

# Utjecaj oralne hormonalne kontracepcije na simptome predmenstrualnog sindroma

---

**Torjanac, Mirjana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2014**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Humanities and Social Sciences / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Filozofski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:142:399470>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-29**



*Repository / Repozitorij:*

[FFOS-repository - Repository of the Faculty of Humanities and Social Sciences Osijek](#)



Sveučilište J. J. Strossmayera Osijek

Filozofski fakultet

Odsjek za psihologiju

**UTJECAJ ORALNE HORMONALNE KONTRACEPCIJE NA  
SIMPTOME PREDMENSTRUALNOG RAZDOBLJA**

Diplomski rad

Mirjana Torjanac

Mentor: Izv. prof. dr. sc. Gorka Vuletić

Sumentor: dr.sc. Ivana Marčinko, viša asistentica

Osijek, 2014.

## Sadržaj

1. Uvod.....	1
1.1. Predmenstrualni sindrom.....	1
1.1.1. Etiologija predmenstrualnog sindroma.....	2
1.1.2. Tretmani predmenstrualnog sindroma .....	5
1.2. Oralna hormonalna kontracepcija .....	7
1.3. Odnos oralne hormonalne kontracepcije i simptoma predmenstrualnog razdoblja.....	7
2. Cilj, problemi i hipoteze istraživanja.....	12
2.1. Cilj .....	12
2.2. Problemi .....	13
2.3. Hipoteze.....	13
3. Metoda.....	14
3.1. Postupak i sudionici.....	14
3.2. Instrumenti .....	14
4. Rezultati.....	15
4.1. Ispitivanje razlika u ukupnoj zastupljenosti simptoma kod žena koje koriste i onih koje ne koriste oralnu kontracepciju.....	16
4.2. Ispitivanje razlike u zastupljenosti određenih skupina simptoma kod žena koje koriste oralnu kontracepciju u odnosu na one koje ju ne koriste.....	16
4.3. Efekt interakcije dobi i izloženosti oralnoj kontracepciji na zastupljenost simptoma PMS-a.....	18
5. Rasprava .....	19
5.1. Razlika u zastupljenosti simptoma kod žena koje koriste i oni koje ne koriste oralnu kontracepciju.....	19
5.2. Praktične implikacije, nedostaci i prijedlozi za buduća istraživanja .....	23
6. Zaključak .....	24
7. Literatura .....	25
8. Prilozi .....	29

## **Utjecaj oralne hormonalne kontracepcije na simptome predmenstrualnog razdoblja**

### **The impact of oral hormonal contraception on symptoms of premenstrual period**

#### **SAŽETAK**

Simptomi koji se javljaju tijekom PMS-a sastavan su dio svakog menstrualnog ciklusa. Međutim, kod određenog broja žena oni su toliko intenzivni da imaju negativni utjecaj na svakodnevno socijalno i radno funkcioniranje te kvalitetu života. U tretmanu simptoma predmenstrualnog sindroma koristi se oralna hormonalna kontracepcija (OHK). Cilj ovog istraživanja bio je ispitati utjecaj hormonalne kontracepcije na simptome predmenstrualnog sindroma. On-line istraživanje provedeno je na uzorku od 385 žena (od čega 186 žena koristi OHK, a 199 ne) u dobi od 18 do 45 godina. Za mjerenje simptoma korišten Dnevnik svakodnevnog zdravlja žena (Woods, 1987). Rezultati ukazuju da žene koje koriste OHK izvješćuju o prosječno manjoj ukupnoj zastupljenosti simptoma. Kada su u pitanju pojedine skupine simptoma, rezultati pokazuju da žene koje koriste u odnosu na one koje ne koriste OHK imaju manju zastupljenost tjelesnih i psiho-emocionalnih simptoma, promjena u prehranbenim navikama, koncentraciji i navikama spavanja. Što se tiče simptoma vezanih uz dobrobit i seksualnost nema statistički značajne razlike. Nadalje, rezultati pokazuju da nema statistički značajne razlike u ukupnoj zastupljenosti simptoma s obzirom na dob i (ne)korištenje OHK. U radu se raspravlja o mogućim objašnjenjima ovih rezultata.

**Ključne riječi:** menstrualni ciklus, PMS, simptomi, oralna hormonska kontracepcija

#### **SUMMARY**

Symptoms that occur during PMS are normal part of each menstrual cycle. However, among some women they are so intense that they have a negative impact on everyday social and work functioning, quality of life and well-being. Oral contraceptives (OC's) are very widely prescribed therapy for PMS symptoms. The aim of this study was to examine the impact of oral contraceptives on premenstrual syndrome. The study was conducted on 385 women (186 OC users and 199 no-users) aged 18-45 using on-line Women's daily health diary. The results indicate that OC users reported on average less overall representation of symptoms. Considering different group of symptoms, results indicate that OC users have lower incidence of somatic symptoms, socio-emotional symptoms, changes in eating habits, concentration and sleeping habits. No difference was found in regards to sexuality and symptoms of well-being between two groups of woman. Furthermore, results indicate there are no significant effects of the interaction between age and the OC use on PMS symptoms. In this paper we discuss possible explanations for these results.

**Keywords:** menstrual cycle, PMS, symptoms, oral contraception

## 1. Uvod

### 1.1. Predmenstrualni sindrom

Predmenstrualni sindrom (PMS) naziv je za skupinu psihičkih i tjelesnih simptoma koji su povezani s menstrualnim ciklusom. Ovi simptomi pojavljuju se tijekom lutealne faze menstrualnog ciklusa (7 – 10 dana prije mjesečnice) i nestaju početkom menstrualnog krvarenja. Predmenstrualne tegobe spominje Frank još 1931. godine, dok tim tegobama zajednički naziv, *predmenstrualni sindrom*, daju Green i Dalton 1953. godine. Pod tim pojmom oni podrazumijevaju neravnotežu između estrogena i progesterona tijekom lutealne faze menstrualnog ciklusa, te kao terapiju sindroma predlažu korištenje progesterona. U različitoj literaturi spominje se čak do 200 različitih simptoma, a najčešći su iritabilnost, osjetljivost grudi, nagle promjene raspoloženja, povećana plačljivost, depresivnost te promjene na koži lica. Procjenjuje se kako oko 80% žena reproduktivne dobi ima određene promjene povezane s predmenstrualnim razdobljem. Oko 20% žena izvještava kako ih intenzitet simptoma ometa u svakodnevnim aktivnostima, a 10% čak mora potražiti medicinsku pomoć (Brentone – Johnson, Hankinson, Johnson i Manson, 2007). Oblik predmenstrualnog sindroma u kojem su simptomi toliko snažno izraženi da ometaju svakodnevno normalno funkcioniranje zove se predmenstrualni disforični poremećaj (PMDD). Dijagnostički i statistički priručnik za duševne bolesti (American Psychiatric Association, 2013) navodi nekoliko kriterija koji se koriste u svrhu postavljanja dijagnoze ovog poremećaja:

- A. Najmanje pet simptoma mora biti prisutno tijekom tjedna prije početka menstrualnog krvarenja, u roku od nekoliko dana nakon početka krvarenja njihov intenzitet mora početi slabiti dok nakon završetka krvarenja moraju biti minimalno intenzivni ili u potpunosti odsutni i tako tijekom većine menstrualnih ciklusa.
- B. Jedan (ili više) od sljedećih simptoma moraju biti prisutni:
  1. Značajna emocionalna labilnost (promjene raspoloženja, iznenadni osjećaj tuge, uplakanost, povećana osjetljivost na odbacivanje)
  2. Značajna iritabilnost/ljutnja ili povećana učestalost interpersonalnih konflikata
  3. Značajno depresivno raspoloženje, osjećaj bespomoćnosti ili misli o vlastitoj bezvrijednosti
  4. Značajna anksioznost, napetost ili osjećaj da je osoba na rubu
- C. Jedan (ili više) od navedenih simptoma moraju biti prisutni kako bi u kombinaciji sa simptomima iz kriterija B bilo ukupno pet simptoma
  1. Smanjen interes za uobičajene aktivnosti (posao, škola, prijatelji, hobiji)

2. Poteškoće sa koncentracijom
3. Letargičnost, pojačan umor ili značajan pad energije
4. Značajne promjene u apetitu, pojačana konzumacija hrane ili želja za specifičnim okusima
5. Hipersomnija ili insomnija
6. Osjećaj preplavljenosti ili nedostatka kontrole
7. Tjelesni simptomi kao što su bolne i napuhnete grudi, bol u mišićima, osjećaj napunutosti i povećanja tjelesne težine

Simptomi nabrojani u kriterijima A-C moraju biti prisutni tijekom gotovo svih menstrualnih ciklusa u posljednjih godinu dana

- D. Simptomi značajno utječu na odnose s drugim ljudima, profesionalni život ili socijalne aktivnosti.
- E. Smetnje nisu posljedica egzacerbacije neke druge bolesti (veliki depresivni poremećaj, panični poremećaj, distimija ili poremećaj ličnosti).
- F. Simptomi moraju biti praćeni kroz najmanje dva uzastopna ciklusa.
- G. Simptomi se ne mogu pripisati djelovanju psihoaktivne tvari, lijeka ili neke druge terapije ili pak utjecaju nekog drugog zdravstvenog stanja (npr. hipertireoza)

Pokazalo se kako je za postavljenje dijagnoze i pravilan tretman PMS-a i PMDD-a potrebno mnogo vremena. Naime, kako su simptomi oba ova stanja vrlo općeniti, važno je razlikovati ove od nekih drugih poremećaja. S druge strane, mnogobrojna istraživanja pokazuju da je predmenstrualni period faza koja povećava rizik za pogoršanje raznih psihijatrijskih poremećaja kao što su opsivno – kompulzivno ponašanje, povećano konzumiranje alkohola te povećana sklonost samoubojstvu. PMDD je povezan sa nižom raznim obrazovanja, trenutnom ovisnošću o cigaretama te Velikim depresivnim poremećajem (Perkonigg, Yonkers, Pfister, Lieb i Wittchen, 2004).

#### **1.4.1. Etiologija predmenstrualnog sindroma**

Do danas nije u potpunosti razjašnjena etiologija PMS-a. Predložena su različita objašnjenja koja u prvi plan stavljaju utjecaj gena, spolnih hormona, neurotransmitera i funkciju živčanog sustava, potom ulogu leptina i hormona rasta, prehrane, utjecaj imunološkog sustava te utjecaj psihosocijalnih faktora.

### *Utjecaj gena*

Istraživanja koja su se bavila ispitivanjem utjecaja gena na PMS/PMDD pokazala su kako nema konzistentnih podataka o utjecaju gena na razvoj podložnosti simptomima. Tako postoje istraživanja koja upućuju na to da jednojajčane blizanke izvješćuju o sličnijoj zastupljenosti simptoma nego dvojajčane blizanke kada se kao mjera koriste skale samoprocjene (Condon, 1993). Sličan podatak u svome istraživanju dobivaju i Silberg, Martin i Heath (1987). Na česticama koje se odnose na jačinu menstrualnog krvarenja, bol i promjene u svakodnevnom funkcioniranju jednojajčane blizanke daju sličnije odgovore nego dvojajčane. U svom istraživanju Dalton, Dalton i Guthrie (1987) pronalaze veću sličnost prospektivnih izvještaja o simptomima PMS-a kod jednojajčanih i dvojajčanih blizanki nego kod kontrolne skupine. Neka od istraživanja upućuju na genetske varijacije gena ESR1 (Huo i sur., 2007). Osim toga, ispitan je i polimorfizam receptora serotonina 1A C(-1019)G, ali nisu pronađene razlike između skupine žena s dijagnozom PMDD-a i kontrolne skupine (Damberg i sur., 2005). Treloar, Heath i Martin (2002) su ispitali relativni doprinos gena pojavi predmenstrualnih simptoma te njihovu povezanost s neuroticizmom i Velikim depresivnim poremećajem kod blizanki. Iako je pronađena međusobna povezanost navedenih čimbenika, niti jedan od njih ne objašnjava velik dio varijance kriterija, odnosno pojavnost simptoma.

### *Utjecaj spolnih hormona estrogena i progesterona*

Opadanje razine progesterona, karakteristično za lutealnu fazu menstrualnog ciklusa, povezano je s promjenama u središnjem živčanom sustavu. Progesteron se veže za GABA receptore, te tako nastaju promjene u raspoloženju, razdražljivost i depresivna stanja koja se javljaju već s prvim znacima neuravnotežene funkcije jajnike i smanjenja produkcije progesterona (Poromaa, Smith i Gulinello, 2003). Estrogen je u interakciji s renin-angiotenzin-aldosteronskim sustavom (RAAS) koji ima ključnu ulogu u regulaciji arterijskog tlaka, perfuzije tkiva te homeostazi elektrolita i tjelesnih tekućina. On utječe na RAAS na način da stimulira povećanu sintezu angiotenzina u jetri koji je dogovorani za osjećaj napuhnutosti i povećanja tjelesne težine (Olson i sur., 1966). Vrlo važna je i uloga hormona alopregnanolona. Razina ovog hormona, koji je odgovoran za umirivanje i opuštanje, fluktuiraju tijekom menstrualnog ciklusa, a kod žena koje pate od PMS-a tijekom lutealne faze vrlo je niska. Osim toga, omjer koncentracije hormona tijekom lutealne i folikularne faze tri puta je manji kod žena s PMS-om nego kod onih bez (Monteleone i sur., 2000).

### *Utjecaj neurotransmitera i funkcije živčanog sustava*

Jedan od najdiskutabilnijih procesa u podlozi PMS-a je onaj o interakciji spolnih hormona sa živčanim sustavom. U istraživanju ovog odnosa najčešće se posvećuje pozornost ispitivanju neurotransmitera noradrenalina, serotonina i glutamata, aktivnosti sive tvari, autonomnog živčanog sustava te aktivnosti parasimpatikusa.

Tijekom lutealne faze niska razina hormona estradiola povezana je sa slabijom noradrenergičkom aktivnosti mozga što dovodi do depresije. Također, niska razina norepinefrina kod žena s PMS-om povezana je s iznenadnim promjenama raspoloženja, nervozom, umorom, slabosti, apatijom i glavoboljom. Smanjena razina serotonina, takozvanog „hormona sreće“, također dovodi do pojave simptoma depresije, izražavanja ljutnje, iritabilnosti te želje za specifičnom hranom. O važnosti ovog neurotransmitera govori i podatak da su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) vrlo učinkoviti u tretmanu PMS-a (Dimmock, Wyatt, Jones i O'Brien, 2000).

### *Leptin i hormon rasta*

Leptin je hormon koji pomaže regulirati metabolizam i tjelesnu težinu, a stvaraju ga masne stanice u tijelu. Iako se prvenstveno veže uz regulaciju gladi i sitosti, povezan je i s reproduktivnim sustavom. Ovaj hormon daje znak reproduktivnom sustavu da je spreman za razvoj i djelovanje jer je tijelo doseglo dovoljnu masu. Dokazi za ovu pretpostavku proizlaze iz proučavanja žena koje boluju od anoreksije nervoze te aktivnih sportašica i plesačica koje, osim sniženog BMI-a, imaju i niske razine hormona leptina (Barash, Cheung i Weigle, 1996). On također ima i trofički učinak što znači da potiče sintezu drugih hormona. Djelovanjem na gonade potiče produkciju luteinizirajućeg hormona (LH) te razvoj Graafovog folikula. Još jedan dokaz za važnost leptina u reprodukciji je i podatak da njegovi receptori postoje na jajnicima, a ima ga i u folikularnoj tekućini (Barash, Cheung i Weigle, 1996). Razina ovog hormona povećana je tijekom lutealne faze predmenstrualnog ciklusa, i kod žena koje pate od simptoma PMS-a i kod onih koje ne. Međutim, kod žena koje imaju intenzivniji PMS razina ovog hormona povišena je i tijekom folikularne faze (Anim-Nyme i sur., 2000). Osim toga, pronađeno je kako je razina inzulin hormona rasta-1 (IGF-1) kod žena koje pate od PMS-a snižena tijekom svih faza menstrualnog ciklusa (Thys-Jacobs, McMahon i Bilezikain, 2008).

### *Prehrana*

Promjene u apetitu, želji za hranom i unosu kalorija povezane su s razinom serotonina u organizmu koja je pod utjecajem estrogena. Tijekom predmenstrualne faze, kada je razina



serotonina niska, postoji veća vjerojatnost povećane konzumacije hrane, žudnje za hranom i depresije (Wayt, Drimmock i O'Brien, 1999). Vegetarijanski način ishrane smanjuje bol, zadržavanje vode, debljanje i druge simptome predmenstrualnog sindroma, dok ishrana bogata ugljikohidratima povećava njihov intenzitet (Nagata, Hirokawa, Shimizu N. i Shimizu H., 2004).

Istraživanja ukazuju i na pozitivno djelovanje kalcija na ublažavanje predmenstrualnih tegoba, posebno razdražljivosti, zadržavanja vode, potrebe za hranom i grčeva. Kalcij je moguće unijeti preko dodataka prehrani, ali i mlijeka, kelja, naranča, sezama, badema te bijelog graha (Bertone-Johnson i sur., 2005). Budući da vitamin D povećava njegovu apsorpciju, za ublažavanje tegoba predlažu se pojačana konzumacija i jednog i drugog vitamina.

### *Psihosocijalni faktori*

Prilikom razmatranja etiologije PMS-a ne smiju se izostaviti psihosocijalni čimbenici. Kod velikog broja žena upravo su kulturalni stereotipi ti koji mogu pridonijeti razvoju predmenstrualnih simptoma. Osim njih, važna je uloga psihosocijalnih iskustava i očekivanja te razine stresa. Uobičajeno, žene koje pate od intenzivnijih simptoma su anksioznije, izraženog neurotičnog ponašanja te imaju negativniji stav prema svome tijelu, seksualnosti i masturbaciji (Limosin i Ades, 2001). Povezanost perfekcionizma, potrebe za odobravanjem, plašljivosti i socijalne podrške sa simptomima PMS-a ispitali su Haywood, Slade i King (2007). U njihovom istraživanju perfekcionizam je bio pozitivno povezan s fizičkim simptomima predmenstrualnog razdoblja. Smatra se da je perfekcionističko razmišljanje potaknuto svjesnošću o nemogućnostima udovoljavanja vlastitim visokim standardima. Također, percepcija niske socijalne podrške od strane majke ispitanica bila je povezana s jačim intenzitetom psihičkih i fizičkih simptoma, dok socijalna podrška partnera nije bila značajno povezana niti s jednom skupinom simptoma (Hulstein, 2009).

### **1.4.2. Tretmani predmenstrualnog sindroma**

Tretmani predmenstrualnog sindroma ograničeni su na reduciranje simptoma i poboljšanje socijalnog i profesionalnog funkcioniranja s ciljem povećanja kvalitete života. Osnovna je podjela na farmakološke i ne-farmakološke tretmane.

### *Ne-farmakološki tretmani*

Promjena životnih navika može biti korisna kod žena s umjerenim intenzitetom simptoma. Aerobne vježbe i zdrava prehrana ublažuju simptome. Konzumacija hrane s niskim glikemijskim indeksom stabilizira razinu šećera u krvi i promjene raspoloženja. Ženama s povećanim indeksom tjelesne mase preporučuju se odgovarajuće vježbe te smanjeni unos kalorija. Osim toga, preporučuje se konzumacija dodataka prehrani ili hrane bogate kalcijem, magnezijem, vitaminom E, D i B6 (Milewicz i Jedrzejuk, 2006). Pokazalo se i da biljka konopljika (fratrov papar), koja raste na Mediteranu, može pomoći pri ublažavanju simptoma. Sadrži iridoidne glikozide (aukubin i agnuzid) i flavonoide (kasticin) pa na organizam djeluje poput hormona jer potiče hipofizu, najvažniju endokrinu žlijezdu, da proizvodi više luteinizirajućeg hormona (LH), lagano otpušta folikulostimulirajući hormon (FSH) i smanji razinu prolaktina. Osim što dovodi do ravnoteže hormona, regulacije funkcioniranja jajnika i menstrualnog ciklusa, djeluje umirujuće, ublažava simptome panike te poboljšava koncentraciju. Schellenberg (2001) iznosi podatak da svakodnevno uzimanje 20mg ekstrakta konopljike smanjuje iritabilnost, promjene raspoloženja, bijes, glavobolje i otečenost grudi za 50%. U tretmanu simptoma uspješna je i kognitivno – biheviorna terapija (KBT), ali i metode kao što su kognitivno restrukturiranje, uvježbavanje rješavanja problema i trening asertivnosti (Christensen & Oei, 1995). Blake i sur. (1998) opisuju zašto je KBT efikasna u tretmanu simptoma. Polaze od pretpostavke da žene sa intenzivnijim PMS-om imaju tendenciju negativnije procjenjivati tjelesne promjene koje se događaju tijekom tog razdoblja. Konstantno očekivanje da će se negativne tjelesne promjene dogoditi može pojačati intenzitet anksioznosti i depresije, što interferira sa normalnim strategijama suočavanja te dvodi do osjećaja gubitka kontrole. Ovaj krug negativnog razmišljanja koji se ponavlja iz ciklusa u ciklus održava konstantnom neadaptivnu reakciju na promjene koje se događaju. Kritike upućene prema osobi tijekom ranijeg perioda života također igraju važnu ulogu jer rezultiraju postavljanjem rigidnih standarda ponašanja što ne daje puno prostora za oscilacije. Kada se promjene u ponašanju pojave, praćene su neadaptivnim reakcijama. Upotreba KBT-a u tretmanu PMS-a uglavnom se svodi na pronalaženje adaptivnijih načina suočavanja sa promjenama koje se javljaju tijekom predmenstrualnog razdoblja.

### *Farmakološki tretmani*

Kada su u pitanju lijekovi, za ublažavanje simptoma PMS-a koriste se diuretici, analgetici, antidepresivi, pripravci koji sprječavaju nastanak ovulacije i oralna kontracepcija.

Diuretici su tvari koje pospješuju izlučivanje vode iz organizma. Najčešće se koriste za smanjenje znojenja ruku, nogu i lica tijekom predmenstrualnog razdoblja (Aslaksen i Falk, 1991).

Analgetici, lijekovi protiv bolova, smanjuju tegobe kao što su glavobolje, bol u leđima i grčeve. Nuspojave uzimanja analgetika su probavni problem, mučnina, povraćanje i vrtoglavica.

Danazol je sintetički hormon strukturno nalik testosteronu, s antiestrogenskim, antiprogesteronskim i slabim androgenskim djelovanjem. Koristi se za liječenje endometrioze, mioma, menoragije i drugih menstrualnih poremećaja. Smanjuje funkciju estrogenskih i progesteronskih receptora u endometriju pri čemu izaziva stanjivanje endometrija i smanjenje obilnosti menstruacijskog krvarenja, sve do povremene amenoreje (Halbreich, Rojansky i Palter, 1991). Tegobe predmenstrualnog ciklusa smanjuje na način da sprječava ovulaciju. Nuspojava korištenja Danazola je maskulinizacija, odnosno promjene u tjelesnoj težini, glasu, dlakavosti, smanjenje dojki te masna koža i vlasište (O'Brien i Aukhalil, 1999).

Funkcija jajnika može se zaustaviti i upotrebom antagonista gonadotropin-oslobađajućeg hormona (GnRH). Ovi lijekovi djeluju na signalne putove iz hipofize te dolazi do redukcije FSH i LH zbog čega nema ovulacije koja je odgovorna za pojavu simptoma PMS-a. Ovi lijekovi učinkovitiji su u smanjenju fizičkih nego psiho-emocionalnih simptoma (Wyatt, Dimmock, Ismail, Jones i O'Brien, 2004 ).

Kada su u pitanju antidepresivi, najučinkovitijima su se pokazali SSRI i anksiolitici (Osmail i O'Brien, 2001). Lijekovi iz skupine SSRI, ponajprije fluoksetin (kao što je npr. Prozac) i sertralin (npr. Zoloft), uspješni su u smanjivanju i psihičkih i fizičkih simptoma te dovode do poboljšanja psihosocijalnog funkcioniranja, kvalitete života i boljih rezultata rada (Pearlstein i sur., 2000).

Budući da oralna kontracepcija sprječava ovulaciju koristi se u tretmanu PMS-a. Međutim, ne postoje konzistentni nalazi o njezinoj učinkovitosti. Neka istraživanja upućuju kako su nuspojave korištenje oralne kontracepcije (zadržavanje vode i razdražljivost) jednake simptomima PMS-a (Rapkin, 2003). S druge strane, postoje i istraživanja koja potvrđuju da se intenzitet nekih kategorija simptoma smanjuje korištenjem oralne kontracepcije (Graham i Sherving, 1992).

## **1.2. Oralna hormonalna kontracepcija (OHK)**

Kontracepcijska tableta naziv je za preparate sastavljene od sintetski proizvedenih hormona jajnika (estrogena i progesterona) koji se koriste za sprječavanje trudnoće. Postoji više od pola stoljeća, a procjenjuje se da danas na svijetu ovu metodu kontracepcije koristi oko 100

milijuna žena. U Hrvatskoj je ova metoda kontracepcije izbor oko 11% žena (Šimunović i sur., 2008).

Postoji tri načina djelovanja kontracepcijske tablete:

- a) Djeluju tako da sprječavaju sazrijevanje i oslobađanje jajne stanice iz jajnika tj. ovulacije koja je preduvjet za oplodnju
- b) Mijenjaju viskozitet sluzi koju luče žlijezde sluznice maternice otežavajući na taj način prolaz spermija
- c) Utječu na promjene na samoj sluznici maternice koje otežavaju implantaciju eventualno oplodene jajne stanice.

### **1.3. Odnos oralne hormonske kontracepcije i simptoma predmenstrualnog razdoblja**

Oralna hormonska kontracepcija (OHK) često se koristi u tretmanu simptoma PMS-a. Unatoč tome, nema puno istraživanja koja u kontroliranim uvjetima ispituju efikasnost OHK. U istraživanju Garhama i Shervina (1992), u kojem se ispitivala povezanost OHK-a i zastupljenosti različitih simptoma, sudionice su izvijestile o manjoj zastupljenosti **tjelesnih simptoma**, ali ne i boljem raspoloženju. Ovo istraživanje obuhvatilo je ukupno 45 žena, od kojih je 20 primalo trofazičnu kontracepcijsku tabletu, a 25 placebo tabletu. Rezultati pokazuju da je kod žena koje su uzimale kontracepcijske tablete došlo do značajnog smanjenja osjećaja nadutosti i boli u grudima s obzirom na placebo skupinu. Također, žene koje su uzimale kontracepciju izvještavale su o padu seksualnog interesa, koji se dogodio neovisno o promjenama raspoloženja.

U svom istraživanju Oinonen i Mazmanian (2002) ispitali su utjecaj OHK na **raspoloženje** i varijabilnost raspoloženja tijekom menstrualnog ciklusa, a utvrđene su i varijable koje utječu na ovaj odnos. U usporedbi sa skupinom žena koje nisu uzimale tablete, one koje su ih uzimale izvijestile su o manjoj varijabilnosti raspoloženja tijekom cijelog ciklusa, te o nižoj razni negativnog raspoloženja tijekom perioda krvarenja. Međutim, ovaj odnos uvelike je određen utjecajima mnogih drugih čimbenika, ponajprije depresijom. Naime, ranija depresija pokazala se dobrim prediktorom pogoršanja raspoloženja nakon početka korištenja OHK (Joffe, Cohen i Harlow, 2003). Budući da su žene s poviješću depresije osjetljivije su na hormonalne učinke tableta, preporuča dodatan oprez i savjetovanje prije početka njihova korištenja (Joffe, Cohen i Harlow, 2003). Ista je i situacija sa ženama koje su prije korištenja OHK izvještavale o pojačanom intenzitetu depresivnih simptoma tijekom PMS-a, ženama s poviješću depresije tijekom ranih trudnoća te ženama s obiteljskom povijesti pojave depresivnih simptoma tijekom

uzimanja OHK-a (Kendler i sur., 1988). Dismenoreja (izrazito bolne menstruacije) prediktor su poboljšanja raspoloženja nakon početka uzimanja OHK (Joffe, Cohen i Harlow, 2003).

Bez obzira na korištenje OHK, promjene u **apetitu** normalne su tijekom različitih faza menstrualnog ciklusa. Broja istraživanja pokazuju da se apetit tijekom predmenstrualne faze povećava, posebno za hranom slatkog okusa (Bryant, Truesdale i Dye, 2006; Johnson, Corrigan, Lemmon, Bergeron i Crusco, 1994; Lyons, Truswell, Mira, Vizzard i Abraham, 1989; Pelkman, Chow, Heinbach i Rolls, 2001). Istraživanja koja su se bavila usporedbom promjena u prehranbenim navikama kod žena koje koriste i onih koje ne koriste OHK uglavnom su se usmjeravala na specifične okuse ili vrste hrane. Eck i sur. (1997) utvrdili su da su žene koje koriste OHK sklonije konzumaciji masne hrane, one koje ne koriste OHK sklonije konzumaciju ugljikohidrata, dok u konzumaciji proteina nema razlike.

Istraživanja o utjecaju oralne kontracepcije na **kognitivno funkcioniranje**, koncentraciju i koordinaciju još su uvijek rijetka. Međutim, postoji podatak o tome kako su žene koje su prije menopauze duže razdoblje koristile OHK uspješnije na testovima vizuo-spacijalnih sposobnosti, brzine i fleksibilnosti od žena koje nisu koristile OHK, te da taj efekt ne opada čak i duže vrijeme nakon prestanka korištenja tableta (Egan i Gleason, 2012). Budući da su estrogenski receptori pronađeni u različitim dijelovima mozga (hipotalamusu, hipokampusu, hipofizi, srednjem mozgu te kori velikog mozga) utjecaj estrogena na kognitivno funkcioniranje detaljno je ispitan. Utvrđeno je da estrogen djeluje na središnji živčani sustav na način da određuje i moderira proizvodnju i djelovanje neurotransmitera, ali i funkciju samih neurona, ponajprije sinapsi. Estrogen igra važnu ulogu u dopaminergičkom, serotoninском, kolinergičkom, kateholaminergičkom sustavu te proizvodnji GAMA-e (McEwan, 2002). Velik broj istraživanja ukazuje na podatak da uvođenje terapije estrogenom nakon operacije uklanjanja jajnika pozitivno utječe na pamćenje, apstraktno rezoniranje i vrijeme reakcije (Sherwin, 2003). Dva glavna nalaza koja proizlaze iz istraživanja koja su uspoređivala kognitivno funkcioniranje žena koje koriste i onih koje ne koriste OHK jesu ti da tablete imaju tzv. „maskulinizirajući“ efekt te da žene koje koriste OHK pokazuju manje fluktuacije u kognitivnom funkcioniranju tijekom ciklusa. „Maskulinizirajući“ efekt se odnosi na nalaz da žene koje uzimaju OHK pokazuju značajno bolje rezultate na tipično muškim kognitivnim zadacima kao što su mentalna rotacija, percepcija razine vode te kritičko razmišljanje. Prema nekim autorima, OHK isti utjecaj ima i na slušnu osjetljivost. Smanjena fluktuacija u kognitivnim sposobnostima tijekom različitih faza menstrualnog ciklusa uglavnom se objašnjava izostankom promjena u razini hormona kod žena koje uzimaju OHK (Mohn, 2007).

Ženski spolni hormoni estrogen i progesteron imaju različita specifična djelovanja kada je u pitanju **regulacija spavanja**. Sedativno djelovanje progesterona i njegovih metabolita vrlo je složeno. Smatra se da progesteron svoj utjecaj vrši ponajprije pomoću djelovanja metabolita 5 $\alpha$ -pregnanolona i 5 $\beta$ -pregnanolona na GABA receptore. Oni djeluju na GABA receptore po istom principu kao i benzodiazepini i ostali antidepresivi, pojačavajući djelovanje GABA-e koja djelovanjem na receptore dovodi do usporavanja rada moždanih stanica što rezultira osjećajem smirenosti. Istraživanja u kojima se ispitivala uloga estragona pokazala su da on uglavnom djeluje na REM fazu spavanja što objašnjava podatak da se hormonska terapija estrogenom uvodi se kod žena u menopauzi koje imaju teškoća sa spavanjem. Rezultati pokazuju poboljšanje u kvaliteti spavanja, olakšano usnivanje te smanjene noćne nemire i buđenja kod skupine žena koje su koristile estrogensku hormonalnu terapiju u odnosu na one kojima je dan placebo (Polo – Kantola, Erkkola, Helenius, Irjala i Polo, 1998). Ispitivanje odnosa između spavanja i menstrualnog ciklusa vrlo je složeno jer na oba ciklusa utječe velik broj intraindividualnih i interindividualnih varijabli. Zbog toga su istraživanja uglavnom ograničena na vrlo mali broj sudionika (najčešće manji od deset). Još jedan metodološki problem je i točno raspoznavanje pojedinih faza menstrualnog ciklusa budući da menstrualni ciklus ne traje uvijek jednako (Manber i Armitage, 1999). Općenito su istraživanja o utjecaju oralne kontracepcije na promjene u spavanju vrlo rijetka, iako su žene koje uzimaju OHK vrlo često uključene u istraživanja jer imaju reguliran menstrualni ciklus. Jedno od takvih istraživanja pokazalo je da žene koje koriste OHK imaju manje sporih valova tijekom spavanja te kraću REM fazu (Budrick, Hoffmann i Armitage, 2002).

Tijekom normalnog menstrualnog ciklusa razina osobne psihičke i fizičke **dobrobiti** varira. Istraživanja pokazuju da je ta razina najviša tijekom kasne folikularne faze tijekom koje dolazi do ovulacije, nakon čega opada tijekom lutealne faze sve do početka novog krvarenja (Sanders, Warner, Backstorm i Bancroft, 1983). Osjećaj dobrobiti o kojem izvještavaju žene koje koriste oralnu kontracepciju pripisuje se djelovanju estrogena koji inhibira aktivnost monoaminoooksidaze što pak rezultira povećanim lučenjem kateholamina i indolamina. Kateholamini su hormoni koje oslobađaju nadbubrežne žlijezde u odgovoru na stres, a najpoznatiji su adrenalin, noradrenalin i dopamin. Indolamini su neurotransmiteri središnjeg živčanog sustava, a najpoznatiji su serotonin i melatonin koji je važan za regulaciju budnosti i spavanja (Golightly i Young, 1999). U ispitivanju odnosa ovih neurotransmitera i OHK važno je uzeti u obzir sastav OHK koju sudionice koriste, osjećaj dobrobiti kroz različite faze ciklusa te kroz različite menstrualne cikluse. Važno je i napomenuti da se dobrobit može operacionalizirati

na različite načine kao što može podrazumijevati i različite aspekte života te je podložno utjecaju brojnih varijabli.

Također, bez obzira na korištenje OHK, tijekom menstrualnog ciklusa žene postoje normalne promjene u **seksualnom ponašanju**, posebno seksualnoj želji. Te promjene uglavnom se odnose na povećanje seksualne želje tijekom specifičnih faza menstrualnog ciklusa: srednje folikularne faze, ovulacije i kasne lutealne faze (Regan, 1996). Budući da OHK predstavlja pouzdanu i učinkovitu metodu kontracepcije, naširoko se koristi kod žena diljem svijeta za kontrolu plodnosti. Ipak, istraživanja pokazuju da je pad seksualne želje jedan o najčešćih razloga za prekid korištenja OHK ili promjenu vrste tableta. Budući da tablete inhibiraju produkciju androgena, posebno testosterona, to izravno utječe na smanjenje užitka tijekom seksualnog odnosa. O koncentraciji cirkulirajućih androgena i estrogena ovisi i sinteza globulina koji veže spolne hormone (engl. *Sex Hormone Binding Globulin, SHBG*). Istraživanja ukazuju na povezanost SHBG-a i snižene seksualne želje (Palatsi i sur., 1984). Osim hormona, na seksualno ponašanje utječu i brojni socijalni i psihološki faktori (stavovi o seksualnosti, strah od trudnoće i spolno prenosivih bolesti, odnos s partnerom, je li osoba trenutno u vezi ili ne).

#### *Čimbenici koji utječu na odnos oralne hormonalne kontracepcije i različitih simptoma*

Na navedeni odnos OHK i različitih skupina simptoma PMS-a utječu brojne varijable koje je prilikom istraživanja važno uzeti u obzir. To su ponajprije individualne varijable kao stavovi i percepcija menstrualnog ciklusa, osobine ličnosti, vjerovanja o djelovanju OHK, ranija depresija kod ispitanica ili članova uže obitelji. Nadalje, postoje i varijable povezane s OHK, a one podrazumijevaju vrstu tableta i omjer hormona u njima, dužinu uzimanja, prijašnje korištenje OHK i prestanak te promjenu vrste tableta. Istraživanja koja su ispitivala utjecaj specifičnih doza hormona na intenzitet simptoma (posebno negativnih psiho-emocionalnih promjena) daju vrlo nekonzistentne rezultate. Tako postoji podatak da tablete koje sadrže višu razinu progesterona nego estrogena dovode do povećane zastupljenosti depresivnih simptoma i negativnih promjena raspoloženja (Akerlund i sur., 1993; Grant i Pryse – Davies, 1968.). S druge strane, postoje i istraživanja koja iste promjene povezuju s povećanjem količine estrogena (Kay, 1984; Cullberg, 1972).

U literaturi se često spominje važnost „efekta preživjeloga“ (engl. *survivor effect*). Taj pojam se odnosi na skupinu žena koja preostaje nakon što određeni broj žena radi negativnih nuspojava, najčešće depresije, prestane koristiti OHK. Ovaj efekt važno je uzeti u obzir jer se pretpostavlja se da je prestanak korištenja tableta (uz eventualni ponovni početak) te promjena

njihove vrste uglavnom uzrokovana negativnim nuspojavama što se može odraziti na krajnje rezultate istraživanja. Prilikom odabira ispitanica za istraživanje treba pripaziti da se kod skupine žena koje koriste OHK izdvoje one koje su ranije koristile tablete pa prestale i ponovno počele te one koje su mijenjale vrstu tableta. Kod skupine žena koje ne koriste tablete treba izdvojiti one koje nikada nisu koristile tablete u odnosu na one koje su ih ranije koristile, ali ih ne koriste trenutno. (Oinonen i Mazmanian, 2002).

Osim toga, važno je ispitati i očekivanja povezana sa smjerom promjene raspoložena kod ispitanica radi eliminacije djelovanja placebo efekta te simboličkog utjecaja tableta (Cullberg 1969, 1972; prema Oinonen, i Mazmanian, 2002). Naime, ispitanice mogu osjećati krivnju radi sprječavanja začeca što dovodi do negativnih promjena u raspoloženju ili pak osjećaj slobode i sigurnosti radi sprječavanja neželjene trudnoće što dovodi do pozitivnih promjena.

Informacije o nuspojavama koje se javljaju tijekom uzimanja OHK te razina samoeфикаsnosti (koja se odnosi na uvjerenje o mogućnosti redovnog korištenja i prevladavanja eventualnih nuspojava) također utječu na promjene u raspoloženju. Naime, ukoliko žene nisu obaviještene o tome koji se simptomi mogu pojaviti kao nuspojave te ako imaju sniženu razinu samoeфикаsnosti, negativne promjene raspoloženja mogu odvesti do prestanka korištenja OHK (Shakerinejad i sur., 2003).

Čini se da i dob utječe na povezanost OHK i zastupljenost simptoma PMS-a. Prema istraživanju Anderscha i Hahna (1981) najmanje koristi od OHK-a, kada je u pitanju ublažavanje simptoma PMS-a, imaju najmlađe žene. Ovaj se podatak može objasniti činjenicom da su uglavnom mlađe žene te koje izvješćuju o manjoj zastupljenosti simptoma pa kod njih pozitivan efekt OHK ne dolazi u potpunosti do izražaja. S druge strane, podaci upućuju da kod žena koje ne koriste OHK tijekom tridesetih godina nastaje neravnoteža u hormonima te su tijekom tog razdoblja znatno češće obilnije i duže menstruacije, nagle promjene raspoloženja, anksioznost, tjeskoba i bolne grudi. Kako se bliži menopauza, simptomi PMS-a postaju sve intenzivniji i češći jer se sam menstrualni ciklus skraćuje (Rouse, 1978).

## **2. Cilj, problemi i hipoteze istraživanja**

### **2.1. Cilj**

Cilj istraživanja je ispitati utjecaj hormonske kontracepcije na simptome PMS-a kod žena.



## **2.2. Problemi**

1. Ispitati postoje li razlike u ukupnoj zastupljenosti simptoma PMS-a kod žena koje koriste i onih koje ne koriste OHK.
2. Ispitati postoje li razlike u zastupljenosti određenih simptoma kod žena koje koriste OHK u odnosu na one koje ju ne koriste.
3. Ispitati postoje li razlike u zastupljenosti simptoma PMS-a s obzirom na izloženost OHK i dob.

## **2.3. Hipoteze**

1. Žene koje koriste OHK izvještavati će o manjoj ukupnoj zastupljenosti simptoma PMS-a, nego žene koje ju ne koriste.
2. Očekuje se da će se žene koje koriste OHK, u odnosu na one koje ju ne koriste, razlikovati ne samo po ukupnoj zastupljenosti simptoma, već i po prisutnosti određene skupine simptoma. Naime, varijabilitet hormona tijekom predmenstrualnog ciklusa utječe na različite aspekte funkcioniranja žena. Te hormonalne oscilacije pridonose većoj zastupljenosti tjelesnih i psiho-emocionalnih tegoba kao i promjenama u nizu navika (spavanju, seksualnosti, prehrani; Sanders, Warner, Backstorm i Bancroft, 1983). Budući da OHK smanjuje varijabilitet hormona tijekom ciklusa, očekuje se da će žene koje ju uzimaju izvještavati o manjoj zastupljenosti simptoma. Na temelju podataka iz literature (Graham i Sherwin, 1992; Freeman i sur., 2001; Eck i sur., 1997; Naessen, Carlstrom, Bystrom, Pierre i Hirschberg, 2007), očekuje se da će razlike između žena koje uzimaju OHK i onih koje ju ne uzimaju biti posebno izražene u skupini tjelesnih simptoma, psiho-emocionalnih simptoma te promjenama u prehranbenim navikama.
3. S obzirom na ranije nalaze (Andersch i Hahn, 1981; Freeman, Rickels, Schweizer i Ting, 1995) predviđa se da će starije žene koje koriste kontracepciju imati nisku zastupljenost simptoma PMS-a. Istovremeno, očekuje se da će nisku zastupljenost simptoma imati i žene mlađe dobi koje ne koriste oralnu kontracepciju.

### 3. Metoda

#### 3.1. Postupak i sudionici

Budući da Dnevnik svakodnevnog zdravlja žena (Woods, 1987) nije prethodno korišten na našim prostorima ovaj upitnik je preveden, te je provedeno preliminarno ispitivanje kako bi se utvrdile psihometrijske karakteristike ovog instrumenta. Prikupljanje podataka u svrhu preliminarnog, ali i kasnijeg ispitivanja izvršeno je on-line načinom. Na samom početku ispitivanja sudionice su upoznate s ciljem istraživanja te im je dana opća uputa. Ujedno im je navedeno da je ispitivanje anonimno te da u svakom trenutku mogu odustati.

Glavno istraživanje je obuhvatilo ukupno 510 žena pravilnog menstrualnog ciklusa (25-35 dana). Od 510 ispitanih žena 22 ih koristi neku drugu hormonsku terapiju (uglavnom hormone za regulaciju rada štitnjače), 29 žena je u zadnjih 6 mjeseci promijenile vrstu tableta, 20 žena tablete koriste kraće od 6 mjeseci dok 54 žene trenutno ne koristi kontracepciju, ali ju je ranije koristilo. Kako bi sa što većom pouzdanošću mogli zaključivati o utjecaju OHK-a na zastupljenost simptoma PMS-a, bez mogućeg utjecaja nekih drugih varijabli, rezultati spomenutih ispitanica su izdvojeni. S obzirom na navedeno, u konačnu obradu podataka ušli su rezultati 385 žena, od čega njih 186 koristi oralnu kontracepciju, a 199 ju ne koristi. U skupinu žena koje koriste OHK uključene su one koje najmanje 6 mjeseci koriste tablete te u tom periodu nisu mijenjale vrstu tableta. U skupinu žena koje ne koriste OHK uključene su samo one koje nikada ranije nisu ni koristile tablete. Raspon dobi sudionica bio je 18 – 45 godina, pri čemu je prosječna dob 31,41 godinu (SD=8,98).

#### 3.2. Instrumenti

Na samom početku mjerenja sudionice su odgovorile na pitanja o dobi i trajanju menstrualnog ciklusa te pitanja vezanih uz primjenu kontracepcije (Prilog 1).

Za potrebe istraživanja korišten je sljedeći mjerni instrument:

1. Dnevnik svakodnevnog zdravlja žena (*Women's Daily Health Diary*; Woods, 1987). Instrument se sastoji od 57 čestica koje se raspoređene u sedam supskala kojima se ispituje sedam skupina simptoma:
  - a) tjelesni simptomi
  - b) psiho-emocionalni simptomi
  - c) promjene u navikama spavanja

- d) promjene u prehrambenim navikama
- e) dobrobit
- f) koncentracija
- g) seksualni odnosi.

Na svaku tvrdnju sudionik odgovora na Likertovoj skali od pet stupnjeva (0 – nikada nemam ovaj simptom; 4 – često i intenzivno imam ovaj simptom). Ukupan rezultat na upitniku, kao i pojedinim supskalama dobivaju se zbrajanjem dobivenih odgovora.

Priprema instrumenta za istraživanje započeta je prijevodom od strane dva neovisna prevoditelja. Prevedena forma može se naći u prilogu 2. Nakon toga je provedeno preliminarno istraživanje na uzorku od 250 žena. Provjera faktorske strukture skale upućuje na niz neinterpretabilnih faktora stoga je, zbog mogućnosti usporedbe s ranijim istraživanjima, zadržana originalna struktura upitnika. Koeficijent unutarnje pouzdanosti u preliminarnom istraživanju iznosi 0,75, a u glavnom 0,78.

#### 4. Rezultati

Prikupljeni podaci statistički su analizirani pomoću programskog paketa SPSS for Windows verzija 20. Prije provedbe analiza testirana je normalnost distribucije varijabli Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Budući da rezultati u svim varijablama značajno odstupaju od normalne raspodjele, dodatno je provjerena spljoštenost i asimetričnost distribucija. Kline (1998) navodi da je, ukoliko je indeks asimetričnosti manji od 3, a indeks spljoštenosti manji od 10, prihvatljivo koristiti parametrijske testove. S obzirom da su utvrđeni indeksi asimetričnosti i spljoštenosti bili manji od navedenih vrijednosti, za obradu rezultata korišteni su parametrijski testovi.

U prvom koraku obrade napravljena je deskriptivna analiza rezultata svih varijabli uključenih u istraživanje. Deskriptivni podaci ispitivanih varijabli nalaze se u tablici 1.

Tablica 1. Deskriptivna podaci ispitivanih varijabli.

	Teorijski minimum	Dobiveni minimum	Teorijski maksimum	Dobiveni maksimum	M	SD
Dob	18		45		31,41	8,98
Tjelesni simptomi	0	0	68	68	27,70	13,40

Psiho-emocionalni simptomi	0	0	80	79	28,46	17,97
Promjene u navikama spavanja	0	0	16	15	3,72	3,54
Promjene u prehrabnim navikama	0	0	24	24	8,69	4,15
Dobrobit	0	0	16	16	3,36	3,56
Koncentracija	0	0	16	16	3,75	4,06
Seksualni odnosi	0	0	8	8	2,74	1,55
Ukupan intenzitet simptoma PMS-a	0	2	228	204	78,43	38,74

U tablici se nalaze podaci o minimalnoj i maksimalnoj dobi te teorijske vrijednosti pojedinih supskala mjernog instrumenta i ukupnog rezultata mjerenja. S obzirom da prosjek ukupnog intenziteta simptoma iznosi 78,43 možemo zaključiti da žene izvješćuju o nešto nižoj zastupljenosti simptoma PMS-a

#### 4.1. Ispitivanje razlika u ukupnoj zastupljenosti simptoma kod žena koje koriste i onih koje ne koriste oralnu kontracepciju

Kako bi se ispitala razlika u ukupnom intenzitetu simptoma PMS-a kod žena koje koriste i onih koje ne koriste OHK proveden je t-test za velike nezavisne uzorke. Prije provođenja t-testa provjerena je homogenost varijanci Levenovim testom ( $F=1,18$ ;  $p>0,05$ ). Rezultati testa nalaze se u tablici 2.

Tablica 2. Rezultati t-testa kojim je testirana značajnost razlike u intenzitetu simptoma PMS-a kod žena koje koriste i onih koje ne koriste oralnu kontracepciju.

	N	M	SD	Stupnjevi slobode	t	p	Cohenov d index
Žene koje koriste OHK	186	69,84	39,01	383	4,296	<0,01	0,44
Žene koje ne koriste OHK	199	86,45	36,82				

Kao što se može vidjeti iz tablice 2 postoji statistički značajna razlika u ukupnoj zastupljenosti simptoma PMS-a između žena koje koriste i onih koje ne koriste OHK. Žene koje ne koriste oralnu kontracepciju izvješćuju o značajno većoj zastupljenosti simptoma. U tablici je prikazan i Cohenov d indeks koji je definiran kao standardizirana razlika između rezultata dvije skupine sudionika, a računa se kao razlika aritmetičkih sredina dvije skupine rezultata podjeljena sa standardnom devijacijom bilo koje od skupina ili njihovom prosječnom standardnom devijacijom. Ukoliko je vrijednost Cohenov d indeksa manja od 0,2 smatra se malo, vrijednosti između 0,3 i 0,5 smatraju se srednjima, a oni veći od 0,8 smatraju se velikima. Jedan od načina interpretacije ovog indeksa je u terminima postotka površina distribucija koje se ne preklapaju. Budući da vrijednost Cohenovog d indeksa iznosi 0,44 možemo zaključiti kako se dobivene distribucije ne preklapaju u 27,4% svoje površine (Cohen, 1988).

### 7.2. Ispitivanje razlike u zastupljenosti određenih skupina simptoma kod žena koje koriste oralnu kontracepciju u odnosu na one koje ju ne koriste

Kako bi se odgovorilo na pitanje postoje li razlike između žena koje koriste oralnu kontracepciju u odnosu na one koje ju ne koriste u specifičnim simptomima PMS-a provedena je složena analiza varijance. Rezultat te analize upućuje da postoji razlika u zastupljenosti pojedinih skupina simptoma između žena koje koriste OHK i onih koju ju ne koriste ( $F= 4,710$ ;  $ss=1$ ;  $p< ,001$ ). Kako bismo utvrdili u kojim skupinama simptoma su razlike posebno izražene između žena koje uzimaju i onih koji ju ne uzimaju OHK provedeno je niz t-testova. Rezultati te obrade mogu se naći u tablici 3.

Tablica 3. Rezultati niza t-testova kojima je testirana značajnost razlike u zastupljenosti različitih skupina simptoma između žena koje koriste i onih koje ne koriste oralnu kontracepciju

	Korištenje OHK	M	SD	Stupnjevi slobode	t-test	Značajnost razlike	Cohenov d indeks
Fizički simptomi	DA	24,19	13,22	383	5,132	<0,01	0,48
	NE	30,98	12,75				
Psiho-emocionalni simptomi	DA	25,45	17,37	383	3,213	<0,01	0,34
	NE	31,27	18,11				
Dobrobit	DA	3,25	3,79	383	0,605	0,546	
	NE	3,47	3,35				
Promjene u	DA	7,91	4,34	383	3,578	<0,01	0,57

prehrambenim navikama	NE	9,41	3,85				
Koncentracija	DA	3,17	3,87	383	2,742	<0,01	0,28
	NE	4,30	4,16				
Seksualnost	DA	2,72	1,64	383	0,340	0,734	
	NE	2,77	1,46				
Promjene u navikama spavanja	DA	3,16	3,50	383	3,084	<0,01	0,33
	NE	4,26	3,50				

Kao što se može vidjeti iz tablice 3 postoji statistički značajna razlika između žena koje koriste i onih koje ne koriste OHK u skupini fizičkih i psiho-emocionalnih simptoma, promjenama u prehrambenim navikama i navikama spavanja te koncentraciji. Žene koje koriste OHK u prosjeku izvješćuju o manjoj zastupljenosti navedenih simptoma. U ostalim kategorijama nema statistički značajne razlike između dvije skupine žena, iako postoji kontinuitet u rezultatima na način da žene koje ne koriste OHK izvješćuju o većoj zastupljenosti simptoma u odnosu na žene koje koriste OHK.

#### 4.3. Efekt interakcije dobi i izloženosti oralnoj kontracepciji na zastupljenost simptoma PMS-a

Za ispitivanje dobnih razlika u zastupljenosti simptoma kod dvije skupine žena korištena je 2x2 analiza varijance, pri čemu su nezavisne varijable bile dob i izloženost OHK, a kriterijska varijabla ukupna zastupljenost simptoma. Kako bi dobili dvije različite skupine žena po dobi, sudionice su podijeljene tako da su skupinu žena mlađe dobi činile žene do 35 godina starosti, dok su skupinu žena starije dobi činile žene s 35 ili više godina starosti. Rezultati su prikazani u tablici 4.

Tablica 4. Rezultat testiranja efekta interakcije dobi i izloženosti OHK na zastupljenost simptoma PMS-a

	Stupnjevi slobode	F-omjer	Značajnost razlike
dob	1	0,723	0,396
OHK	1	17,830	<0,001
dob * OHK	1	0,475	0,491

Kao što se može vidjeti iz tablice efekt dobi nije značajan prediktor zastupljenosti simptoma PMS-a. Također, niti interakcija dobi i izloženosti kontracepciji nije značajan prediktor.

## 5. Rasprava

### 5.1. Razlika u zatupljenosti simptoma kod žena koje koriste i oni koje ne koriste oralnu kontracepciju

Prva hipoteza, kojom je pretpostavljeno da će žene koje koriste OHK izvještavati o manjoj ukupnoj zastupljenosti simptoma PMS-a nego žene koje ne koriste OHK, je potvrđena. Ovakav podatak utvrđen je i u nekim drugim, ranije provedenim istraživanjima (Graham i Sherwin, 1992; Freeman i sur., 2001) premda postoje i neke studije koje su dobile kontradiktorne rezultate (Bancoft & Rennie, 1993).

Efikasnost OHK u tretmanu PMS-a objašnjava se doprinosom OHK-a izostanku ovulacije. Naime, sintetički ženski spolni hormoni koje u promjenjivim omjerima tablete sadrže, održavaju razinu hormona stabilnu tijekom cijelog ciklusa. Na taj način krajem folikularne faze ne dolazi do naglog porasta hormona estrogena, te izostaje lučenje FSH i LH koji bi u normalnim uvjetima pospješili sazrijevanje jajne stanice. Oba sintetička hormona koje tablete sadrže imaju svoja specifična djelovanja. Uloga sintetičkog estrogena je spriječiti lučenje FSH i LH iz hipofize te ojačati sluznicu maternice kako ne bi došlo do probojnog krvarenja tijekom sredine ciklusa. S druge strane, sintetički progesteron sprječava proizvodnju LH u hipofizi kako ne bi došlo do otpuštanja jajne stanice i razvoja žutog tijela. On također djeluje na sluznicu maternice na način da onemogućava implantaciju oplodene jajne stanice, ukoliko ipak dođe do oplodnje, a djelomično utječe i na oplodnu sposobnost muške spolne stanice jer zadebljavanjem sluzi otežava ulaz u jajovod.

Da se utvrđeni rezultati mogu pripisati efektima, odnosno izostanku efekata OHK-a, doprinosi i to da je u ovom istraživanju pridana pažnja kontroli utjecaja nekih drugih čimbenika za koje se pokazuje da mogu utjecati na ispitivan odnos. Jedan od tih čimbenika je i dužina korištenja OHK, pa su tako u obradu rezultata uključeni podaci samo onih sudionica koje OHK koriste dulje od 6 mjeseci. Također, povelu se računa i o tome da se u obzir uzmu samo rezultati sudionica koje posljednjih šest mjeseci nisu promijenile vrstu OHK-a. Nadalje, kao što je ranije napomenuto, da bi se izbjegao „efekt preživjeloga“ u skupinu žena koje ne koriste OHK uključene su samo one koje nikada ranije nisu koristile tablete. Dakle, da bi se pozitivni učinci OHK pokazali, važno je voditi računa o navedenim čimbenicima. Radi varijabilnosti menstrualnog ciklusa, stabilizacija simptoma PMS-a očekuje se tek nakon tri do šest mjeseci korištenja OHK. Osim toga, same tablete često kao nuspojavu imaju simptome vrlo slične simptomima PMS-a (nateknute i bole grudi, zadržavanje vode) radi čega je potrebno duže korištenje kako bi te početne nuspojave nestale (Oinonen, i Mazmanian, 2002). Nadalje,

istraživanje pokazuju da žene koje koriste trofazne tablete izvješćuju o većem varijabilitetu simptoma tijekom različitih faza menstrualnog ciklusa nego žene koje koriste monofazne tablete (Oinonen, i Mazmanian, 2002; Warner i Bancroft, 1988). Ova razlika najčešće se objašnjava time da trofazne tablete podrazumijevaju promjenu količine progestina tri puta tijekom ciklusa, dok je kod monofaznih tableta ona jednaka cijelo vrijeme (Oinonen, i Mazmanian, 2002).

*Razlike u zastupljenosti određene grupe simptoma kod žena koje koriste oralnu kontracepciju u odnosu na one koje ju ne koriste*

Druga hipoteza kojom je pretpostavljeno da će najizraženije razlike između žena koje koriste OHK i onih koje ne koriste OHK biti u skupinama fizičkih i psiho-emocionalnih simptoma te promjenama u prehranbenim navikama također je potvrđena. Dobiveni rezultat istovjetan je rezultatima ranijih istraživanja (Graham i Sherwin, 1992; Freeman i sur., 2001).

U ovom se istraživanju utvrdilo da žene koje koriste oralnu hormonsku kontracepciju u prosjeku izvješćuju o manjoj zastupljenosti **fizičkih simptoma** tijekom PMS-a nego žene koje ju ne koriste. Istraživanja općenito upućuju da su najintenzivnije izraženi simptomi i kod jedne i kod druge skupine žena bolne grudi, napuhnut trbuh te povećanje tjelesne težine (Graham i Sherwin, 1992; Drill, 1966; Glick 1967; Moos, 1968). Iako na samom početku korištenja OHK dovodi do nuspojava koje su identične nabrojanim simptomima, nakon dužeg korištenja te se nuspojave povlače. Postoje mnogobrojna istraživanja koja su sukladna dobivenom rezultatu (Drill, 1966; Glick 1967; Moos, 1968).

Žene koje koriste OHK u prosjeku izvješćuju o manjoj zastupljenosti **psiho-emocionalnih simptoma** tijekom PMS-a nego žene koje ju ne koriste. O utjecaju oralne hormonalne kontracepcije na promjene u raspoloženju počelo se raspravljati odmah nakon njihovog izlaska na tržište. Kao što je ranije spomenuto, postoje oprečna mišljenja o tome koja supstanca tablete utječe na promjene raspoloženja. Individualne varijable koje se najčešće ispituju u ovom kontekstu esu ranija depresija, bolne menstruacije, pojačani intenzitet depresivnih simptoma tijekom PMS-a, povijest depresije tijekom ranijih trudnoća te obiteljska povijest pojave depresivnih simptoma tijekom uzimanja OHK (Joffe, Cohen i Harlow, 2003). Iako su u uporabi već više od 50 godina, priroda i mehanizmi djelovanja OHK na raspoloženje i osjećaje još uvijek je nerazjašnjena. Međutim, pretpostavlja se da su u podlozi ipak psihološki učinci uzimanja OHK, a ne biološki mehanizmi (Robinson, Dowell, Pedulla i McCauley, 2004).

Utvrđeno je da žene koje koriste OHK izvješćuju o prosječno manjem intenzitetu simptoma povezanih s **promjenama u prehranbenim navikama** (povećanje/smanjenje apetita, povećanje/smanjenje uzimanja hrane, želja za specifičnom hranom i alkoholom). Istraživanja



koja se bave ovom tematikom daju vrlo nekonzistentne rezultate. Tako, s jedne strane, postoje ona koja izvješćuju o povećanom unosu hrane (Eck i sur., 1997; Naessen, Carlstrom, Bystrom, Pierre i Hirschberg, 2007) te s druge strane ona koja ne pronalaze razliku između žena koje koriste OHK i onih koje ju ne koriste (Carpenter i Neinstein, 1986; Procter-Gray i sur., 2008). S obzirom da OHK razinu hormona drži stabilnom, za očekivati je da će promjene u pojedinim dijelovima ciklusa biti manje izražene. Naime, pretpostavlja da je najvažnija stabilna razina progesterona koja pridonosi manjim oscilacijama u prehranbenim navikama tijekom PMS-a s obzirom na ostale faze predmenstrualnog ciklusa.

U ovome istraživanju pronađena je razlika u **promjenama u koncentraciji** tijekom PMS-a između dvije skupine žena. Žene koje koriste OHK u prosjeku izvješćuju o manjoj zastupljenosti simptoma povezanih s negativnim promjenama u koncentraciji. Ovaj nalaz u skladu je s drugim, iako rijetkim, istraživanjima o utjecaju oralne kontracepcije na kognitivno funkcioniranje, koncentraciju i koordinaciju (Shervin, 2003). Budući da su estrogenski receptori pronađeni u različitim dijelovima mozga, upravo se njegovom djelovanju pripisuju pozitivne promjene. Oni su, osim u hipotalamusu koji je zadužen za regulaciju reprodukcije, pronađeni i u hipokampusu, dijelu mozga koji igra važnu ulogu u pohrani informacija iz kratkoročnog u dugoročno pamćenje. Osim toga, hipokampus je dio i vrlo složenih procesa kao što su formiranje, organiziranje i pohranjivanje sjećanja. Još jedan od mogućih indirektnih djelovanja estrogena u funkciji pamćenja je preko acetilkolina. Estrogen olakšava sintezu ovog neurotransmitera koji ima važnu ulogu u održavanju stanja svijesti te omogućavanju učenja i pamćenja (Mohn, 2007).

Kada su u pitanju **promjene u navikama spavanja** također je pronađena statistički značajna razlika između žena koje koriste i onih koje ne koriste OHK. U prosjeku, žene koje koriste OHK izvješćuju o manje zastupljenim poteškoćama spavanja. Promjene u navikama spavanja povezane s menstrualnim ciklusom najčešće se pripisuju progesteronu, ali s obzirom na varijabilnost interakcija između različitih hormonskih sustava teško je takve promjene pripisati djelovanju samo jednog hormona. Postoje i istraživanja koja ukazuju da su ovakve promjene povezane s termoregulacijom. Naime, neki istraživači smatraju da su temperatura tijela i spavanje čvrsto povezani: prije nego osoba zaspe temperatura tijela padne te na taj način mozak dobiva signal da počne s proizvodnom antioksidansa melatonina koji kontrolira ciklus spavanja. Važno je napomenuti da su receptori za spolne hormone pronađeni u hipotalamusu koji je centar za regulaciju tjelesne temperature, a na njih reagiraju i neuroni osjetljivi na promjene u temperaturi tijela (Baker, Mitchell i Driver, 2007). Neka su se istraživanja usmjerila na pojedine faze spavanja, te je tako pronađeno da se kod žena za vrijeme uzimanja aktivnih tableta znatno

češće pojavljuje druga faza spavanja u odnosu na vrijeme kada uzimaju placebo tablete (21+7 ili 24+4 režim) te žene koje ne uzimaju OHK. Smatra se da ova razlika nastaje zbog djelovanja neuroaktivnih metabolita progestina. Oni naime sadrže alopregnanolon koji smanjuje osjetljivost GABA-A receptora. Antagonisti GABA-A receptora pojačavaju bioelektričnu aktivnost mozga, te moždani valovi imaju oblik tzv. vretenaca (šiljastih valova male amplitude) koja su karakteristična za drugu fazu spavanja. S druge strane, žene koje ne uzimaju OHK su tijekom lutealne faze imale više faza spirovalnog spavanja u odnosu na žene koje uzimaju OHK. Djelovanje estrogena također se najčešće povezuje s termoregulacijom. Njegova razina povezana je s centralnom i perifernom temperaturom tijela, pa tako npr. manjak estrogena može dovesti do noćnog znojenja i vazomotorne nestabilnosti (Baker, Mitchell i Driver, 2007). S obzirom da progesteron i njegovi metaboliti imaju sedativno djelovanje, a hormonska terapija estrogenom se uvodi kao tretman za poteškoće sa spavanjem kod žena u menopauzi (Polo – Kantola, Erkkola, Helenius, Irjala i Polo, 1998), dobiveni rezultati su očekivani. Međutim, kako je međusobna interakcija hormona i njihovog djelovanja na spavanje tijekom različitih faza menstrualnog ciklusa, vrlo složena, točne mehanizme djelovanja vrlo teško objasniti. Postoji mogućnost da neka treća varijabla utječe na to hoće li korištenjem OHK doći do pozitivnih promjena u navikama spavanja ili ne. Jedna od njih je i povijest depresivnih simptoma (Graham, 1989) što u ovom istraživanju nije uzeto u obzir.

Kako je i očekivano, u istraživanju nije pronađena statistički značajna razlika među skupinama kada su u pitanju **simptomi dobrobiti** (osjećaj naleta energije, kontrole, dobrobiti i pojačane aktivnosti) te promjene u seksualnim navikama. Dobiveni rezultati nisu iznenađujući s obzirom da je predmenstrualno razdoblje ipak obilježeno uglavnom negativnim promjenama i padom opće dobrobiti. Kada su u pitanju **seksualne navike**, bez obzira na to koriste li se ili ne s OHK, žene tijekom lutealne faze ciklusa izvješćuju o povećanoj želji za seksualnim odnosima. U ovom su istraživanju promjene u seksualnim navikama ispitane samo jednom česticom (povećana/smanjena seksualna želja) te se ne može puno zaključivati o rezultatu. Ipak, dobiveni je rezultat, o povećanju seksualne želje tijekom lutealne faze, u skladu s rezultatima nekih drugih istraživanja (Regan, 1996).

*Razlike u ukupnoj zastupljenosti simptoma predmenstrualnog razdoblja s obzirom na izloženost oralnoj kontracepciji i dob*

Treća hipoteza prema kojoj se očekuje će nižu zastupljenost simptoma imati mlađe žene koje ne koriste OHK, odnosno starije žene koje koriste OHK nije potvrđena. Moguće je

predložiti nekoliko objašnjenja zašto ovaj odnos nije potvrđen. Postavljena dobna granica je jedan od razloga. Budući da se medicinski na dob od 35 godina gleda kao stariju preproduktivnu dob, upravo je ta ona bila granica prema kojoj je odlučeno hoće li sudionica biti svrstana u mlađu ili u strajnu skupinu žena. Međutim, moguće je da se pozitivni efekti OHK pokazuju samo kod krajnjih dobnih skupina. Tako u svome istraživanju Andersch i Hahn (1981) pronalaze pozitivne efekte OHK kod svih dobnih skupina osim kod najmlađe koju su sačinjavale sudionice od 18 godina. Također, sudionice nisu dale subjektivni izvještaj o promjenama u menstrualnom ciklusu tijekom godina. Nadalje, budući da na subjektivni dojam PMS-a veliki utjecaj imaju različiti individualni faktori, postoji mogućnost se radi njihovog utjecaja efekt nije pokazao. S obzirom na nekonzistentnost rezultata potrebne su dodatne, longitudinalne studije, koje će uzeti u obzir intrandiidualne promjene i tako bolje utvrditi ovaj odnos.

## **5.2. Praktične implikacije, nedostaci i prijedlozi za buduća istraživanja**

Pri interpretaciji rezultata važna je svjesnost o ograničenjima istraživanja kako bi se doneseni zaključci mogli promatrati u prikladnom kontekstu. Istraživanje je metodološki ograničeno iz više razloga. Ponajprije, iako su u obzir uzete zdrave žene s regularnim menstrualnim ciklusom, nije moguće utvrditi postoji li razlika u početnoj razini zastupljenosti simptoma kod obje skupine. Naime, moguće je da je nekoj od žena iz skupine onih koje uzimaju OHK, ova metoda prepisana upravo kao tretman vrlo intenzivnih simptoma. Nadalje, na procjenu simptoma prije i tijekom korištenja tableta mogu utjecati stavovi o seksualnosti, uvjerenje o djelovanju OHK, osobine ličnosti i percipirana socijalna podrška. U budućim bi istraživanjima trebalo prikupiti opsežne podatke o sudionicama kao što su povijest bolesti (posebno depresija), obiteljska anamneza, socio-demografski podaci, stavovi o menstruaciji i oralnoj kontracepciji, osobine ličnosti (posebno perfekcionizam i neuroticizam), razinu socijalne podrške od strane obitelji ili partnera. Pretpostavljamo, uzimajući u obzir ranija istraživanja, da navedeni čimbenici mogu uvelike odrediti prirodu i snagu povezanosti koje su ispitivane u ovom istraživanju.

Još jedno od metodoloških ograničenja je i to što su ispitanice retrospektivno izvještavale o zastupljenosti simptoma. Naime, takva su izvješća podložna distorzijama, udovoljavanju željama eksperimentatora te ponašanju u skladu s osobnim uvjerenjima. Iako je u uputi navedeno da pri odgovaranju daju procjenu uobičajenog stanja, moguće je da su sudionice bile pod utjecajem sjećanja na neki protekli ciklus. Radi ovih nedostataka preporuča se korištenje kombinacije prospektivnog i retrospektivnog izvještaja o simptomima uz korištenje dnevničke

metode, te korištenje objektivnih metoda kao što je mjerenje hormonskog statusa iz uzorka krvi.

Nadalje, nije prikupljen podatak o tome kada je bila zadnja menstruacija, kako bi se moglo procijeniti u kojoj je fazi ciklusa ispitanica trenutno. Naime, kako je sam menstrualni ciklus vrlo podložan vanjskim utjecajima, postoji veliki varijabilitet od jednog do drugog ciklusa, pa tako i predmenstrualnog razdoblja. Preporuka je osmisлити longitudinalni nacrt istraživanja koji bi uključio veći broj menstrualnih ciklusa, te prilikom prvog mjerenja osigurati podjednaku raspodjelu sudionica s obzirom na trenutnu fazu ciklusa. Također, moguće je da su sudionice za vrijeme davanja odgovora bile u predmenstrualnoj fazi što je moglo utjecati na njihovu subjektivnu procjenu simptoma.

Određeni nedostaci proizlaze i iz samog mjernog instrumenta. Upitnik svakodnevnog zdravlja žena namijenjen je ispitivanju uobičajenog predmenstrualnog razdoblja. Da bi se dobio detaljniji uvid u oscilaciju zastupljenosti simptoma sudionice bi trebale voditi dnevnik simptoma uz neovisno mjerenje pozitivnih i negativnih simptoma.

Budući da nije prikupljen podatak o tome koju vrstu tableta sudionice koriste nije moguće istražiti efekt vrste što je prema nekim istraživačima vrlo važno (Oinonen, i Mazmanian, 2002).

## **6. Zaključak**

Menstrualni ciklus, a posebno razdoblje PMS-a, igra veliku ulogu u svakodnevnoj kvaliteti života žena. Određeni broj žena ima toliko intenzivne simptome da oni utječu na obavljanje svakodnevnih aktivnosti. Cilj ovog istraživanja bio je ispitati utjecaj OHK na simptome PMS-a kod žena koje koriste i onih koje ne koriste oralnu kontracepciju. Dobiveni rezultati djelomično potvrđuju početne hipoteze. Rezultati su pokazali da postoji statistički značajna razlika u ukupnoj zastupljenosti simptoma između ove dvije skupine žena. Ove razlike, kako je i pretpostavljeno, najviše se očituju u zastupljenosti fizičkih simptoma, potom psiho-emocionalnih simptoma te promjena u prehranbenim navikama. Iako nije pretpostavljeno, pronađena je i statistički značajna razlika u promjenama u koncentraciji. Generalno govoreći, žene koje koriste OHK izvješćuju o manjoj zastupljenosti simptoma u svim predviđenim kategorijama. Kada je u pitanju testiranje efekta interakcije dobi i izloženosti OHK-u, pokazalo se da nema značajnog efekta interakcije ovih varijabli na zastupljenost simptoma PMS-a. Na temelju dobivenih rezultata može se zaključiti kako je OHK efikasna u tretmanu simptoma PMS-a.

Rezultati ovoga istraživanja mogu poslužiti za educiranje žena o ublažavanju simptoma, pri čemu se ne smiju zanemariti rizici i nuspojave korištenja kontracepcije. Također, vrlo važno je educirati zdravstvene djelatnike o individualiziranom pristupu svakoj pacijentici kako bi se prepoznale one žene kojima bi ovakav oblik terapije pomogao u suzbijanju simptoma pa samim time i boljoj prilagodbi svakodnevnom životu.

## 7. Literatura

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Andersch, B. & Hahn, L. (1981). Premenstrual complaints II. Influence of oral contraceptives. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 60(6), 579 – 583.
- Anim-Nyame, N., Domoney, C., Panay, N., Jones, J., Alaghband-Zadeh, J. & Studd, J.W. (2000). Plasma leptin concentrations are increased in women with premenstrual syndrome. *Human Reproduction*, 15, 2329 – 2332.
- Akerlund, M., Rode, A. & Westergaard, J. (1993). Comparative profiles of reliability, cycle control and side effects of two oral contraceptive formulations containing 150 µg desogestrel and either 30 µg or 20 µg ethinyl oestradiol. *An international Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 100(9), 832 – 838.
- Aslaksen, K. & Falk, V., (1991). Spironolactone in the treatment of premenstrual tension: A double-blind study of spironolactone versus bendrflumehtiazide and placebo. *Current Therapeutic Research*, 49, 120–130.
- Bancroft, J. & Rennie, D. (1993). The impact of oral contraceptive use on perimenstrual mood, clumsiness, food cravings, and other symptoms. *Journal of Psychosomatic Research*, 37, 195-202.
- Baker, F. B., Mitchell, D. & Driver, H.S. (2001). Oral contraceptives alter sleep and raised body temperature in young woman. *European Journal of Physiology*, 424, 729 – 737.
- Barash, I. A., Cheung, C. C. & Weigle, D.S. (1996). Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology*, 137, 3144 – 3147.
- Berenson A.B., Odom, S.D., Radecki, B. C. & Rahman, M. (2008). Physiologic and psychologic symptoms associated with use of injectable contraception and 20 µg oral contraceptive pills. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2, 351 – 363.
- Bertone-Johnson, E.R., Hankinson, S.E., Johnson, S.R & Manson, J.E. (2007). A simple method for assessing premenstrual syndrome in large prospective studies. *The Journal of Reproductive Medicine*, 52(9),779–786.
- Bertone-Johnson, E.R., Hankinson, S.E., Bendich, A., Johnson, S.R., Willett, W.C. & Manson, J.E. (2005). Calcium and vitamin D intake and risk of incident premenstrual syndrome. *Archives of Internal Medicine*, 165, 1246 – 1252.

- Blake, F., Salkovskis, P., Gath, D., Day, A. & Garrod, A. (1998). Cognitive therapy for premenstrual syndrome: a controller trial. *Journal of Psychosomatic Research*, 45, 307-318.
- Bryant, M., Truesdale, K., & Dye, L. (2006). Modest changes in dietary intake across the menstrual cycle: implications for food intake research. *British Journal of Nutrition*, 96(5), 888-894.
- Budrick, S.R., Hoffmann, R. & Armitage, R. (2002). Short Note: Oral contraceptives and sleep in depressed and healthy women. *Sleep*, 25(3), 347 – 350.
- Carpenter, S., & Neinstein, L. S. (1986). Weight gain in adolescent and young adult oral contraceptive users. *Journal of Adolescent Health Care*, 7(5), 342–344.
- Christensen, A.P. & Oei, T.P. (1995). The efficacy of cognitive behavior therapy in treating premenstrual dysphoric changes. *Journal of Affective Disorders*, 33, 57 – 63.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates.
- Condon, J.T. (1993). The premenstrual syndrome: a twin study. *The British Journal of Psychiatry*, 162, 481 – 486.
- Dalton, K., Dalton, M. E. & Guthrie, K. (1987). Incidence of the premenstrual syndrome in twins. *British Medical Journal*, 295, 1027 – 1028.
- Damberg, M., Westberg, L., Berggård, C., Landen, M., Sundblad, C., Eriksson, O., Naessén, T., Ekman, A. & Eriksson, E. (2004). Investigation of transcription factor AP-2 beta genotype in women with premenstrual dysphoric disorder. *Neuroscience Letters*, 377(1), 49 – 52.
- Davis, A.R. & Castaño, P.M. (2004). Oral contraceptives and libido in women. *Annual Review of Sexual Research*, 15(1), 297-320.
- Dimmock, P.W., Wyatt, K.M., Jones, P.W. & O'Brien, P.M. (2000). Efficacy of selective serotonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: a systematic review. *The Lancet*, 356, 1131 – 1136.
- Drill, V.A. (1966). *Oral Contraceptives*. New York McGraw-Hill.
- Eck, L. H., Bennett, A. G., Egan, B. M., Ray, J. W., Mitchell, C. O., Smith, M. A. i sur. (1997). Differences in macronutrient selections in users and nonusers of an oral contraceptive. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 65(2), 419–424.
- Egan, K.R. & Gleason, C. E. (2012). Longer duration of hormonal contraceptive use predicts better cognitive outcomes later in life. *Journal of Women's Health*, 21(12), 1259 – 1266.
- Frank, R. T. (1931). The hormonal causes of pre-menstrual tension. *Archives of Neurological Psychiatry*, 26, 1053–1057

- Freeman, E.W., Kroll, R., Rapkin, A., Pearlstein, T., Brown, C., Parsey, K., Zhang, P., Patel, H. & Foeng, M. (2001). Evaluation of a Unique Oral Contraceptive in the Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder. *Journal of Women's Health and Gender-Based Medicine*, 10(6), 561 – 569.
- Freeman, E. W., Rickels, K., Schweizer, E. & Ting, T. (1995). Relationships between age and symptom severity among women seeking medical treatment for premenstrual symptoms. *Psychological. Medicine*. 25, 309 – 315.
- Glick, I.D. (1967). Mood and behavioral changes associated with the use of oral contraceptives: a review of the literature. *Psychopharmacologia*, 10, 363-374.
- Golightly, L. & Young, A. (1999). Seks hormones and mental health. *Advances in Psychiatric Treatment*, 5, 126 – 134.
- Graham, C.A. & Sherwin, B.B. (1992). A prospective treatment study of premenstrual symptoms using a triphasic oral contraceptive. *Journal of Psychosomatic Research*, 36, 257–266.
- Graham, C. A. (1989). Treatment of premenstrual syndrome with a triphasic oral contraceptive: A double-blind placebo-controlled trial. Montreal, McGill University.
- Grant, E. C. G. & Pryse-Davies, J. (1968). Effect of oral contraceptives on depressive mood changes and on endometrial monoamine oxidases and phosphatases. *British Medical Journal*, 3, 777-780.
- Greene, R. & Dalton, K. (1953). The pre-menstrual syndrome. *British Medical Journal*, 1, 1007–1014.
- Halbriech, U., Rojansky, N. & Palter, S. (1991). Elimination of ovulation and menstrual cyclicity (with danazol) improves dysphoric premenstrual syndrome. *Fertil Steril*, 56, 1066–1069.
- Haywood, A., Slade, P. & King, H. (2007). Psychosocial associates of premenstrual symptoms and the moderating role of social support in a community sample. *Journal of Psychosomatic Research*, 62, 9 – 13.
- Houppert, K. (2000). The curse: Confronting the last taboo, menstruation. London: Profile.
- Hulstein, P.L. (2009). Premenstrual symptoms and academic stress in emerging adulthood women. Doktorska dizertacija. Arizona; College of nursing.
- Joffe, H., Cohen, L.S. & Harlow, B.L. (2003). Impact of oral contraceptive pills on premenstrual mood: predictors of improvement and deterioration, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 189(6), 1523–1530.
- Johnson, W., Corrigan, S., Lemmon, C., Bergeron, K., & Crusco, A. (1994). Energy regulation over the menstrual cycle. *Physiology & Behavior*, 56(3), 523-527.

- Kline, R. B. (1998). Principles and practice of structural equation modeling. New York: Guilford Press.
- Limosin, F. & Ades, J. (2001). Psychiatric and psychological aspects of premenstrual syndrome. *Encephale*, 27, 501 – 508.
- Lyons, P., Truswell, A., Mira, M., Vizzard, J., & Abraham, S. (1989). Reduction of food intake in the ovulatory phase of the menstrual cycle. *American Journal of Clinical Nutrition*, 49(6), 1164.
- Manber, R. & Armitage, R. (1999). Seks, steroids and sleep: a review. *Sleep*, 22(5), 540 – 555.
- McEwen, B. (2002). Estrogen actions throughout the brain. *Recent Progress in Hormone Research*, 57, 357–384.
- Milewicz, A. & Jedrzejuk, D. (2006). Premenstrual syndrome: from etiology to treatment. *Mauritas*, 55, 47 – 54.
- Mohn, K. R. (2007). *Long-term Oral Contraceptive Use in Healthy Young Women: Neuropsychological and Electrophysiological Changes*. Doktorska dizertacija. Philadelphia: Dexter University.
- Monteleone, P., Luisi, S., Tonetti, A., Bernardi, F., Genazzani, A.D., Luisi, M., Petragalia, F. & Genazzani, A. R. (2000). Allopregnanolone concentrations and premenstrual syndrome. *European Journal of Endocrinology*. 142, 269 – 273.
- Moos, R (1968). Psychological aspects of oral contraceptives. *Archives of General Psychiatry*, 87-94.
- Naessen, S., Carlstrom, K., Bystrom, B., Pierre, Y., & Hirschberg, A. L. (2007). Effects of an antiandrogenic oral contraceptive on appetite and eating behavior in bulimic women. *Psychoneuroendocrinology*, 32(5), 548–554.
- Nagata, C., Hirokawa, K., Shimizu, N. & Shimizu, H. (2004). Soy, fat and other dietary factors in relation to premenstrual symptoms in Japanese women. *An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 111, 594 – 599.
- O'Brien, P.M.S. & Aukhalil, I.E.D. (1999). Randomised controlled trial of the management of premenstrual syndrome and premenstrual mastalgia using luteal phase-only danazol. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 180, 18–23.
- Olson, B.R., Forman, M.R., Lanza, E. i sur. (1996). Relation between sodium balance and menstrual cycle symptoms in normal women. *Annals of Internnal Medicine*, 125, 564 – 567.
- Oinonen, K. A. & Mazmanian, D. (2002). To what extent do oral contraceptives influence mood and affect. *Journal of Affective Disorders*, 70, 229 – 240.
- Palatsi R, Hirvensalo E, Liukko P. i sur. (1984). Serum total and unbound testosterone and sex hormone binding globulin (SHBG) in female acne patients treated with two different oral contraceptives. *Acta Dermato-Venereologica. (Stockh)*, 64, 517-523.



- Pearlstein, T.B., Halbreich, U., Batar, E.D., Brown, C.S., Endicott, J., Frank, E., Greeman, E.W., Harrison, W.M., Haskett, R.F., Stout, A.L. & Yonkers, K.A. (2000). Psychosocial functioning in women with premenstrual dysphoric disorder before and after treatment with Sertraline or placebo. *Journal of Clinical Psychiatry*, *61*, 101–109.
- Pelkman, C. L., Chow, M., Heinbach, R. A., & Rolls, B. J. (2001). Short-term effects of a progestational contraceptive drug on food intake, resting energy expenditure, and body weight in young women. *American Journal of Clinical Nutrition*, *73*(1), 19-26.
- Perkonig, A., Yonkers, K.A., Pfister, H., Lieb, R. & Wittchen, H.U. (2004). Risk factors for premenstrual dysphoric disorder in a community sample of young women: the role of traumatic events and posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, *65*(10), 1314 – 1322.
- Polo – Kantola, P., Erkkola, R., Helenius, H., Irijala, K. & Polo, O. (1998). When does estrogen replacement therapy improve sleep quality? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *175*(5), 1002 – 1009.
- Poromaa, S.I., Smith, S. & Gulinello, M. (2003). GABA receptors, progesterone and premenstrual dysphoric disorder. *Archives of Women's Mental Health*, *6*, 23 – 41..
- Procter-Gray, E., Cobb, K. L., Crawford, S. L., Bachrach, L. K., Chirra, A., Sowers, M. i sur. (2008). Effect of oral contraceptives on weight and body composition in young female runners. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *40*(7), 1205–1212.
- Rapkin, A. (2003). A review of treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Psychoneuroendocrinology*, *28*, 39–53
- Regan, P.C. (1996). Rhythms of desire. The association between menstrual cycle phases and female sexual desire. *The Canadian Journal of Human Sexuality*, *5*(3), 145 – 157.
- Robinson, S. A., Dowell, M., Pedulla, D. & McCauley, L. ( 2004). Do the emotional side-effects of hormonal contraceptives come from pharmacologic or psychological mechanisms? *Medical Hypotheses*, *63*(2), 268 – 273.
- Rouse, P. (1978). Premenstrual tension: A study using the Moos Menstrual Questionnaire. *Journal of Psychosomatic Research*, *22*, 215-222.
- Sanders, D., Warner, P., Backstorm, T. & Bancroft, J. (1983). Mood, sexuality, hormones and menstrual cycle. I. Changes in Mood and physical State: Description of Subjects and Method. *Psychosomatic Medicine*, *45*(6), 587 – 501.
- Schellenberg, R. (2001). Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomized, placebo controlled study. *British Medical Journal*, *322*, 134–137.
- Shakerinejad, G., Hidarnia, A., Motlagh, M. E., Karami, K., Niknami, S. & Montazeri, A. (2013). Factors predicting mood changes in oral contraceptive pill users. *Reproductive Health*, *10*, 45 – 51.

- Sherwin, B.B. (2003). Estrogen and cognitive functioning in women. *Endocrine Reviews*, 24(2), 133–151.
- Silberg, J. L., Martin, N. G. & Heath, A.C. (1987). Genetic and environmental factors in primary dysmenorrhea and its relationship to anxiety, depression and neuroticism. *Behavior Genetics*, 17, 363 – 383.
- Šimunović, V. & Pavičić Baldani, D. Sve o kontracepciji. Brošura.
- Šimunović, V., Ciglar, S., Dmitrović, R., Dubravac, Ž., Pavičić Baldani, D., Radaković, B., Škrkatić, L. & Vugrinec, D. (2008). Dobrobit i rizici oralne hormonske kontracepcije. Zagreb: Foto-Soft.
- Thys-Jacobs, S., McMahon, D. & Bilezikian, J.P. (2008). Lower insulin-like growth factor-1 concentrations in women with premenstrual dysphoric disorder. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 198(5), 506 – 508.
- Treloar, S.A., Heath, A.C. & Martin, N.G. (2002). Genetic and environmental influences on premenstrual symptoms in an Australian twin sample. *Psychological Medicine*, 32, 25 – 38.
- Warner, P. & Bancroft, J. (1988). Mood, sexuality, oral contraceptives and the menstrual cycle. *Journal of Psychosomatic Research*, 32, 417–427.
- Wyatt, K.M., Drimmock, P.W. & O'Brien, P.M.S. (1999). Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. Oxford: The Cochrane Library.

## **8. Prilozi**

### **Prilog 1. Upitnik općih informacija**

1. Koristite li oralnu hormonsku kontracepciju ili ne?
2. Ukoliko koristite OHK, koliko dugo ju koristite?
3. Ukoliko koristite OHK, jeste li u zadnjih 6 mjeseci mijenjali vrstu oralne kontracepcije?
4. Jesu li ikada koristili oralnu kontracepciju ukoliko je trenutačno ne koristite?
5. Imaju li neku kroničnu bolest i koju?
6. Koristite li neku drugu vrstu hormonske terapije (npr. za regulaciju rada štitnjače)?

## Prilog 2. Dnevnik svakodnevnog zdravlja žena (prevedena forma)

Predmenstrualni sindrom (PMS) naziv je za skupinu psihičkih i somatskih simptoma koji su povezani s menstrualnim ciklusom. Ovi simptomi pojavljuju se tijekom lutealne faze menstrualnog ciklusa (7 – 10 dana prije mjesečnice) i nestaju početkom menstrualnog krvarenja.

Molim Vas da se prisjetite Vašeg uobičajenog predmenstrualnog razdoblja te da odgovorite u kojoj mjeri su kod Vas zastupljeni navedeni simptomi.

		nikada nemam ovaj simptom				često i intenzivno imam ovaj simptom
1.	Bol u trbuhu	0	1	2	3	4
2.	Nelagoda	0	1	2	3	4
3.	Proljevi	0	1	2	3	4
4.	Bol u leđima	0	1	2	3	4
5.	Napuhnut trbuh	0	1	2	3	4
6.	Zamagljen vid	0	1	2	3	4
7.	Grčevi – u maternici ili trbuhu	0	1	2	3	4
8.	Nesvjestica, vrtoglavica	0	1	2	3	4
9.	Povećani umor	0	1	2	3	4
10.	Bolovi općenito	0	1	2	3	4
11.	Glavobolje	0	1	2	3	4
12.	Povremeni osjećaj vrućine ili preznojavanja	0	1	2	3	4
13.	Povećana osjetljivost na hladnoću	0	1	2	3	4
14.	Bolne/osjetljive grudi	0	1	2	3	4
15.	Izbijanje prištića	0	1	2	3	4
16.	Pojačano znojenje dlanova i stopala	0	1	2	3	4
17.	Osjećaj povećanja tjelesne težine	0	1	2	3	4
18.	Osjećaj naleta energije	0	1	2	3	4
19.	Osjećaj dobrobiti	0	1	2	3	4
20.	Osjećaj kontrole	0	1	2	3	4
21.	Povećana aktivnost	0	1	2	3	4

22.	želja za specifičnom hranom	0	1	2	3	4
23.	Povećan apetit	0	1	2	3	4
24.	Smanjen apetit	0	1	2	3	4
25.	Povećano konzumiranje hrane	0	1	2	3	4
26.	Smanjeno konzumiranje hrane	0	1	2	3	4
27.	Želja za alkoholom	0	1	2	3	4
28.	Mučnina	0	1	2	3	4
29.	Ljutnja/srdžba	0	1	2	3	4
30.	anksioznost	0	1	2	3	4
31.	depresivnost (osjećaj tuge ili sniženog raspoloženja)	0	1	2	3	4
32.	Želja za samoćom	0	1	2	3	4
33.	Osjećaj krivnje	0	1	2	3	4
34.	Zaboravljivost	0	1	2	3	4
35.	Neprijateljstvo	0	1	2	3	4
36.	Nestrpljivost, netolerancija	0	1	2	3	4
37.	Namjerno samoozljeđivanje	0	1	2	3	4
38.	Iritabilnost	0	1	2	3	4
39.	Osjećaj usamljenosti	0	1	2	3	4
40.	Smanjena želja za komunikacijom i druženjem	0	1	2	3	4
41.	Uzrujanost	0	1	2	3	4
42.	Teškoće u kontroliranju samoga sebe	0	1	2	3	4
43.	Nagle promjene raspoloženja	0	1	2	3	4
44.	Nemir ili podrhtavanje	0	1	2	3	4
45.	Razmišljanje o samoubojstvu	0	1	2	3	4
46.	Plaćljivost, sklonost da se lako zaplače	0	1	2	3	4
47.	Povećana napetost	0	1	2	3	4
48.	Buđenje tijekom noći	0	1	2	3	4
49.	Poteškoće sa usnivanjem	0	1	2	3	4
50.	Duže spavanje	0	1	2	3	4
51.	Rano buđenje	0	1	2	3	4
52.	Smanjena koordinacija, nespretnost	0	1	2	3	4
53.	Problemi sa koncentracijom	0	1	2	3	4
54.	Poteškoće u donošenju odluka	0	1	2	3	4

55.	Zbunjenost	0	1	2	3	4
56.	Povećana seksualna želja	0	1	2	3	4
57.	Smanjena seksualna želja	0	1	2	3	4