji upućuju na depresiju. To je značajno više u odnosu na opću populaciju žena, u kojoj je učestalost depresivnih poremećaja 4.5% (prema podacima WHO iz 2019.) (2). Autori naglašavaju da je mogući razlog toliko značajnoj razlici mali broj sudionica (32 sudionice) ovog istraživanja te njihova selekcija. Nadalje, učestalost depresivnih simptoma bila je manja u skupini koja je koristila OHK u odnosu na skupinu bez OHK. Rezultati ovog istraživanja govore nam o mogućem povoljnom utjecaju OHK na depresivne simptome u populaciji koja im je sklona. Ipak, ponovo valja naglasiti da dio rezultata koji govori o utjecaju OHK na depresiju nije dovoljno pouzdan, jer je korišten upitnik odobren za praćenje depresivnih simptoma, a ne za dijagnosticiranje depresije.

Cinar i sur. (67) su proveli prospektivno istraživanje na ovu temu. Pratili su sudionice s dijagnozom PCOS kroz šest mjeseci korištenja OHK. Za redovito praćenje brojnih fizičkih i emotivnih parametara koristili su četiri upitnika, od kojih su PCOSQ i BDI relevantni za daljnju diskusiju rezultata. Kvaliteta života i generalno emotivno stanje (eng. *emotional well-being*) značajno su se popravili. Rezultati BDI nisu pokazali značajnu promjenu nakon korekcije za faktore utjecaja. Ovi rezultati bi prema autorima mogli značiti da OHK može imati pozitivan utjecaj na mentalno zdravlje u žena s PCOS-om, ali da nema utjecaja na tijek mentalnih bolesti. Nadalje, dobro emotivno stanje bilo je u negativnoj korelaciji s razinom testosterona, dehidroepiandrosterona (DHEA) i hirsutizmom. Zbog toga je bitno pažljivo odabrati formulaciju OHK za pacijenticu s hiperandrogenizmom. Kao

što je ranije spomenuto (vidi poglavlje 4.1 Oralna hormonska kontracepcija), gestageni se razlikuju prema afinitetu za androgene receptore pa bi primjena gestagena s manjom ili antagonističkom androgenom aktivnosti mogla biti dobra u ove skupine korisnica. Najnoviji gestagen s puno potencijala u primjeni kod hiperandrogenizma je drospirenon, upravo zbog toga što antagonistički djeluje na androgene receptore (68).

U cjelini, iako nema mnogo istraživanja na ovu temu rezultati postojećih se čine obećavajući. Terapija OHK se pokazuje dobrom i za mentalno zdravlje žena s PCOS-om, povrh koristi za fizičko zdravlje. Za daljnje studije bi moglo biti bitno da se pacijentice prate minimalno šest mjeseci od početka terapije, između ostalog i zbog ciklusa rasta dlake (66). Kao što je spomenuto, moguće je da hirsutizam značajno utječe na emotivno stanje pa bi za donošenje valjanih zaključaka o učinku OHK bilo dobro da istraživanje traje dovoljno dugo da se vjerodostojno zabilježe učinci i tih promjena, u skladu s već opisanim nedostatkom mnogih istraživanja u kojima se sudionice prate prekratko, obično oko tri mjeseca.

6.4 Učinak na mentalno zdravlje pacijentica s premenstrualnim sindromom i premenstrualnim disforičnim poremećajem

U već spomenutoj studiji Lundina i sur. (47), jedan od zabilježenih učinaka HK bio je smanjenje depresivnih simptoma u premenstrualnoj fazi. To znači da bi HK mogla biti korisna u olakšanju simptoma PMS-a i PMDD-a. Neki od najčešćih simptoma premenstrualnog sindroma su nagle promjene raspoloženja, razdražljivost, glavobolja te anksiozni i depresivni simptomi, koje se javljaju 7 - 10 dana prije menstruacijskog krvarenja. PMDD je jači oblik PMS-a koji značajnije utječe na kvalitetu života oboljele osobe, a zahvaća 3-8% populacije (69). Simptomi u oba stanja se javljaju u periodu velikih hormonskih fluktuacija, naglog porasta razine hormona u vrijeme ovulacije i pada kako se bliži menstruacija. Smatra se da se neke osobe teže nose s velikim oscilacijama koncentracije spolnih hormona. U preglednom radu iz 2019, Robakis i sur. (58) navode kako bi monofazni pripravci mogli biti bolji za simptome PMS-a i PMDD-a, što je logična hipoteza obzirom da takvi pripravci omogućuju konstantnije razine hormona u odnosu na multifazne pripravke i prirodne cikluse. Međutim, navode i da autori jedine studije (Eisenlohr-Moul i sur. (70)) u kojoj se uspoređuju simptomi obzirom na režim uzimanja OHK, nisu uspjeli dokazati značajniju korist monofaznih u odnosu na multifazne pripravke. Do pisanja ovog diplomskog rada nisam pronašla niti jedno istraživanje koje je nakon 2019. izravno uspoređivalo režime primjene OHK u žena sa PMDD-om. Zanimljiva je i usporedba istraživanja koje su proveli Eisenlohr-Moul i sur. s još dva randomizirana kontrolirana istraživanja (71,72), primjenom gotovo iste metodologije, a s različitim rezultatima. U sva tri istraživanja sudionice su bile žene s otprije dijagnosticiranim PMDD-om te su nasumično razvrstane u grupu koja je tijekom tri mjeseca koristila OHK s 20 µg etinil estradiola / 3 mg drospirenona i placebo grupu. Promjene raspoloženja i fizički simptomi su se pratili pomoću DSRP upitnika. Jedino Eisenlohr-Moul i sur. nisu ustanovili statistički značajno olakšanje simptoma i smanjenje negativnog raspoloženja u skupini koja je koristila OHK, u odnosu na placebo.

Treba također naglasiti da se metode HK poput IUD, depo preparata i implantata ne smatraju efikasnom terapijom PMS-a i PMDD-a, jer ne inhibiraju ovulaciju u svakom ciklusu pa zato nisu bile razmatrane u istraživanjima.

6.5 Učinak na mentalno zdravlje adolescentica

Adolescenti su rizična skupina za promjene raspoloženja izazvane korištenjem HK (46,73–75). Adolescencija je prema WHO razdoblje od 10. do 19. godine života (47). U ovdje predstavljenim istraživanjima sudionice su najčešće bile u dobi 15 do 19 godina. Adolescencija je period obilježen intenzivnim fizičkim, emotivnim i kognitivnim razvojem te hormonskim promjenama uslijed spolnog sazrijevanja. Zbog svih tih aspekata naglog razvoja tijelo je osjetljivije na promjene unutrašnje i vanjske okoline. Tako Cahill i sur. (76) u preglednom radu navode da postoji velika potreba za dodatnim istraživanjem utjecaja HK na razvoj mozga u adolescenciji, jer u tom razdoblju dozrijevaju amigdala, prefrontalni korteks i hipokampus, moždane regije zadužene za emocije i više kognitivne funkcije. Posljedično, razvoj tih regija i sve što utječe na njih bi se moglo dugoročno odraziti na mentalno zdravlje. Nejasno je kako negativna povratna sprega izazvana egzogenim hormonima i supresija prirodne hormonske fluktuacije utječu na mozak u razvoju. Skovlund i sur. (74) su pratili adolescentice i mlade žene (15 do 33 godine) u Danskoj preko velikog nacionalnog registra podataka. Iz registra su preuzeli podatke o korištenju HK te statistike o pokušajima suicida i suicidalnom ponašanju. Ova studija je značajna jer su adolescentice u prosjeku pratili tijekom čak 8 godina. Istraživanje je pokazalo veći broj pokušaja suicida među trenutnim i bivšim korisnicama HK u odnosu na skupinu koja ju nikad nije koristila. Najveći relativni rizik suicida i pokušaja suicida korisnica HK bio je u vrijeme adolescencije. Nadalje, najmanji rizik suicida i pokušaja suicida su imale korisnice OHK dok su vaginalni prsten, depo preparati, implantati i IUD bili povezani s većim rizikom. Taj rezultat potkrijepljen je ranijim istraživanjem istih autora (75), gdje je u grupi korisnica OHK (također adolescentica) relativan rizik započinjanja terapije antidepresivima bio 1.23, dok je za sve ostale metode HK bio niži (1.34 – 2.0).

Konačno, rezultati istraživanja pokazali su da rizik od suicida naglo raste neposredno nakon početka terapije HK, ali nakon godinu dana značajno opada. Taj rezultat potkrepljuje dio zaključka već spomenute studije Ott i sur. (46), u kojem se naglašava da je iznimno bitan period prilagodbe nakon započinjanja terapije. S druge strane, Skovlund i sur. (44) nude i drugo objašnjenje tog rezultata, a to je da su unutar godine dana one korisnice s negativnim utjecajem HK na raspoloženje prekinule korištenje. Takve žene su

tada bile svrstane u skupinu bivših korisnica. One su očito bile osjetljivije na učinke HK na raspoloženje pa možemo pretpostaviti da bi za razliku od asimptomatskih korisnica mogle biti generalno osjetljivijeg mentalnog zdravlja. Ta činjenica bi mogla objasniti rezultat većeg broja pokušaja suicida i izvršenih suicida u skupini bivših korisnica. Ovo je objašnjenje jako važno, jer bi se bez njega moglo zaključiti da HK može imati dugoročne negativne posljedice na mentalno zdravlje i nakon prekida korištenja.

Postavlja se pitanje koja je kontracepcijska metoda zapravo najbolja za adolescentice obzirom na učinak na mentalno zdravlje? Kao što je već rečeno, žene su u tom razdoblju osjetljivije na negativne nuspojave HK, a ujedno većina žena prvi put počinje koristiti HK tijekom adolescencije. Zato je osobito važno što prije pronaći najbolju opciju imajući u vidu individualne potrebe. Ott i sur. (46) su pri praćenju promjena raspoloženja adolescentica kod primjene HK ustanovili više negativnih osjećaja i raspoloženja kod DMPA skupine u odnosu na OHK. Skovlund i sur. su u obje studije ustanovili da OHK od svih metoda najmanje negativno utječe na mentalno zdravlje, iako i ta metoda nosi povećan rizik depresivnih simptoma i suicidalnog ponašanja. Stoga se OHK za sada čini kao najsigurnija opcija za adolescente, barem što se tiče mentalnog zdravlja, iako je potrebno provesti dodatna istraživanja kako bi se vjerodostojno utvrdio učinak drugih metoda. U međuvremenu, iz dosadašnjeg malog uzorka studija definitivno se ne može zaključiti da su druge metode HK loše za mentalno zdravlje.

Sigurnost OHK u adolescentica potvrdile su i dvije novije studije. Lewandowski i sur. (77) su tijekom tri godine na velikom uzorku adolescentica u Njemačkoj pratili kvalitetu života i mentalno zdravlje pomoću standardiziranih upitnika te su zaključili da OHK nije uzrokovala značajne promjene niti u jednom od ta dva aspekta. Mc Ketta i Keyes (78) su, kontradiktorno već opisanom istraživanju Skovlunda i sur., ustanovili da OHK ne povećava rizik razvoja depresivnih poremećaja.

7. Zaključak

U pregledu literature na temu učinka hormonske kontracepcije na mentalno zdravlje ističe se nekoliko preglednih radova (17,19,30,58) u kojima autori zaključuju da doze hormona koje se nalaze u modernim preparatima HK kod većine korisnica uglavnom nemaju velik i/ili statistički značajan, pozitivan ili negativan, utjecaj na mentalno zdravlje. Međutim, postoji manji dio korisnica na koje HK može imati jači utjecaj koji je ponekad negativan, dok kod nekih stanja, poput premenstrualnog sindroma i premenstrualnog disforičnog poremećaja, može biti pozitivan. Važno je prepoznati skupine koje su podložnije promjenama u mentalnom zdravlju uslijed korištenja hormonske kontracepcije, stoga brojni autori naglašavaju potrebu za daljnjim istraživanjem, kako bi se bolje identificirale ranjive skupine i stanja te predvidjeli eventualni negativni učinci hormonske kontracepcije. Također je važno naglasiti da su rezultati postojeće literature često inkonzistentni zbog razlike u istraživačkim metodama, a kod dijela studija i zbog mana pri odabiru sudionika i samog provođenja istraživanja. Dakle, uz potrebu za većim brojem istraživanja na ovu temu, nužno je i unaprijediti metodološke pristupe, s naglaskom na randomiziranim kontroliranim istraživanjima u odnosu na retrogradne analize baza podataka. Nadalje, činjenica je da je oralna hormonska kontracepcija najbolje istražena, dok su ostale metode slabo istražene pojedinačno. Štoviše, u brojnim istraživanjima uopće se ne razlikuje hormonska kontracepcija po metodi, dozama, režimima primjene itd., pa se sve sudionice svrstavaju u istu skupinu, bez obzira na razlike u navedenim parametrima. Također unutar istraživanja OHK nejasan je učinak pojedinih gestagena. Što se tiče učinka HK na specifična zdravstvena stanja i rizične skupine, rezultati opet značajno variraju. Ipak, na temelju dosadašnjih spoznaja čini se da hormonska kontracepcija ne uzrokuje značajnije promjene mentalnog zdravlja adolescentica, u pozitivnom ili negativnom smjeru. Jednako tako, dosadašnji rezultati istraživanja koja su se bavila interakcijom depresije, HK i mentalnog zdravlja pokazuju da uglavnom nema osobitog učinka HK na depresivna stanja, ali da su korisnice podložnije razvoju depresivnih poremećaja tijekom prvih godina korištenja. S druge strane, čini se da HK može imati pozitivan učinak na mentalno zdravlje u populaciji korisnica s PCOS-om, pogotovo u slučajevima kad je prisutan hirzutizam i akne. Konačno, u većini studija koje su obrađivale

populaciju korisnica HK s PMS-om i PMDD-om, ustanovljena su olakšanja simptoma i posljedično poboljšanje mentalnog zdravlja.

8. Zahvale

Zahvaljujem se svima koji su doprinjeli izradi ovog diplomskog rada. Mojoj obitelji i prijateljima na podršci koja me dovela do završetka fakultetskog obrazovanja.

9. Literatura

1. United Nations. Contraceptive Use by Method 2019: Data Booklet [Internet]. UN; 2019 [cited 2023 Jun 2]. Available from: <https://www.un-ilibrary.org/content/books/9789210046527>
2. World mental health report: Transforming mental health for all [Internet]. [cited 2023 Jun 2]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240049338>
3. Brouillard A, Davignon LM, Fortin J, Marin MF. A Year Through the COVID-19 Pandemic: Deleterious Impact of Hormonal Contraception on Psychological Distress in Women. *Front Psychiatry*. 2022;13:835857.
4. Fancourt D, Steptoe A, Bu F. Trajectories of anxiety and depressive symptoms during enforced isolation due to COVID-19 in England: a longitudinal observational study. *Lancet Psychiatry*. 2021 Feb;8(2):141–9.
5. Jang D, Elfenbein HA. Menstrual Cycle Effects on Mental Health Outcomes: A Meta-Analysis. *Arch Suicide Res Off J Int Acad Suicide Res*. 2019;23(2):312–32.
6. Adeel M, Song X, Wang Y, Francis D, Yang Y. Environmental impact of estrogens on human, animal and plant life: A critical review. *Environ Int*. 2017 Feb 1;99:107–19.
7. Ganmaa D, Sato A. The possible role of female sex hormones in milk from pregnant cows in the development of breast, ovarian and corpus uteri cancers. *Med Hypotheses*. 2005;65(6):1028–37.
8. Lovett JL, Chima MA, Wexler JK, Arslanian KJ, Friedman AB, Yousif CB, et al. Oral contraceptives cause evolutionarily novel increases in hormone exposure: A risk factor for breast cancer. *Evol Med Public Health*. 2017 Jan 1;2017(1):97–108.
9. Karwacka A, Zamkowska D, Radwan M, Jurewicz J. Exposure to modern, widespread environmental endocrine disrupting chemicals and their effect on the reproductive potential of women: an overview of current epidemiological evidence. *Hum Fertil [Internet]*. 2017 Jul 31 [cited 2023 Jul 26]; Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14647273.2017.1358828>
10. Worly BL, Gur TL, Schaffir J. The relationship between progestin hormonal contraception and depression: a systematic review. *Contraception*. 2018 Jun;97(6):478–89.
11. Kao A. History of Oral Contraception. *AMA J Ethics*. 2000 Jun 1;2(6):55–6.
12. Rivera R, Yacobson I, Grimes D. The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Nov;181(5 Pt 1):1263–9.
13. Cooper DB, Patel P, Mahdy H. Oral Contraceptive Pills. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Jun 5]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430882/>
14. Speroff L. The formulation of oral contraceptives: does the amount of estrogen make any clinical difference? *Johns Hopkins Med J*. 1982 May;150(5):170–6.

15. Stopeń R, Milewska E, Rynio P, Męczekalski B. Use of oral contraceptives for management of acne vulgaris and hirsutism in women of reproductive and late reproductive age. *Przegląd Menopauzalny Menopause Rev.* 2018 Mar;17(1):1–4.
16. Georgia CR PharmD Assistant Professor of Clinical Pharmacy University of Appalachia College of Pharmacy Grundy, Virginia Jamie Thompson, PharmD Clinical Pharmacist Columbus Regional Healthcare System Columbus. Selecting and Monitoring Hormonal Contraceptives: An Overview of Available Products [Internet]. [cited 2023 Aug 25]. Available from: <https://www.uspharmacist.com/article/selecting-and-monitoring-hormonal-contraceptives-an-overview-of-available-products>
17. Shoupe D, editor. *The Handbook of Contraception: Evidence Based Practice Recommendations and Rationales* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cited 2023 Jun 6]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-46391-5>
18. Legro RS, Pauli JG, Kunselman AR, Meadows JW, Kesner JS, Zaino RJ, et al. Effects of Continuous Versus Cyclical Oral Contraception: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Feb;93(2):420–9.
19. Schaffir J, Worly BL, Gur TL. Combined hormonal contraception and its effects on mood: a critical review. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2016 Sep 2;21(5):347–55.
20. Managing Contraception, LLC [Internet]. [cited 2023 Jul 18]. *Contraceptive Technology 21st Edition - Digital Download (EPUB)*. Available from: <https://store.managingcontraception.com/contraceptive-technology-21st-edition-digital-download-epub/>
21. Attia AM, Ibrahim MM, Abou-Setta AM. Role of the levonorgestrel intrauterine system in effective contraception. *Patient Prefer Adherence.* 2013;7:777–85.
22. Luchowski AT, Anderson BL, Power ML, Raglan GB, Espey E, Schulkin J. Obstetrician-gynecologists and contraception: practice and opinions about the use of IUDs in nulliparous women, adolescents and other patient populations. *Contraception.* 2014 Jun;89(6):572–7.
23. Luukkainen T, Lähteenmäki P, Toivonen J. Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Device. *Ann Med.* 1990 Jan 1;22(2):85–90.
24. Mirena® IUD Insertion & Removal | HCP [Internet]. [cited 2023 Jun 2]. Mirena® (levonorgestrel-releasing intrauterine system) 52 mg IUD. Available from: <https://www.mirenahcp.com/insertion-and-removal>
25. Kailasam C, Cahill D. Review of the safety, efficacy and patient acceptability of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Patient Prefer Adherence.* 2008 Feb 2;2:293–302.
26. Barbosa I, Bakos O, Olsson SE, Odland V, Johansson EDB. Ovarian function during use of a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception.* 1990 Jul 1;42(1):51–66.
27. Mirena US [Internet]. [cited 2023 Jul 26]. Mirena® IUD Removal. Available from: <https://www.mirena-us.com/mirena-birth-control/mirena-removal>

28. Womens Health Matters Ireland [Internet]. [cited 2023 Jul 26]. Jaydess. Available from: <https://www.womenshealthmatters.ie/product-information/jaydess>
29. Ewies AAA. Levonorgestrel-releasing intrauterine system--the discontinuing story. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2009 Oct;25(10):668–73.
30. Bürger Z, Bucher AM, Comasco E, Henes M, Hübner S, Kogler L, et al. Association of levonorgestrel intrauterine devices with stress reactivity, mental health, quality of life and sexual functioning: A systematic review. *Front Neuroendocrinol*. 2021 Oct;63:100943.
31. Roumen FJME, Mishell DR. The contraceptive vaginal ring, NuvaRing[®], a decade after its introduction. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2012 Dec;17(6):415–27.
32. Health C for D and R. FDA. FDA; 2020 [cited 2023 Aug 26]. FDA approves new vaginal ring for one year of birth control. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-vaginal-ring-one-year-birth-control>
33. Laurikka-Routti M, Haukkamaa M, Heikinheimo O. A contraceptive vaginal ring releasing ethinyl estradiol and the progestin ST-1435: bleeding control, serum steroid concentrations, serum lipids and serum chemistry. *Contraception*. 1990 Jul;42(1):111–20.
34. Schafer JE, Osborne LM, Davis AR, Westhoff C. Acceptability and satisfaction using Quick Start with the contraceptive vaginal ring versus an oral contraceptive. *Contraception*. 2006 May;73(5):488–92.
35. Mental health [Internet]. [cited 2023 Jun 16]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-strengthening-our-response>
36. WHOQOL - Measuring Quality of Life | The World Health Organization [Internet]. [cited 2023 Jun 16]. Available from: <https://www.who.int/tools/whoqol>
37. Endicott J, Nee J, Harrison W. Daily Record of Severity of Problems (DRSP): reliability and validity. *Arch Womens Ment Health*. 2006 Jan;9(1):41–9.
38. Dass 21 [Internet]. [cited 2023 Jul 19]. Available from: <https://www.dots-dass21.mentor-split.hr/>
39. <https://www.apa.org> [Internet]. [cited 2023 Jul 26]. Center for Epidemiological Studies Depression (CESD). Available from: <https://www.apa.org/pi/about/publications/caregivers/practice-settings/assessment/tools/depression-scale>
40. kindl.org [Internet]. [cited 2023 Jul 19]. Questionnaires. Available from: <http://www.kindl.org/english/questionnaires/>
41. <https://www.apa.org> [Internet]. [cited 2023 Jul 26]. Beck Depression Inventory (BDI). Available from: <https://www.apa.org/pi/about/publications/caregivers/practice-settings/assessment/tools/beck-depression>

42. Williams S, Sheffield D, Knibb RC. The Polycystic Ovary Syndrome Quality of Life scale (PCOSQOL): Development and preliminary validation. *Health Psychol Open* [Internet]. 2018 Dec [cited 2023 Jul 19];5(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6053872/>
43. Nelson DB, Zhao H, Corrado R, Mastrogianannis DM, Lepore SJ. Preventing Unintended Pregnancy Among Young Sexually Active Women: Recognizing the Role of Violence, Self-Esteem, and Depressive Symptoms on Use of Contraception. *J Womens Health*. 2017 Apr 1;26(4):352–60.
44. Francis J, Presser L, Malbon K, Braun-Courville D, Linares LO. An exploratory analysis of contraceptive method choice and symptoms of depression in adolescent females initiating prescription contraception. *Contraception*. 2015 Apr;91(4):336–43.
45. Wiebe ER, Brotto LA, MacKay J. Characteristics of Women Who Experience Mood and Sexual Side Effects With Use of Hormonal Contraception. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011 Dec 1;33(12):1234–40.
46. Ott MA, Shew ML, Ofner S, Tu W, Fortenberry JD. The Influence of Hormonal Contraception on Mood and Sexual Interest among Adolescents. *Arch Sex Behav*. 2008 Aug 1;37(4):605–13.
47. Lundin C, Danielsson KG, Bixo M, Moby L, Bengtsdotter H, Jawad I, et al. Combined oral contraceptive use is associated with both improvement and worsening of mood in the different phases of the treatment cycle-A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 Feb;76:135–43.
48. Organization WH. Mental Health Aspects of Women’s Reproductive Health: A Global Review of the Literature. World Health Organization; 2009. 181 p.
49. Rasgon NL, Rao RC, Hwang S, Altshuler LL, Elman S, Zuckerbrow-Miller J, et al. Depression in women with polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical correlates. *J Affect Disord*. 2003 May;74(3):299–304.
50. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Carayon F, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jun 17];(1). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003987.pub5/full>
51. Lopez LM, Ramesh S, Chen M, Edelman A, Otterness C, Trussell J, et al. Progestin-only contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 Aug [cited 2023 Jun 17];2016(8). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5034734/>
52. Schaffir J. Hormonal Contraception and Sexual Desire: A Critical Review. *J Sex Marital Ther*. 2006 Sep 1;32(4):305–14.
53. Baldwin DS. Depression and sexual dysfunction. *Br Med Bull*. 2001 Mar 1;57(1):81–99.
54. Hamilton LD, Meston CM. Chronic Stress and Sexual Function in Women. *J Sex Med*. 2013 Oct 1;10(10):2443–54.
55. Fergus KB, Gaither TW, Baradaran N, Glidden DV, Cohen AJ, Breyer BN. Exercise Improves Self-Reported Sexual Function Among Physically Active Adults. *J Sex Med*. 2019 Aug;16(8):1236–45.

56. de Castro Coelho F, Barros C. The Potential of Hormonal Contraception to Influence Female Sexuality. *Int J Reprod Med*. 2019 Mar 3;2019:9701384.
57. Both S, Lew-Starowicz M, Luria M, Sartorius G, Maseroli E, Tripodi F, et al. Hormonal Contraception and Female Sexuality: Position Statements from the European Society of Sexual Medicine (ESSM). *J Sex Med*. 2019 Nov;16(11):1681–95.
58. Robakis T, Williams KE, Nutkiewicz L, Rasgon NL. Hormonal Contraceptives and Mood: Review of the Literature and Implications for Future Research. *Curr Psychiatry Rep*. 2019 Jun 6;21(7):57.
59. Hall KS, Steinberg JR, Cwiak CA, Allen RH, Marcus SM. Contraception and mental health: a commentary on the evidence and principles for practice. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Jun;212(6):740–6.
60. Pagano HP, Zapata LB, Berry-Bibee EN, Nanda K, Curtis KM. Safety of hormonal contraception and intrauterine devices among women with depressive and bipolar disorders: a systematic review. *Contraception*. 2016 Dec;94(6):641–9.
61. O’Connell K, Davis AR, Kerns J. Oral contraceptives: side effects and depression in adolescent girls. *Contraception*. 2007 Apr;75(4):299–304.
62. Duke JM, Sibbritt DW, Young AF. Is there an association between the use of oral contraception and depressive symptoms in young Australian women? *Contraception*. 2007 Jan;75(1):27–31.
63. Johansson T, Vinther Larsen S, Bui M, Ek WE, Karlsson T, Johansson Å. Population-based cohort study of oral contraceptive use and risk of depression. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2023 Jun 12;32:e39.
64. Kornstein SG, Toups M, Rush AJ, Wisniewski SR, Thase ME, Luther J, et al. Do Menopausal Status and Use of Hormone Therapy Affect Antidepressant Treatment Response? Findings from the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) Study. *J Womens Health*. 2013 Feb;22(2):121–31.
65. Roberts TA, Hansen S. Association of Hormonal Contraception with depression in the postpartum period. *Contraception*. 2017 Dec;96(6):446–52.
66. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol*. 2013 Dec 18;6:1–13.
67. Cinar N, Harmanci A, Demir B, Yildiz BO. Effect of an oral contraceptive on emotional distress, anxiety and depression of women with polycystic ovary syndrome: a prospective study. *Hum Reprod*. 2012 Jun 1;27(6):1840–5.
68. Mathur R, Levin O, Azziz R. Use of ethinylestradiol/drospirenone combination in patients with the polycystic ovary syndrome. *Ther Clin Risk Manag*. 2008 Apr;4(2):487–92.
69. Šarić Fogec I, Tarbuk Brkić N, Degmečić D. Pojavnost predmenstrualnog disforičnog poremećaja u studentskoj populaciji. *Hrvat Psihijatr U Kontekstu Etičko-Pravnih Druš Preispitivanja*. 2014;223.

70. Eisenlohr-Moul TA, Girdler SS, Johnson JL, Schmidt PJ, Rubinow DR. Treatment of premenstrual dysphoria with continuous versus intermittent dosing of oral contraceptives: Results of a three-arm randomized controlled trial. *Depress Anxiety*. 2017 Oct;34(10):908–17.
71. Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, Foegh M, Sampson-Landers C, Rapkin A. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol*. 2005 Sep;106(3):492–501.
72. Marr J, Niknian M, Shulman LP, Lynen R. Premenstrual dysphoric disorder symptom cluster improvement by cycle with the combined oral contraceptive ethinylestradiol 20 mcg plus drospirenone 3 mg administered in a 24/4 regimen. *Contraception*. 2011 Jul;84(1):81–6.
73. de Wit AE, Booij SH, Giltay EJ, Joffe H, Schoevers RA, Oldehinkel AJ. Association of Use of Oral Contraceptives With Depressive Symptoms Among Adolescents and Young Women. *JAMA Psychiatry*. 2020 Jan 1;77(1):52–9.
74. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lange T, Lidegaard Ø. Association of Hormonal Contraception With Suicide Attempts and Suicides. *Am J Psychiatry*. 2018 Apr;175(4):336–42.
75. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lidegaard Ø. Association of Hormonal Contraception With Depression. *JAMA Psychiatry*. 2016 Nov 1;73(11):1154–62.
76. Cahill L. How does hormonal contraception affect the developing human adolescent brain? *Curr Opin Behav Sci*. 2018 Oct 1;23:131–5.
77. Lewandowski SK, Duttge G, Meyer T. Quality of life and mental health in adolescent users of oral contraceptives. Results from the nationwide, representative German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 2020 Aug;29(8):2209–18.
78. McKetta S, Keyes KM. Oral contraceptive use and depression among adolescents. *Ann Epidemiol*. 2019 Jan;29:46–51.

10. Životopis

Mila Smital rođena je 24.3.1999. u Zagrebu. Pohađala je Osnovnu školu Vladimira Nazora u Zagrebu. Završila je i osnovno obrazovanje u Plesnoj školi Ane Maletić u Zagrebu. Prve dvije godine srednjoškolskog obrazovanja pohađala je XV. Gimnaziju, a nakon toga IB World School, također u sklopu XV. Gimnazije u Zagrebu, gdje je i maturirala. Upisala je Medicinski fakultet u Zagrebu 2017. godine. Tijekom fakultetskog obrazovanja sudjelovala je u nekoliko projekata i bila član organizacije CroMSIC, odbora za Spolno i reproduktivno zdravlje uključujući HIV i AIDS. Tako je sudjelovala u izradi video podcasta o spolnom zdravlju „MrakTalk“, organizirala i provodila radionice o spolnom zdravlju u srednjim školama diljem Hrvatske u sklopu projekta „TheTalk“. Također je bila član znanstvenog odbora za Croatian Student Summit 2019. godine. U sklopu organizacije CroMSIC bila je na studentskoj razmjeni u Češkoj 2022. godine. U slobodno vrijeme voli vježbati, planinariti, čitati te provoditi vrijeme s obitelji i prijateljima. Karijeru bi voljela nastaviti u području Pedijatrije zbog čega će ove godine započeti praksu na Klinici za Pedijatriju u Univerzitetnom kliničnom centru u Mariboru.