LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS
MEDICINOS AKADEMIJA

Lina Čiaplinskienė

SUDĖTINIŲ KONTRACEPTINIŲ TABLEČIŲ POVEIKIS METABOLINIAMS, ANDROGENŲ KONCENTRACIJOS, KRAUJO KREŠUMO RODIKLIŲ, PSICHOLOGINIAMS BEI SEKSUALINĖS FUNKCIJOS POKYČIAMS MOTERS ORGANIZME

Daktaro disertacija
Biomedicinos mokslai,
medicina (06B)

Kaunas, 2016

Disertacija rengta 2011–2016 metais Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Endokrinologijos institute.

Mokslinės vadovės:

2011–2012 m. prof. dr. Rasa Verkauskienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

2012–2015 m. prof. Birutė Žilaitienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

Konsultantas

prof. dr. Johannes Bitzer (Bazelio universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

Disertacija ginama Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos medicinos mokslo krypties taryboje:

Pirmininkė

prof. dr. Rosita Aniulienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

Nariai:

dr. Lina Radzevičienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

prof. dr. Virginija Adomaitienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

prof. dr. Vidmantas Alekna (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

doc. dr. Gideon Sartorius (Bazelio universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

Disertacija ginama 2016 m. rugpjūčio 25 dieną, 13.00 val. viešame medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje Lietuvos sveikatos mokslų universiteto, Endokrinologijos instituto auditorijoje.

Adresas: Eivenių g. 2, LT-50009 Kaunas, Lietuva.

LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES
MEDICAL ACADEMY

Lina Čiaplinskienė

THE IMPACT OF COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES ON THE CHANGES OF METABOLIC, ANDROGEN, BLOOD COAGULATION PARAMETERS, PSYCHOLOGICAL AND SEXUAL FUNCTION IN WOMEN'S BODY

Doctoral Dissertation
Biomedical Sciences,
Medicine (06B)

Kaunas, 2016

The doctoral dissertation has been prepared at the Department of Endocrinology of Lithuanian University of Health Sciences during the period of 2011–2016.

Scientific Supervisors:

Prof. Dr. Rasa Verkauskienė (Lithuanian University of Health Sciences, Biomedical Sciences, Medicine – 06B)

Prof. Dr. Birutė Žilaitienė (Lithuanian University of Health Sciences, Biomedical Sciences, Medicine – 06B)

Consultant

Prof. Dr. Johannes Bitzer (University of Basel, Biomedical Sciences, Medicine – 06B).

Dissertation is defended at the Medical Research Council of Lithuanian University of Health Sciences.

Chairperson

Prof. Dr. Rosita Aniulienė (Lithuanian University of Health Sciences, Biomedical Sciences, Medicine – 06B)

Members:

Dr. Lina Radzevičienė (Lithuanian University of Health Sciences, Biomedical Sciences, Medicine – 06B)

Prof. Dr. Virginija Adomaitienė (Lithuanian University of Health Sciences, Biomedical Sciences, Medicine – 06B)

Prof. Dr. Vidmantas Alekna (Vilnius University, Biomedical Sciences, Medicine – 06B)

Assoc. Prof. Dr. Gideon Sartorius (University of Basel, Biomedical Sciences, Medicine – 06B)

Dissertation will be defended at the open session of the Medical Research Council at 1.00 PM on the 25th of August, 2016 in the Auditorium of Endocrinology Institute of Lithuanian University of Health Sciences.

Address: Eivenių 2, LT-50009 Kaunas, Lithuania.

TURINYS

SANTRUMPOS 9
ĮVADAS 11
1. DARBO TIKSLAS IR DARBO UŽDAVINIAI 14
2. LITERATŪROS APŽVALGA 15
2.1. Sudėtinių kontraceptinių tablečių istorija 15
2.1.1. Senieji metodai 15
2.1.2. Šiuolaikinės kontraceptinės tabletės 16
2.1.3. Sudėtinių kontraceptinių tablečių suskirstymas į kartas 17
2.2. Sudėtinių kontraceptinių tablečių veikimo mechanizmas 18
2.3. Sudėtinių kontraceptinių tablečių vartojimo sąsajos su antropometriniais rodikliais 19
2.3.1. Arterinis kraujo spaudimas, širdies susitraukimų dažnis, kūno masės indeksas, liemens ir klubų apimtis 19
2.4. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis metaboliniams rodikliams 21
2.4.1. Progestino, esančio sudėtinėse kontraceptinėse tabletėse, poveikis metaboliniams rodikliams 23
2.4.2. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis HOMA indeksui 23
2.5. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis kraujo krešumo rodikliams 24
2.5.1. Sudėtinės kontraceptinės tabletės ir hiperkoaguliacija 25
2.5.2. Rizkos veiksniai, padidinatys tromboembolinių komplikacijų išsivystimo riziką, tarp moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes 26
2.5.3. Tyrimai, vertinantys sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikį kraujo krešumo rodikliams 28
2.6. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis lytiniams hormonams ir seksualinei moters funkcijai 29
2.6.1. Testosteronas ir moters seksualinė funkcija 29
2.6.2. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis lytinių hormonų koncentracijai ir lytinių hormonų koncentracijos pokyčių sąsajoms su moters seksualine funkcija 30
2.7. Sudėtinių kontraceptinių tablečių vartojimo sąsajos su kiaušidžių ir skydliaukės tūrio pokyčiais 32
2.7.1. Sudėtinės kontraceptinės tabletės ir kiaušidžių tūrio pokyčiai 32
2.7.2. Sudėtinės kontraceptinės tabletės ir skydliaukės tūrio pokyčiai 33
2.8. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis moters nuotaikai, gyvenimo kokybei ir seksualinei funkcijai 35
2.8.1. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis moters nuotaikai ir gyvenimo kokybei 35
2.8.2. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis moters seksualinei funkcijai 36
2.9. Hirsutizmo, androgenų koncentracijos, androgenų receptoriaus geno polimorfizmo sąsajos su seksualinės funkcijos pokyčiais tarp sudėtinių kontraceptinių tablečių vartotojų 43
2.9.1. Hirsutizmo sąsajos su seksualinės funkcijos pokyčiais tarp moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes 43
2.9.2. Androgenų receptoriaus polimorfizmo sąsajos su sudėtinių kontraceptinių tablečių sukeliamais nepageidaujamais reiškiniais 47

2.10. Sudėtinių kontraceptinių tablečių vartojimo sąsajos su žmogaus papilomos viruso plitimu 51
2.10.1. Žmogaus papilomos virusas 51
2.10.2. Žmogaus papilomos viruso patogenezė 52
2.10.3. Žmogaus papilomos virusas ir gimdos kaklelio vėžys 55
2.10.4. Sudėtinių kontraceptinių tablečių vartojimo sąsajos su žmogaus papilomos viruso plitimu 56
3. TIRIAMASIS KONTINGENTAS IR JŲ TYRIMO METODAI 60
3.1. Kohortinio lyginamojo sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikio metoboliniams, androgenų koncentracijos, kraujo krešumo rodiklių, psichologiniams ir seksualinės funkcijos pokyčiams moters organizme tyrimo tiriamasis kontingentas bei tyrimo eiga 60
3.2. Randomizuoto antrosios ir ketvirtosios kartos sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikio metoboliniams, androgenų koncentracijos, kraujo krešumo rodiklių, psichologiniams bei seksualinės funkcijos pokyčiams moters organizme tyrimo tiriamasis kontingentas ir tyrimo eiga 65
3.3. Randomizuoto perspektyvinio sudėtinių kontraceptinių tablečių ir barjerinių kontraceptinių priemonių poveikio moters seksualinei funkcijai tyrimo tiriamasis kontingentas ir tyrimo eiga 66
3.4. Tyrimų metodai 68
3.4.1. Antropometriniai matavimai 68
3.4.2. Laboratoriniai tyrimai 69
3.4.3. Ultragarsinis kiaušidžių ir skydliaukės tyrimas 73
3.4.4. Anketinė apklausa 74
3.4.5. Androgenų receptoriaus polimorfizmo nustatymas 82
3.4.6. Žmogaus papilomos viruso tyrimas 84
3.4.7. Statistinė analizė 85
3.4.8. Etiniai aspektai 87
3.4.9. Finansavimas 88
4. REZULTATAI 89
4.1. Socialiniai–demografiniai veiksniai 89
4.1.1. Kohortinio lyginamojo tyrimo dalyvių socialiniai-demografiniai veiksniai 89
4.1.2. Randomizuoto antrosios ir ketvirtosios kartos sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikio moters organizmui tyrimo dalyvių socialiniai-demografiniai veiksniai 92
4.2. Sudėtines kontraceptines tabletes vartojančių moterų atkritimo schema 92
4.3. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis antropometriniams, metaboliniams ir kraujo krešumo rodikliams bei lytinių hormonų koncentracijai 93
4.3.1. Sudėtinių kontraceptinių tablečių vartojimo sąsajos su antropometriniais rodikliais 93
4.3.2. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis metaboliniams rodikliams 99
4.3.3. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis kraujo krešumo rodikliams 105
4.3.4. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis lytinių hormonų koncentracijai .. 109
4.4. Sudėtinių kontraceptinių tablečių vartojimo sąsajos su kiaušidžių ir skydliaukės tūrio pokyčiais 112
4.4.1. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis kiaušidžių tūriui 112
4.4.2. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis skydliaukės tūriui 114
4.5. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis moterų nuotaikai ir seksualinio gyvenimo kokybei 115

4.5.1. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis moterų nuotaikai 115
4.5.2. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis HADS nerimui ir depresijai 118
4.5.3. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis poros prisitaikymui 121
4.5.4. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis moterų seksualinei funkcijai 125
4.6. Hirsutismo, androgenų koncentracijos ir androgenų receptoriaus geno polimorfizmo sąsajos su seksualinės funkcijos pokyčiais tarp sudėtinių kontraceptinių tablečių vartotojų 131
4.6.1. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis kūno plaukuotumui 131
4.6.2. Androgenų koncentracijos sąsajos su seksualinės funkcijos pokyčiais tarp moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes 133
4.6.3. Androgenų receptoriaus geno polimorfizmo sąsajos su seksualinės funkcijos pokyčiais tarp sudėtinių kontraceptinių tablečių vartotojų 134
4.7. Sudėtinių kontraceptinių tablečių vartojimo sąsajos su žmogaus papilomos viruso plitimu 142
4.8. Randomizuoto sudėtinių kontraceptinių tablečių ir barjerinių kontraceptinių priemonių poveikio moterų seksualinei funkcijai tyrimo rezultatai 144
4.8.1. Randomizuoto tyrimo socialiniai-demografiniai veiksniai 144
4.8.2. Sudėtinių kontraceptinių tablečių, savo sudėtyje turinčių drospirenoną, poveikis moterų seksualinei funkcijai 144
5. REZULTATŲ APTARIMAS 146
5.1. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis antropometriniams, metaboliniams ir kraujo krešumo rodikliams bei lytinių hormonų koncentracijai 146
5.1.1. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis arteriniam kraujo spaudimui ir širdies susitraukimų dažniui 146
5.1.2. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis lipidogramai 149
5.1.3. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis insulinui, glikemijai ir HOMA indeksui 151
5.1.4. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis bendro kraujo vaizdo ir krešumo rodikliams 152
5.1.5. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis lytinių hormonų koncentracijai 154
5.2. Sudėtinių kontraceptinių tablečių vartojimo sąsajos su kiaušidžių ir skydliaukės tūrio pokyčiais 155
5.2.1. Sudėtinių kontraceptinių tablečių vartojimo sąsajos su kiaušidžių tūrio pokyčiais 155
5.2.2. Sudėtinių kontraceptinių tablečių vartojimo sąsajos su skydliaukės tūrio pokyčiais 156
5.3. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis moterų nuotaikai ir seksualinio gyvenimo kokybei 156
5.3.1. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis moterų nuotaikai ir gyvenimo kokybei 156
5.3.2. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis moterų seksualinei funkcijai 159
5.4. Hirsutizmo, androgenų koncentracijos, androgenų receptoriaus geno polimorfizmo sąsajos su seksualinės funkcijos pokyčiais tarp moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes 164
5.4.1. Kūno plaukuotumo įtaka seksualinei funkcijai tarp sudėtinių kontraceptinių tablečių vartotojų 164
5.4.2. Androgenų koncentracijos sąsajos su seksualinės funkcijos pokyčiais tarp moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes 165

5.4.3. Androgenų receptoriaus geno polimorfizmo sąsajos su seksualinės funkcijos pokyčiais tarp moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes 165
5.5. Sudėtinių kontraceptinių tablečių vartojimo sąsajos su žmogaus papilomos viruso plitimu 167
5.6. Randomizuoto perspektyvinio kontroliuojamo tyrimo rezultatų aptarimas 169
IŠVADOS 171
PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS 173
BIBLIOGRAFIJOS SĄRAŠAS 174
AUTORIAUS PUBLIKUOTŲ DARBŲ SĄRAŠAS 202
AUTORIAUS PUBLIKUOTŲ DARBŲ KOPIJOS 204
SUMMARY 232
PRIEDAI 281
GYVENIMO MOKSLINĖS IR KŪRYBINĖS VEIKLOS APRAŠYMAS 305
PADĖKA 307

SANTRUMPOS

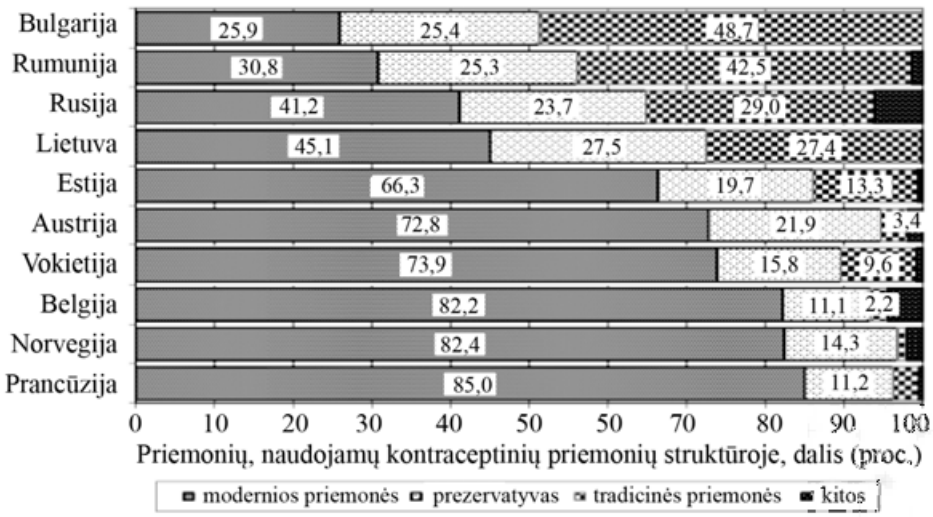
ADTL s – aktyvusis dalinis tromboplastino laikas
AH – arterinė hipertenzija
AR – androgenų receptorius
AK – aterogeniškumo koeficientas
AKS – arterinis kraujo spaudimas
DKS – diastolinis kraujo spaudimas
SKS – sistolinis kraujo spaudimas
AT – antitrombinas
BASO – bazofilų dalis
BCH – bendrasis cholesterolis
BKV– bendras kraujo vaizdas
BKP – barjerinės ‘kontracepcijos priemonės
CAG – citozinas – adeninas – guaninas
χ^2 – chi kvadratas
CMA – chlormadenono acetatas
DAS – poros prisitaikymo skalė (angl. *Dyadic Adjustment Scale*)
DHT – dihidritestosteronas
DHEAS – dihidroepiandrosterono sulfatas
DNR – deoksiribonukleorūgštis
DNG – dienogestas
DPMA – depotmedroksipogesterono acetatas
DRSP – drospirenonas
DTL – didelio tankio lipoproteinai
DSG – desogetrelis
EE – etinilestradiolis
EOS – eozinofilų dalis
E_2V – estradiolio valeriatas
FT_4 – laisvas tiroksinas
FT_3 – laisvas trijodtironinas
FSH – folikulą skatinantis hormonas
FSFI – moterų lytinės funkcijos indeksas (angl. *The Female Sexual Function Index*)
GGC – guaninas – guaninas – citozinas
GnRH – gonadotropinus išlaisvinantis hormonas
GVT – giliųjų venų trombozė
HADS – hospitalinė nerimo ir depresijos skalė (angl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*)
HGB – hemoglobinas
HCT – hematokritas
HSDD – hipoaktyvaus lytinio potraukio sutrikimas
HOMA – HOMA indeksas
JAV – Jungtinės Amerikos Valstijos
KMI – kūno masės indeksas
NEUT– neutrofilų dalis
LH – liuteinizuojantis hormonas
LEU – leukocitų kiekis
LSMUL KK – Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos

LT – laisvasis testosteronas
LAI – laisvasis androgenų indeksas
LHSB – lytinius hormonus jungiantis baltymas
LKS – liemens – klubų santykis
LNG – levonorgestrelis
LYMPH – limfocitų dalis
LPI – lytiškai plintančios infekcijos
NRGM – norgestimatas
NŠPM – natūralūs šeimos planavimo metodai
MCH – vidutinis eritrocitų hemoglobino kiekis
MCHC – vidutinė eritrocitų hemoglobino koncentracija
MCV – vidutinis ląstelių tūris
MONO – monocitų dalis
mF–G – Modifikuota Ferriman–Galwey skalė
MTL – mažo tankio lipoproteinai
p– reikšmingumo lygmuo
PATE – plaučių arterijos tromboembolija
Proc. – procentai
PLT – trombocitai
PSO – Pasaulio sveikatos organizacija
PSO (5) – geros savijautos rodiklio klausimynas
PKS – Policicistinių kiaušidžių sindromas
PT – progestino tabletės
PI – pasikliautinumo intervalas
RBC – eritrocitai
R – Pirsono sąsajos koeficientas
RDW – eritrocitų pasiskirstymas pagal dydį
RNR – ribonukleino rūgštis
RR – reliatyvi rizika
ROC – ROC kreivė
SN – standartinis nuokrypis
SPA – protrombino komplekso tyrimas
SPA (proc.) – protrombino komplekso aktyvumas
SKT sudėtinės kontraceptinės tabletės
ŠS – šansų santykis
ŠSD – širdies susitraukimo dažnis
ŽPV – žmogaus papilomos virusas
T – bendrasis testosteronas
TG – trigliceridai
TNS – tarptautinis normalusis santykis
TTH – skydliaukę skatinantis hormonas
TT_3 – trijodtiroksinas
TT_4 – bendrasis tiroksinas
TSB – tiroksiną sujungiantis baltymas
V – vidurkis

ĮVADAS

Reprodukcinę sveikatą Pasaulinė sveikatos organizacija (PSO) apibūdna kaip fizinę, psichinę ir socialinę gerovę, susijusią su lytiniu gyvenimu. Tai yra žmogaus teisė gyventi atsakingą, saugų ir pasitenkinimą keliantį lytinį gyvenimą ir laisvai spręsti, kada ir kaip dažnai susilaukti palikuonių. Ir vyrai, ir moterys turi teisę būti informuoti ir naudotis saugiais, veiksmingais ir priimtinais saugojimosi nuo nėštumo metodais [469].

2011 metų duomenimis, visame pasaulyje kontracepciją vartojo 63 proc. reprodukcinio amžiaus moterų (1 pav.) [439]. 2011 metais Lietuvoje kontracepcijos metodų plitimas ženkliai nesiskyrė nuo pasaulio statistinių duomenų ir sudarė 45,1 proc. [408]. Populiariausiais kontracepcijos metodais pasaulyje išlieka moters sterilizacija ir hormoniniai kontraceptikai [443], o Europos šalyse – barjerinės kontracepcijos priemonės ir hormoninės kontraceptinės tabletės [131]. Lietuvoje dažniausiai vartojamos barjerinės kontracepcijos priemonės (19 proc.) [408] ir geriamosios hormoninės kontraceptinės tabletės (18 proc.) [480]. Jų didžiąją dalį sudaro sudėtinės kontraceptinės tabletės (SKT) (8 proc.) [453]. SKT – vienas veiksmingiausių būdų saugotis nuo nėštumo. Jų veiksmingumas sudaro 99,7 proc. [216]. Progestinai garantuoja kontracepcijos poveikį, o estrogenas – reguliarų menstruacinį ciklą [12].



1 pav. *Europos šalyse taikomos kontracepcijos priemonės (V. Tretjakova, 2012 m.)*

SKT, atsižvelgiant į jų atradimo laikotarpį ir progestino rūšį, skirstomos į keturias kartas. Remiantis šia SKT klasifikacija, vertinama jų teikiama nauda ir keliama rizika [182].

SKT turi nekontraceptinį poveikį, todėl dažnai vartojamos saugotis ne tik nuo nėštumo, bet ir gydyti: stengiantis reguliuoti menstruacinį ciklą, gydant dismenorėją, endometriozę, aknę ir kitas ligas [141]. SKT sėkmingai sumažina kiaušidžių, gimdos ir storosios žarnos vėžio riziką [267].

Be teikiamos naudos, šios tabletės sukelia ir nepageidaujamų reiškinių. Tai yra viena pagrindinių priežasčių, priverčiančių nutraukti moteris SKT vartojimą. Dažniausiai minimi SKT sukeliami nepageidaujami reiškiniai yra tarpmenstruacinis kraujavimas, padidėjęs krūtų jautrumas, nuotaikos pokyčiai, galimi svorio pokyčiai ir skysčių susilaikymas. Sunkiausios SKT sukeliamos komplikacijos yra širdies ir kraujagyslių sistemos ligos, iš kurių vienos pavojingiausių venų trombozės ir tromboembolijos [120]. Europos vaistų nutarimuose skelbiama, kad trečiosios ir ketvirtosios kartos SKT sukelia didžiausią venų tromboembolinių komplikacijų išsivystimo riziką nors absoliuti rizika išlieka labai maža [254, 278]..

SKT vartojimas sparčiai didėja, o literatūros duomenys apie jų poveikį moters organizmui lieka abejotini. Neaišku, ar naujosios kartos mažų dozių SKT sukelia norimą poveikį ir mažiau nepageidaujamų reiškinių nei senosios kartos SKT. Norėdami atsakyti kaip SKT veikia širdies ir kraujagyslių sistemą, metabolinius ir krešumo rodikius, lytinius hormonus, gyvenimo kokybę, kėlėme hipotezes ir stengėmis jas patikrinti, atlikdami mokslinį tyrimą:

1. Ketvirtosios kartos SKT neigiamai veikia metabolinius ir kraujo krešumo rodiklius, palyginus su antrosios kartos SKT.
2. SKT vartotojos, turinčios trumpas androgenų receptoriaus geno jungtis, atžymi geresnę seksualinę funkciją, palygus su moterimis, turinčiomis ilgas androgenų receptoriaus geno jungtis.
3. SKT vartojimas padidina užsikrėtimo žmogaus papilomos virusu riziką.
4. SKT, savo sudėtyje turinčių antiandrogeninį komponentą, poveikis moterų seksualinei funkcijai skiriasi, palyginus su barjerinių kontraceptinių metodų vartotojomis.

Darbo mokslinis naujumas ir aktualumas

Klinikinuose tyrimuose analizuojama SKT poveikis moters organizmui, tačiau realaus gyvenimo patirtis skiriasi nuo klinikinių tyrimų. Mūsų atliktas realaus gyvenimo tyrimas parodo laboratorinių, psichologinių ir seksualinių rodikių pokyčius SKT vartojančių moterų grupėje. Atlikome tris skirtingus tyrimus, norėdami nustatyti SKT poveikį moters organizmui. Perspektyvusis atsitiktinės atrankos kontūroliuojamas tyrimas, kurio metu vertinti visi veiksniai, galintys lemti metabolinius, hormoninius, psichologinius, seksualinės funkcijos ypatumus ir jų dinamiką tyrimo metu, nepriklausomai nuo kontracepcijos pobūdžio, padėjo įrodyti, kad SKT yra nepriklausomas veiksnys, susijęs su kai kuriais poslinkiais, bei teikti rekomendacijas. Nustatyti neigiami kraujo krešumo rodiklių poslinkiai SKT vartotojoms patvirtina nebrangių klinikinių tyrimų naudą. Tyrimo metu įvertinome SKT poveikį kiaušidžių tūriui sveikų moterų populiacijoje, kai tuo tarpu didžioji dalis publikuotų tyrimų vertina SKT poveikį esant hiperandrogenizmo išraiškai. Įvertinome literatūroje mažai analizuotą SKT poveikį skydliaukės tūrio pokyčiams ir nustatėme reikšmingą skydliaukės tūrio sumažėjimą hormonines kontracepcijos priemones vartojančių moterų grupėje.

Atlikto darbo svarbiausia dalis – SKT poveikis seksualinei funkcijai. Atlikome kohortinį perspektyinį tyrimą, kuris parodė neigiamą SKT poveikį moterų seksualinei funkcijai. Atlikti du metodologiškai skirtingi randomizuoti tyrimai taip pat patvirtino SKT neigiamą poveikį seksualinei funkcijai. Atsitiktinės atrankos būdu suskirstydami SKT vartojančios moteris į antrosios ir ketvirtosios kartos SKT grupes, nustatėmė, kad antrosios kartos SKT su levonorgestreliu pasižymi teigiamu poveikiu moters seksualinei funkcijai lyginant su ketvirtosios kartos SKT, į kurių sudėtį įeina drospirenonas. Atlikę 3 mėnesių trukmės randomizuotą kontroliuojamą tyrimą, kurio metu lyginome SKT vartojančias moteris su barjerinių kontracepcijos priemonių vartotojomis, nustatėme, kad naujosios kartos SKT neigiamai veikia moterų lytinę funkciją. Didelė tyrimo imtis ir retai aptariama tiriamųjų randomizacija straipsniuose, vertinančiuose SKT poveikį moters seksualinei funkcijai, lyginant su nehormoninių kontracepcijos priemonių vartotojomis, leidžia formuoti statistiškai patikimas ir tikslias išvadas.

Analizuodami genetinių faktorių įtaką moters seksualinei funkcijai, gavome reikšmingas androgenų receptoriaus geno polimorfizmo sąsajas su moters seksualine funkcija. Trumpas – trumpas androgenų receptoriaus geno sekas turinčios moterys nurodė lytinio potraukio ir *Moterų lytinės funkcijos indekso* bendro balo padidėjimą SKT vartojimo metu lyginant su nehormonines kontracepcijos priemones vartojančiomis moterimis.

Tyrimo metu gauti duomenys patvirtina, jog atliktas darbas yra aktualus ir pasižymi išskirtine svarba ir klinikiam, ir moksliniam darbui.

1. DARBO TIKSLAS IR DARBO UŽDAVINIAI

Darbo tikslas

Įvertinti sudėtinių kontraceptinių tablečių įtaką metaboliniams ir androgenų koncentracijos poslinkiams, kraujo krešumo rodikliams, moters nuotaikos svyravimams ir seksualinei funkcijai.

Darbo uždaviniai:

1. Nustatyti sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikį antropometriniams, metaboliniams, kraujo krešumo rodikliams, lytinių hormonų koncentracijai moters organizme ir įvertinti antrosios ir ketvirtosios kartos sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikio skirtumus.
2. Įvertinti sudėtinių kontraceptinių tablečių vartojimo sąsajas su kiaušidžių ir skydliaukės tūrio pokyčiais.
3. Įvertinti sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikį moters nuotaikai, seksualinio gyvenimo kokybei ir nustatyti skirtumus, lyginant antrosios ir ketvirtosios kartos sudėtinių kontraceptinių tablečių vartotojas.
4. Įvertinti hirsutizmo, androgenų koncentracijos, androgenų receptoriaus geno polimorfizmo sąsajas su seksualinės funkcijos pokyčiais tarp moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes, ir palyginti šių pokyčių skirtumus tarp antrosios ir ketvirtosios kartos sudėtinių kontraceptinių tablečių vartotojų.
5. Nustatyti sudėtinių kontraceptinių tablečių vartojimo sąsajas su žmogaus papilomos viruso plitimu.
6. Palyginti seksualinės funkcijos pokyčius moterų, vartojančių ketvirtosios kartos sudėtines kontraceptines tabletes, turinčias drospirenono, su barjerinių kontracepcijos priemonių vartotojomis.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Sudėtinių kontraceptinių tablečių istorija

2.1.1. Senieji metodai

Nuo neatmenamų laikų žmonija susiduria su nepageidaujamo nėštumo ir aborto problema [416]. Duomenų apie kontracepcijos priemonių vartojimą galima rasti net istoriniuose rašytiniuose šaltiniuose [195]. Kontracepcijos metodai yra minimi net Biblijoje: kalbama apie Onaną, kuris „nuliedavo savo sėklą žemėn“. Seniausias piešinys, vaizduojantis vyrą, mūvintį priezervatyvą, rastas viename iš Prancūzijos urvų. Piešinys maždaug 12 000-15 000 metų.1550 m. p. m. e. Egipte, Eber papiruse, aprašyti kontracepcijos metodai ir nėštumo nutraukimo technika. Senovės lotynų mokslininkų Elder P. (23–79 m.) ir Dioscorides (De materia medica, c. 58–64 m.) darbuose kalbama apie nepageidaujamo nėštumo problemas ir priemones jam išvengti. X a., suklestėjus arabų medicinai, buvo siūlomi įvairūs kontraceptiniai metodai, padedantys planuoti šeimą (Al-RaziRhazes 923 ar 924 m., Quintessence of Experience), All ibn Abbas 994 m., The Royal Book; Avicenna 1037 m., Sina) [354]. Kontracepcijos metodus, kuriuos siūlė senovės mokslininkai, galima suskirstyti į tris grupes:

1. Jie atrodė protingi senovės laikais, tačiau šiais laikais nustatytas jų veiksmingumas: makšties apsiprausimas po lytinių santykių (Soranus).

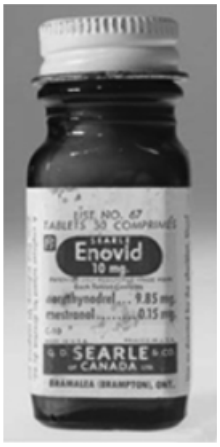
2. Pagrįsti ir galbūt veiksmingi: lytinių santykių metu buvo rekomenduojama makštį išsitrinti medumi, pipirais, alumi, pelių ar dramblių mėšlu. Kalbėta apie pesarus ir įvairias barjerines priemones. Į makštį buvo patariama dėti vilnonį audinį, pamirkytą sumaltų datulių, akacijų ir medaus mišinyje. Akacijos virsta pieno rūgštimi, kuri yra gerai žinoma kaip spermicidas, apsaugantis nuo nėštumo. Fermentuotose akacijos augalo sultyse išmirkytus medvilnės pluošto tamponus naudodavo egiptietės. Konstantinopolio moterys jūros kempines mirkydavo citrinų sultyse ir dėdavo į makštį prieš sueitį. Kaip barjerinę priemonę senovės žmonės naudodavo gyvulių žarnas. Tokius prezervatyvus vartojo egiptiečiai. Seniausi – maždaug XVII a. – prezervatyvai buvo rasti Birmingeme (Anglija). Jie buvo pagaminti iš žuvų ir gyvulių žarnų. Prezervatyvai senovėje buvo dažniau naudojami norint išvengti venerinių ligų plitimo. Taip pat buvo naudojami prezervatyvai iš lininės medžiagos, surišamos juostele. Kazanova propagavo ir dar vieną kontracepcijos būdą – gimdos kaklelio dangtelį, kuris buvo daromas iš perpus perpjautos citrinos su išskaptuotu minkštimu (Ebers Papirusas, Dioscorides ir Soranus).

3. Nepagrįsti, akivaizdžiai neveiksmingi: moters kvėpavimo sulaikymas ar pašokinėjimas 7 kartus po lytinio akto.

Vienas pirmųjų geriamųjų kontraceptikų buvo granato vaisius. Moterys valgydavo jo sėklas. Vaisius ir augalus, kaip saugojimosi priemonę, vartojo daugelis Afrikos, Azijos ir Amerikos moterų. Indijoje ir Šri Lankoje nenorinčios pastoti moterys valgydavo papają. Vėliau buvo nustatyta, kad enzimas, papainas, esantis vaisiuose, sąveikauja su hormonu progestinu, kuris ir apsaugo nuo nėštumo [333].

2.1.2. Šiuolaikinės kontraceptinės tabletės

Hormoninių kontraceptikų istorija prasidėjo 1927 m., kai austrų mokslininkas Haberlandt L., bendradarbiaudamas su Vengrijos farmacijos kompanija *„Gedeon Richter Ltd.“*, iš natūralaus geltonkūnio audinio ekstrakto pagamino pirmąjį geriamąjį progestino kontraceptiką *Infecundin.* 1937 m. buvo susintetintas etinilestradiolis, kurio 95 proc. turi visos šiandien vartojamos kontraceptinės tabletės. Anksčiau estrogenas, vartojamas hormoninei kontracepcijai, buvo gaminamas iš natūralių produktų – gyvulių kiaušidžių ar nėščių kumelių šlapimo [151]. Pirmosios kontraceptinės tabletės sukėlė socialinę revoliuciją. Jos suteikė moteriai naują socialinį statusą. 1956 m. Puerto Rike atliktas pirmasis preparato *Enovid* klinikinis tyrimas, vartojant jį hormoninei kontracepcijai [422]. 1957 m. 10 mg *Enovid*, sudaryto iš 9,85 mg noretinodrelio (progestino) ir 150 µg mestranolio (estrogeno), buvo patvirtintas JAV vaistų ir maisto administracijos (angl. *Food and Drug Administration, FDA*) kaip vaistas menstruacinio ciklo sutrikimams gydyti (2.1.2.1 pav.) [286].



2.1.2.1 pav. *Pirmosios sudėtinės kontraceptinės Enovid, 1957 m.*

Sparčiai plinant *Enovid* vartojimui JAV ir Didžiojoje Britanijoje, prasidėjo hormoninės kontracepcijos era [105]. Kontraceptikų sudėtis per pastaruosius dešimtmečius labai pakito. 1980 m. rinkoje pasirodė mažų dozių sudėtinės kontraceptinės tabletės, kurių sudėtyje estrogeno – etinilestradiolio (EE) dozė sumažėjo nuo 0,150 mg iki 0,050 mg, dar vėliau – iki 0,035–0,010 mg [432].

2.1.3. Sudėtinių kontraceptinių tablečių suskirstymas į kartas

SKT yra skirstomos į kartas, kurios parodo laikotarpį, kada šie preparatai buvo sukurti ir pradėti vartoti [124]. SKT klasifikacija yra pateikiama 2.1.3.1 lentelėje.

2.1.3.1 lentelė. *SKT skirstymas į kartas, atsižvelgiant į progestiną (Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Statement Venous Thromboembolism and Hormonal Contraception, 2014 m.)*

SKT kartos	Progestinas
Pirmoji karta	Noretisteronas, noretisterono acetatas, etinodiolio diacetatas
Antroji karta	Levonorgestrelis, ciproterono acetatas
Trečioji karta	Desogestrelis, gestodenas ir norgestimatas
Ketvirtoji karta	Drospirenonas, dienogestas, chlormadinono acetatas, nomegestrolis

Šiuo metu išskiriamos keturios kartos:

Pirmoji karta – hormoninės kontraceptinės tabletės, sukurtos 1960 m. Į jų sudėtį įeina didelis kiekis estrogenų, tačiau nėra progestino arba yra nedidelis kiekis noretisterono. Noretisteronas priklauso estranų klasei. Jai iš dabartinių kontraceptikų priklauso noretisteronas, noretisterono acetatas ir etinodiolio diacetatas. Šiuo metu pirmosios kartos hormoniniai kontracepcijos preparatai Lietuvoje nebevartojami.

Antrosios kartos hormoninės kontraceptinės tabletės buvo pristatytos šiek tiek vėliau – 1970 m. Jos pradėtos kurti po to, kai nustatyta, kad didelis kiekis estrogenų gali sukelti sunkias nepageidaujamas reakcijas – tromboembolijas ir hipertenziją, dėl krešėjimo faktorių ir kepenų baltymų stimuliacijos. Tai lėmė etinilestradiolio (EE) dozės mažinimą ir naujų kontracepcijos preparatų, turinčių kitokią sudėtį, kūrimą. Taigi, antrosios kartos preparatai sudėtyje turi mažesnį kiekį estrogenų (50, 30 arba 20 μg) ir skirtingus kiekius progestinų, dažniausiai levonorgestrelio (LNG) (nuo 250 iki 100 μg), norgestimato (NGM) arba norgestrelio. Pirmosios ir antrosios kartos preparatai turi stiprų androgeninį ir anabolinį poveikį ir sukelia didelius metabolinius pokyčius. Šalutiniai reiškiniai: kraujospūdžio padidėjimas, veido, nugaros ir sėdmenų bėrimas, depresija, cholestazinė gelta, lipidų apykaitos sutrikimai (padidėja mažo tankio lipidų koncentracija), oda ir plaukai labiau riebaluojasi [131].

Nuo 1990 m. pasirodė nauji kontracepcijos preparatai, kurie priskiriami trečiajai ir ketvirtajai kartai. Trečiosios kartos preparatai, priklausantys gonanų klasei, turi progestinų, sukeliančių minimalų androgeninį poveikį, t. y. gestodenas (GSD), desogestrelis (DSG), NGM ir estrogenas – etinilestradiolis (EE) (20 arba 30 μg) [121].

Ketvirtajai, naujausiai kartai, priklauso preparatai, kurių sudėtyje yra EE ir progestino – drospirenono (DRSP) arba dienogesto (DNG). DNG dar yra vadinamas hibridiniu progestinu. Jis pasižymi antiandrogeniniu poveikiu (mažina aknę ir hirsutizmą), stipriu progestininiu poveikiu, labai stipriu slopinamuoju poveikiu endometriumui. Šis progestinas, kaip ir trečiosios kartos SKT, neturi didesnės įtakos kūno svoriui. Kitas naujas progestinas, DRSP, pasižymi ne tik progestininiu, bet ir antimineralkortikoidiniu bei antiandrogeniniu aktyvumu. EE, kaip ir endogeniniai estrogenai, stimuliuoja renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą ir sukelia skysčių kaupimąsi moters organizme. Skysčių susilaikymas organizme gali skatinti kūno svorio didėjimą, sukelti edemas, krūtų pabrinkimus ir skausmus (tai viena iš priežasčių, kodėl moterys nutraukia kontraceptikų vartojimą) ir gali būti viena iš sudedamųjų ikimenstruacinio sindromo, hipertoninių būklių patogenezinių grandžių. DRSP antimineralkortikoidinis poveikis pasireiškia tuo, kad jis turi silpną diurezinį poveikį ir skatina skysčių pertekliaus pašalinimą iš organizmo [96].

2.2. Sudėtinių kontraceptinių tablečių veikimo mechanizmas

Pagrindinis hormoninės kontracepcijos veikimo mechanizmas – ovuliacijos slopinimas. Progestinas slopina liuteinizuojančio hormono (LH) ir folikulus skatinančio hormono (FSH) sekreciją, stabdomas folikulų formavimasis kiaušidėje, nevyksta ovuliacija, nesusiformuoja geltonkūnis. Tada sumažėja estradiolio sekrecija ir nėra progesterono. LH ir FSH slopinimas stabdo ir gonadotropinus atpalaiduojančio hormono (GnRH) sekreciją pogumburyje [36].

Progestinas tirština gimdos kaklelio gleives ir neleidžia prasiskverbti spermatozoidams. Jis blokuoja androgenų receptorius organuose taikiniuose, užimdamas androgenų vietą, bet jų nestimuliuodamas. Progestinai turi poveikį 5 alfa reduktazės aktyvumui odoje, todėl sumažėja dihidrotestosterono (DHT) sintezė. DHT turi daug didesnį gimingumą androgenų receptoriams, nei testosteronas (T), todėl DHT biologinis poveikis stipresnis [89].

SKT, slopindamos LH išskyrimą, sumažina kiaušidžių gaminamo testosterono (T) kiekį. Estrogenas yra metabolizuojamas kepenyse. Jis didina

lytinius hormonus jungiančio baltymo (LHSB) sintezę. Juo didesnis LHSB kiekis, juo mažiau laisvo, biologiškai aktyvaus T [339].

Visos SKT skiriasi tarpusavyje progestinais, tačiau jų poveikis LHSB vienodas: jie visi didina LHSB kiekį kraujyje, tuo pačiu mažina androgenų koncentraciją: T ir laisvojo testosterono (LT). Tačiau antiandrogeninį progestiną turinčios tabletės labiau didina LHSB kiekį [76].

2.3. Sudėtinių kontraceptinių tablečių vartojimo sąsajos su antropometriniais rodikliais

2.3.1. Arterinis kraujo spaudimas, širdies susitraukimų dažnis, kūno masės indeksas, liemens ir klubų apimtis

Nuo 1960 m., kai atsirado pirmosios SKT, jų vartojimas siejamas su padėjusia širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizika [355]. Didelių dozių SKT (EE ≥0,05 mg) padidina miokardo infarkto ir insulto riziką nuo 2 iki 2,5 karto [482]. Remiantis atliktų tyrimų duomenimis, ilgalaikis SKT vartojimas neigiamai veikia arterinį kraujo spaudimą (AKS) [322], todėl arterine hipertenzija (AH) sergančioms moterims SKT vartojimas yra kontraindikuotinas [318]. Tikslus SKT veikimo mechanizmas, padidinantis širdies ir kraujagyslių sistemos ligų išsivystymo riziką, yra neaiškus [131]. Žinoma tai, kad jis yra daugiaveiksmis ir kompleksinis [401]. Keliama hipotezė, kad SKT sudėtyje esantys estrogenai padidina kūno masės indeksą (KMI) ir AKS, aktyvindami renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą [116]. Tada, susilaikius skysčiams ir natriui, padidėja plazmos tūris, didinantis AKS ir KMI [116]. Didžioji dalis progestinų, esančių SKT, negali veikti antagonistiškai [116]. GSD pasižymi antimineralkortikoidinėmis savybėmis, tačiau veiksminga tik didelė GSD dozė, t. y. viršijanti SKT esančias GSD dozes [330]. Literatūra kreipia ypatingą dėmesį ketvirtosios kartos SKT su DRSP, spironolaktono derivatu, pasižyminčiu 8 kartus didesnėmis antiminerkortikoidinėmis ir antiandrogeninėmis savybėmis nei spironolaktonas [107]. SKT su DRSP vartojimas teigiamai veikia širdies ir kraujagyslių sistemą, nes DRSP, kaip endogeninis progesteronas, mažina neigiamą estrogeno poveikį kraujagyslėms ir stabdo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos aktyvinimą [10, 145]. Be to, DRSP antiuždegiminis poveikis apsaugo širdies ir kraujagyslių sistemą nuo nepageidaujamų reiškinių [311]. Kita vertus, dalis lyginamųjų tyrimų rodo, kad DRSP ženkliai padidina tromboembilinių komplikacijų riziką, o kiti tyrimai neranda skirtumų tarp DRSP ir kitų progestinų, įeinančių į SKT sudėtį [418, 485].

2014 m. publikuotas perspektyvinis kontroliuojamas tyrimas (n=69), vertinantis EE 0,02 mg/3 mg DRSP poveikį antropometriniams rodikliams. Vartojant 6 mėnesius SKT su DRSP (EE 0,02 mg/3 mg DRSP) reikšmingai nesikeitė AKS, ŠSD, KMI, liemens ir klubų (L/K) apimtis lyginant su kontroline grupe, t. y. moterimis, vartojančiomis nehormonines kontracepcijos priemones (2.3.1.1 lentelė) [324].

2.3.1.1 lentelė. *Arterinis kraujo spaudimas, širdies susitraukimų dažnis, kūno masės indeksas, liemens ir klubų apimtis kontrolinėje bei tiriamoje grupėse I (tyrimo pradžioje) – II (praėjus 6 mėnesiams) vizitų metu (MG Nisenbaum, NR de Mel, GCR Giribela ir kiti, 2014 m.)*

Rodiklis	Grupė	I vizitas V±SN	p reikšmė*	II vizitas V±SN	p reikšmė*
KMI (kg/m^2)	Kontrolinė grupė	24,78±0,59	>0,05	25,14±0,59	>0,05
	Tiriamoji grupė	25,32±0,62		25,30±0,66	
Liemens apimtis (cm)	Kontrolinė grupė	85,00±1,58	>0,05	85,92±1,89	>0,05
	Tiriamoji grupė	85,29±2,59		84,84±2,79	
SKS (mm HG)	Kontrolinė grupė	115,5±2,00	>0,05	117,13±2,3	>0,05
	Tiriamoji grupė	112,5±2,01		111,6±1,79	
DKS (mm HG)	Kontrolinė grupė	67,12±1,53	>0,05	67,47±1,57	>0,05
	Tiriamoji grupė	66,49±1,23		65,01±1,04	
ŠSD (k./min.)	Kontrolinė grupė	71,83±1,07	>0,05	71,25±1,32	>0,05
	Tiriamoji grupė	74,31±1,86		74,24±1,67	

*p reikšmė skaičiuota remiantis neparametriniu Mann-Whitney testu dviems nepriklausomoms imtims.

2013 m. Italijoje atlikto tyrimo metu, vertinančio SKT, savo sudėtyje turinčių DRSP (EE 0,03 mg/3 mg DRSP), vartojimo sąsajas su AKS ir ŠŠD, nustatytas neigiamas SKT poveikis ŠSD. Vartojant SKT su DRSP 6 mėnesius ŠŠD reikšmingai padidėjo, lyginant su tyrimo pradžia, t. y. prieš paskiriant SKT (V 81,3±SN 9,7 vs V 85,2±SN 9,6; pokytis (Δ) I–II vizitų metu 3,9±5,6; p=0,02). SKT, savo sudėtyje turinčių DRSP, vartojimas reikšmingai nepaveikė AKS: sistolinio kraujo spaudimo (SKS) ir diastolinio kraujo spaudimo (DKS) [55]. 2011 m. Afginaste atliktas skerspjūvio tyrimas atskleidė reikšmingą SKT vartojimo įtaką antropometriniams rodikliams. SKT vartojimas 6 mėnesius didino KMI, SKS ir DKS lyginant duomenis su hormoninių priemonių nevartojančiomis moterimis (2.3.1.2 lentelė) [304].

2.3.1.2 lentelė. *Arterinis kraujo spaudimas ir kūno masės indeksas kontrolinėje ir tiriamoje grupėse II vizito metu (praėjus 6 mėnesiams) (NS Mohammad, R Nazli, MA Khan ir kiti, 2013 m.)*

Rodiklis	**Kontrolinė grupė V±SN**	**Tiriamoji grupė V±SN**	**p reikšmė***
KMI (kg/m^2)	24,79±0,34	27,52±0,37	0,0004
SKS (mm HG)	122,69±1,35	133,30±1,71	0,0007
DKS (mm HG)	80,79±0,89	84,85±1,16	0,009

*p reikšmė skaičiuota remiantis neparametriniu Mann-Whitney testu dviems nepriklausomoms imtims.

2007 m. Lello ir bendrautoriai įrodė, kad SKT su EE 0,02 mg/ LNG 1 mg vartojimas neturi poveikio KMI [264]. Panašius duomenis gavo ir Melo su bendaautoriais, atlikę atvirą perspektyinį tyrimą ir patvirtinadami, jog SKT su EE 0,02 mg/GSD 0,75 mg neturi įtakos kūno svoriui [297]. Remiantis 43 tyrimų meta analizės duomenimis, 3 placebo – kontroliuojamų randomizuotų tyrimų ir 40 lyginamųjų tyrimų apžvalga nebuvo nustyta, kad SKT vartojimas turi įtakos kūno svorio pokyčiams [135].

Nepaisant literatūroje skelbiamų abejotinų duomenų apie SKT poveikį KMI, svorio prieaugis yra iš viena iš dažniausiai pasitaikančių priežasčių, priverčiančių moteris nutraukti SKT vartojimą [356, 378].

2.4. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis metaboliniams rodikliams

Duomenų apie SKT poveikį glikemijai, jautrumui insulinui, lipidams labai trūksta. Šiuolaikinė kontracepcija pirmenybę teikia mažų estrogenų dozių preparatams, skirtingoms jų vartojimo ir patekimo formoms bei skirtingiems į jų sudėtį įeinantiems progestinams (trečiosios ir ketvirtosios kartos), todėl jų poveikis metaboliniams pokyčiams skiriasi nuo senosios kartos kontracepcijos preparatų. Labai mažai lyginamųjų studijų, kurios tiria SKT poveikį lipidų, angliavandenių, jautrumo insulinui rodikliams. 2.4.1 lentelėje pateikiama 1990–2014 m. perspektyvinių tyrimų, vertinančių SKT poveikį metaboliniams rodikliams, literatūros apžvalga [68].

SKT esantys estrogenai lemia plazmos trigliceridų, didelio tankio lipoproteinų (DTL), ypač DTL-2 porūšio, didėjimą. Didesnių dozių SKT linkusios sukelti ryškesnius lipidų metabolizmo pokyčius nei mažesnės šių preparatų dozės [251]. SKT su trečiosios ir ketvirtosios kartos progestinais mažiau veikia angliavandenių metabolizmą lyginant su antrosios kartos SKT, savo sudėtyje turinčiomis LNG (2.4.1 lentelė). Antrosios kartos SKT su LNG pasižymi androgeniniu poveikiu ir sukelia lipidų metabolizmo pokyčius, lemiančius aterosklerozę [252]. Oelkers su bendraautoriais nustatė,

2.4.1 lentelė. *Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis metabolinaims rodikliams (LN Chabbert-Buffet, C Jamin, S Lello ir kiti, 2015 m.)*

Tyrimas	Lipidų metabolizmas			Angliavandenių metablozimas	
	DTL	MTL	Trigliceridai	Insulinas	Glikemija
Oelers, 1995					
EE 0,15 mg; 0,02 mg; 0,03 mg/ DRSP 3 mg (n=20)	↑	SN	↑	Netirta	SN
EE 0,03 mg/LNG 0,15 mg (n=20)	↓	SN	↑	Netirta	SN
Klipping ir Marr, 2005					
EE 0,02 mg/DRSP 3 mg (n=29)	↑	↓	↑	Netirta	Netirta
EE 0,02 mg/DSG 0,15 mg (n=30)	↑	↓	↑	Netirta	Netirta
Junge, 2011					
E_2V 1 mg, 2 mg, 3 mg/DNG 2 mg, 3 mg, placebo (n=30)	SN	SN	SN	SN	SN
EE 0,03 mg, 0,04 mg/LNG 0,05 mg, 0,075 mg, 0,125 mg (n=28)	SN	SN	SN	SN	SN
Agren, 2011					
Estradiolis 1,5 mg/ Nomegestrolio acetatas 2,5 mg (n=60)	SN	SN	SN	SN	SN
EE 0,03 mg/LNG 0,15 mg (n=58)	↓	↑	↑	↑	SN

SN – statistiškai nereikšminga.

jog SKT, turintys DRSP, labiau linkę padidinti DTL cholesterolio ir triglicerido (TG) koncentraciją kraujyje nei SKT, turintys LNG [329]. Be to, DRSP, pasižymintis antimineralkortikoidinėmis ir antiandrogeninėmis savybėmis, mažiau įtakoja moterų svorio ir AKS pokyčius [138, 365] bei mažina aterogeniškumo koeficientą (AK) lyginant su antrosios ir trečiosios kartos progestinais [329, 365]. Lyginamieji tyrimai su SKT ir kontraceptiniu makšties žiedu parodė, jog hormoninų preparatų įtaka angliavandenių metabolizmui priklauso nuo jų patekimo būdo į organizmą – SKT sumažina jautrumą insulinui, tuo tarpu kontraceptinis makšties žiedas tam įtakos neturi [54, 441]. Lyginant trečiosios kartos SKT su DSG ir ketvirtosios kartos SKT su DRSP, nustatyta, jog SKT su DRSP labiau padidina DTL koncentraciją (16 proc. vs 11 proc.) ir labiau sumažina mažo tankio lipoproteinų (MTL) koncentraciją (8 proc. vs 10 proc.) lyginant su trečiosios kartos SKT, tačiau šie duomenys statistiškai nereikšmingi, $p>0,05$. Šis skirtumas aiškinamas tuo, jog DRSP pasižymi mažesniu androgeniniu poveikiu už DSG [238]. Naujosios kartos SKT su DNG ir natūraliu estrogenu – estradiolio valeriatu (E_2V), neturi įtakos DTL, MTL ir trigliceridų (TG) koncentracijos pokyčiams [221].

2.4.1. Progestino, esančio sudėtinėse kontraceptinėse tabletėse, poveikis metaboliniams rodikliams

Progestinas turi įtakos angliavandenių metabolizmui, skatindamas insulino sekreciją [476]. Vertinant SKT su DRSP ir SKT su LNG [241], bei SKT su DNG ir SKT su LNG [221], poveikį glikemijos koncentracijos pokyčiams praėjus 6 mėnesiams nuo SKT vartojimo pradžios, reikšmingų skirtumų nerandama (2.4.1.1 lentelė). Senosios kartos SKT su LNG padidina insulino sekreciją nuo 60 iki 90 proc., tačiau neveikia skilimo pusperiodžio, kai tuo tarpu SKT su DNG padidina insulino skilimo pusperiodį 28 proc., tačiau neturi įtakos insulino sekrecijai [148].

2.4.1.1 lentelė. *Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis lipidų ir angliavandenių metabolizmui (IF Godsland, C Walton, C Felton, 2009 m.)*

Rodiklis	EE/DRSP	E_2V/DNG	EE/LNG
Lipidų metabolizmo markeriai			
DTL (ar bendrasis cholesterolis)	↑	SN	↓
MTL	SN	SN	↑
Trigliceridai	↑	SN	↑
Angliavandenių metabolizmo markeriai			
Insulinas	SN	SN	↑
Glikemija	SN	SN	SN

SN – statistiškai nereikšminga.

2.4.2. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis HOMA indeksui

Teigiama, kad HOMA indeksas parodo kaip lytiniai hormai veikia angliavandenių metabolizmą [273], tačiau ši hipotėzė išlieka diskutuotina, kadangi tyrimų duomenys kontroversiški [53].

Leo ir bendraautoriai 2013 m. atiktame tyrime nenustatė SKT su E_2V/DNG poveikio HOMA indeksui [265]. Grandi ir Piacenti 2014 m. publikavo Italijoje atlikto perspektyvinio monocentrinio tyrimo rezultatus, kurio metu buvo vertinama dviejų skirtingų SKT preparatų poveikis glikemijai, insulinui ir HOMA indeksui. Moterys 3 menstruacinius ciklus vartojo E_2V/DNG arba EE/Chlormadenono acetatą (CMA), SKT poveikis metaboliniams rodikliams vertintas atskirai grupėse tyrimo pradžioje ir pabaigoje. E_2V/DNG grupėje reikšmingų metabolinių rodiklių pokyčių nenustayta. EE/CMA grupėje II vizito metu nustatyta reikšmingai didesnė insulino koncentracija (p=0,002) ir HOMA indeksas (p=0,003) lyginant su I vizitu (2.4.2.1 lentelė) [159].

2.4.2.1 lentelė. *Glikemija, insulinas, HOMA indeksas sudėtinių kontraceptinių tablečių su estradiolio valeriatu ir sudėtinių kontraceptinių tablečių su chlormadinino acetatu grupėse, tyrimo pradžioje (I vizitas)bei praėjus 3 mėnesiams (II vizitas) (G Grandi, I Piacenti, A Volpe ir kiti, 2014 m.)*

Rodiklis	E_2V/DNG, n=16		p reikšmė	EE/CMA, n=16		p reikšmė
	I vizitas V±SN	II vizitas V±SN		I vizitas V±SN	II vizitas V±SN	
Glikemija, mmol/L	4,92±0,49	4,94±0,41	0,7	4,83±0,59	4,83±0,47	0,9
Insulinas, mmol/L	34,68±17,40	41,40±19,68	0,7	41,40±22,59	62,56±25,88	0,002
HOMA	1,13±0,69	1,18±0,69	0,6	1,33±0,87	1,95±0,88	0,003

2015 m. Giribela su bendraautoriais, atlikę atvejo – kontrolės tyrimą, nustatė reikšmingą SKT su DRSP poveikį HOMA indeksui. Tiriamąją grupę sudarė (n=32) moterys, vartojančios SKT su EE 0,02 mg/DRSP 3 mg, kontrolinę grupę (n=42) – moterys, vartojančios nehormonines kontracepcijos priemones. Nustatyta, kad praėjus 6 mėnesiams nuo tyrimo pradžios, HOMA indeksas buvo reikšmingai didesnis DRSP grupėje, lyginant su tyrimo pradža (V 1,9±SN 0,1 vs V 2,4±0,2; p=0,02) [144]. Retrospektyvinis mažų imčių (n=16) tyrimas, vertinantis SKT su EE 0,035 mg/CPA 2 mg poveikį metaboliniams rodikliams, nustatė reikšmingą HOMA idekso sumažėjimą, lyginant HOMA indeksą prieš pradedant SKT vartojimą ir praėjus 6 mėnesiams (V 5,88±0,78 vs 4,44±0,89; p<0,005) [201].

Tyrimai rodo, kad SKT esantis estrogenas ir progestinas sukelia lipidų bei angliavandenių apykaitos pokyčius, [403] tačiau trūksta didelių imčių perspektyvinių kontroliuojmų tyrimų, formuluojančių statistiškai patikimas išvadas apie ilgalaikio hormoninių preparatų vartojimo poveikį metaboliniams rodikliams moters organizme [295].

2.5. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis kraujo krešumo rodikliams

Naujausioje mokslinėje literatūroje ypač plačiai nagrinėjama hormoninės kontracepcijos ir trombembolijos sąveika. Apie SKT ryšį su tromboze pirmąkart mokslinėje spaudoje paskelbta 1961 m. ir SKT įtaka hemostazei tapo tyrinėjimų objektu. Po atliktų tyrimų 1995 m. nustatyta, jog vidutiniškai trys iš 10000 SKT vartojančios moterys turi didesnę giliųjų venų trombozės (GVT) riziką [1, 246, 490, 232, 380, 452]. GVT (kojų ir/ar dubens) nulemia 4,7 proc. mirtinų ir iki 50 proc. lengvesnių plaučių arterijos tromboembolijos (PATE) atvejų. Multicentriniai stebėjimai parodė, kad išeminio insulto rizika, vartojant SKT, gali padidėti maždaug 2 kartus, o

hemoraginio – 1,5 karto. Trombozinio, išeminio insulto rizika susijusi su estradiolio doze, o hemoraginio insulto rizika didesnė tarp vyresnių SKT vartotojų. SKT vartojimas 2 kartus padidina miokardo infarkto riziką [1, 185, 214, 232, 380, 452, 468].

2.5.1. Sudėtinės kontraceptinės tabletės ir hiperkoaguliacija

Hemostazės sistema – tai krešumo ir fibrinolizės hemodinaminė pusiausvyra. Ji priklauso nuo veiksnių, esančių plazmoje, kraujagyslių sienelėse, trombocituose, kurie skatina arba slopina tiek krešumą, tiek fibrinolizę [288]. Krešumą aktyvina VII faktorius, fibrinogenas, o antitrombinas III (AT III), baltymai C (PC) ir S (PS) krešumą slopina. Fibrinolizę aktyvina plazminogenas, audinių plazminogeno aktyvatorius, fibrino skilimo produktai, o antifibrinolitiniu poveikiu pasižymi plazminogeno aktyvatoriaus inhibitorius. Krešumo aktyvinimas gali pažeisti hemostazės pusiausvyrą ir didinti trombozės riziką [1, 3, 185, 452, 468].

Vartojant SKT, kinta daugelio krešumo bei fibrinolizės sistemų komponentų koncentracija plazmoje (2.5.1.1 lentelė), todėl krešumas didėja: plazmoje gausėja fibrinogeno, didėja aktyvių VII ir X krešumo faktorių, gali mažėti AT III, t. y. krešumo inhibitoriaus aktyvumas. Ši hiperkoaguliacinė būklė dažniausiai skatina kompensacinį fibrinolitinį aktyvumą išlaikant hemostazės pusiausvyrą, kuri, vartojant SKT, gali sutrikti. Išskirtinis kai kurių krešėjimo faktorių (pvz., VII faktoriaus ir fibrinogeno) padidėjimas siejamas ir su didesne išeminės širdies ligos, GVT, PATE rizika [1, 3, 232, 246, 452].

2.5.1.1 lentelė. *Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis kraujo krešumo rodikliams (G Tans, J Curvers,S Middeldorp ir kiti, 2008 m.)*

Rodiklis	Kraujo krešumo rodiklių pokytis tarp SKT vartotojų
Prokrešuminiai faktoriai	
Fibrinogenas, V, VII, VIII, IX, X, XII, XI	↑
XI	= ar ↑
Von Willebrando faktorius	=
Antikrešuminiai baltymai	
Antitrombinas	↓
Proteinas C	= ar ↑
Proteinas S	↓
Atsparumas APC	↑
Trombino formavimo markeriai	
F1+2, TAT, fibrinopeptidas A, D-dimerai	↑
Fibrinolitiniai faktoriai	
TAFI, PAI-1, PAI-2, t-PA	↑

Vėliau paaiškėjo, kad SKT esantys estrogenai didina fibrinogeno, VII, VIII, X krešumo faktorių ir plazminogeno kiekį bei skatina aktyvuoto baltymo C atsparumą. Su estrogenų vartojimu taip pat siejamas AT III, PS ir plazminogeno aktyvatoriaus inhibitoriaus kiekio sumažėjimas. Dėl to buvo sumažinta EE dozė ir tromboembolijų sąlygotas sergamumas bei mirštamumas žymiai sumažėjo [1, 246, 380]. Kiti šaltiniai teigia, kad antrosios ir trečiosios kartos SKT sudėtyje EE kiekis yra labai panašus, todėl tikėtina, kad progestinai taip pat gali turėti reikšmės trombozės atsiradimui [77, 232, 300, 428].

Atlikus epidemiologinių studijų analizę, nustatyta, kad tarp nevartojančių SKT moterų GVT įvyksta 3,8 iš 10 000, tarp vartojančiųjų antrosios kartos SKT – 16/10 000, o tarp vartojančiųjų trečiosios kartos SKT – 29/10 000 moterų, todėl labiau tikėtina, kad būtent progestino komponentas galėtų keisti hemostazės parametrus [1, 246]. Middeldrop ir jo kolegų atliktų studijų duomenimis, kad trečiosios kartos SKT, kurių sudėtyje yra DSG, labai padidina II ir VII krešumo faktorių kiekį [1, 300]. Vartojant antrosios kartos kontraceptikus, nustatytas žymiai mažesnis V krešumo faktoriaus kiekis nei vartojant trečiosios kartos SKT [1, 246]. Tans bei jo tyrėjų grupė pranešė, jog, atlikus dvigubai aklas randomizuotas studijas, nustatytas ryškus PS kiekio sumažėjimas, vartojant antrosiosiosios kartos kontraceptikus, lyginant su trečiosios kartos SKT [1, 428]. Visgi žinant, kad, didėjant krešumo aktyvumui, turėtų didėti ir fibrinolitinis aktyvumas, hemostazę išlaikant pusiausvyroje, teigiama, jog visiškai sveikai moteriai mažos dozės trečiosios kartos SKT su naujausiais progestinais neturėtų pažeisti hemostazės pusiausvyros [1, 246].

2.5.2. Rizkos veiksniai, padidinatys tromboembolinių komplikacijų išsivystimo riziką, tarp moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tablete**s**

GVT išsivystymui didelės įtakos turi SKT vartojimo trukmė [450, 418]. 2.5.2.1 lentelėje rezultatai demonstruoja, jog didžiausia GVT išsivystimo rizika yra pirmieji 3 SKT vartojimo mėnesiai, nepriklausomai nuo progestino [268]. Manoma, kad amžius, nutukimas, imobilizacija, chirurginė intervencija, inkstų ligos, hipertiroidizmas, antifosfolipidinis sindromas, mieloproliferaciniai sutrikimai [39] didina GVT riziką tarp SKT vartotojų.

2.5.2.2 lentelėje pateikti duomenys rodo, kad vartojant SKT su amžiumi GVT komplikacijų rizika didėja proporcingai. 35–39 m. amžiaus moterims ši rizika padidėja iki 4,01 karto (95 proc. PI 3,31–4,87) [268].

2.5.2.1 lentelė. *Sudėtinių kontraceptinių tabletčių vartojimo trukmės įtaka giliųjų venų tromboembolinių komplikacijų išsivystymui (A Bergendal, I Persson, J Odeberg ir kiti, 2014 m.)*

Progestinas	**SKT vartojimo trukmė**		
	<3 mėn. RR (95 proc. PI)	**3–12 mėn. RR (95 proc. PI)**	**>1–4 metai RR (95 proc. PI)**
Levonorgestrelis	4,07 (2,70–6,15)	2,54 (1,80–3,59)	2,12 (1,61–2,80)
Norgestimatas	3,81 (2,60–5,58)	2,98 (2,22–4,00)	2,47 (1,91–3,20)
Desogestrelis	4,59 (3,01–7,00)	4,20 (3,11–5,67)	3,77 (2,95–4,81)
Gestodenas	4,83 (3,85–6,05)	4,65 (3,96–5,45)	4,12 (3,61–4,70)
Drospirenonas	4,70 (3,45–6,40)	5,95 (4,88–7,24)	3,38 (3,38–4,24)
Ciproterono acetatas	4,23 (2,50–7,17)	4,21 (2,95–6,01)	4,90 (3,70–6,49)

p<0,05; RR – reliatyvi rizika; PI – pasikliautinumo intervalas.

2.5.2.2 lentelė. *Amžiaus įtaka giliųjų venų tromboembolinių komplikacijų išsivystymui tarp moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes (O Lidegaard, 2001 m.)*

Amžius (metais)	**SKT nevartojančios moterys**		**SKT vartojančios moterys**		**RR (95 proc. PI)**	**p reikš-mė**
	Stebėtų moterų skaičius per metus (n)	**GVT atvejų skaičius per metus 10 000 moterų**	**Stebėtų moterų skaičius per metus (n)**	**GVT atvejų skaičius per metus 10 000 moterų**		
15–19	670766	0,7	571333	4,2	1 (REF)	–
20–24	346614	2,1	713623	4,8	1,32 (1,13–1,54)	<0,001
25–29	463810	2,9	549862	6,8	1,99 (1,66–2,38)	<0,001
30–34	667937	3,2	430272	8,7	2,91 (2,40–3,55)	<0,001
35–39	861442	3,5	369859	12,1	4,01 (3,31–4,87)	<0,001
40–44	965951	4,8	261464	15,2	5,29 (4,36–6,41)	<0,001
45–49	984209	5,8	153147	20,8	6,58 (5,43–7,99)	<0,001

PI – pasikliautinumo intervalas.

2.5.2.3 lentelėje duomenys rodo, kad GVT rizika ženkliai pradeda didėti, esant KMI ≥25 kg/m^2 [184].

2.5.2.3 lentelė. *Amžiaus įtaka giliųjų venų tromboembolinių komplikacijų išsivystymui tarp moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes (K Heinemann, LAJ Heinemann, 2011 m.)*

KMI (kg/m^2)	GVT atvejų skaičius per metus (n)	p reikšmė
<20,0	5,8	<0,05
20,0–24,9	7,8	<0,05
25,0–29,9	16,8	<0,05
30,0–34,9	22,0	<0,05
≥35	36,0	<0,05

Geriamieji SKT preparatai neturėtų būti skiriami moterims, sergančioms širdies nepakankamumu ar turinčioms padidėjusią riziką susirgti širdies ir kraujagyslių ligomis. Nustatyta, kad SKT gali sukelti AKS padidėjimą, todėl prieš skiriant šiuos preparatus, turi būti atlikti privalomi tyrimai ir išmatuotas AKS. Nerekomenduojama vartoti SKT, jei sergama dislipidemija [79].

Moterys, vartojančios geriamuosius SKT preparatus, ypač rūkančios, turėtų būti stebimos dėl padidėjusios rizikos susirgti venų tromboembolija ir miokardo infarktu. Vartojant šiuos preparatus gali pasitaikyti aritmijų. Manoma, kad estrogenai ilgina QT intervalą, tačiau progestinai trumpina šį intervalą, išskyrus ketvirtosiosios kartos SKT. Taigi, pacientėms, kurios jau priklauso padidintai rizikos grupei dėl prieširdžių ir skilvelių aritmijų išsivystymo, ši rizika gali dar labiau padidėti vartojant SKT [70, 394, 396].

2.5.3. Tyrimai, vertinantys sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikį kraujo krešumo rodikliams

Viena iš svarbiausių geriamųjų hormoninių kontraceptikų nepageidaujamų reakcijų yra tromboembolijos. Tromboembolijų atvejų nustatyta iškart po SKT preparatų atsiradimo [219], todėl netrukus buvo pradėti vykdyti tyrimai ir nustatyta, kad šie preparatai padidina tromboembolijų atsiradimo riziką.

2007 m. Dinger atliko perspektyvinį kohortinį multicentrinį *„EURAS“* tyrimą, kuriame dalyvavo septynios Europos šalys (n>58 000 moterų). Remiantis šio tyrimo duomenimis, nustatytos SKT vartojimo sąsajos su daugiau kaip 5000 sunkių komplikacijų. 100 000-iui moterų GVT komplikacijų dažnis tarp hormoninės kontracepcijos nevartojančių moterų buvo 30–44. Moterų, vartojančių SKT su 20–40 μg EE, GVT dažnis sudarė 55–99. Moterų, vartojančių progestinines tabletes (PT) su 30 μg LNG, GVT dažnis buvo – 18, o moterų, vartojančių PT su 75 μg DSG – 33 [100]. *„LASS“* tyrimo duomenys, kurio metu toliau stebėtos (iki 10 metų) *„EURAS“* tyrimo SKT vartotojos, patvirtino ankščiau gautus rezultatus

[101]. 2009 m. pasklebti dar vieno didelės apimties perspektyvinio kohortinio tyrimo duomenys. Tyrimas vykdytas Danijoje. 10,4 milijonų danių, vartojančių hormoninę kontracepciją, stebėtos 10 metų. Užregistruoti 4213 trombembolijos atvejai, iš kurių 2045 atvejai tarp SKT vartojančių moterų. Ketvirtosios kartos SKT su DRSP GVT išsivystimo riziką didino 6,4 kartus (95 proc. PI 5,4–7,5), kai tuo tarpu antrosios kartos SKT su LNG GVT išsivystimo riziką didino 2,9 kartus (95 proc. PI 2,2–3,8) [266]. Keli didelės apimties tyrimai (*„FDA“* ir *„INAS“*) neparodė SKT poveikio tromboembolinių komplikacijų išsivystymui. 2007 m. Seeger ir bendraautorių atliktas perspektyvinis kohortinis *„FDA“* tyrimas neatskleidė reikšmingų sąsajų su SKT vartojimu ir tromboembolinių komplikacijų išsivystimu [395]. 2010 m. atliktas perspektyvinis kohortinis tyrimas *„INAS“*, lyginantis trečiosios ir ketvirtosios kartos SKT su DRSP, nenustatė reikšmingų skirtumų [99].

2014 m. sausio 16 d. nutarime *„EVA“* paskelbė išvadą dėl geriamųjų SKT keliamos rizikos atsirasti venų tromboembolijai. Išvadoje skelbiama, kad jų nauda, siekiant išvengti nepageidaujamo nėštumo, išlieka didesnė už keliamą riziką [118].

2.6. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis lytiniams hormonams ir seksualinei moters funkcijai

2.6.1. Testosteronas ir moters seksualinė funkcija

Žinoma, kad T yra teigiamai susijęs su vyrų seksualine funkcija [331, 348, 349]. Tačiau kaip T veikia moterų seksualinę funkciją yra vis dar neaišku. Egzogeninis T daro teigiamą įtaką moterims, esant natūraliai ar po–operacinei menopauzei [183]. Endogeninio T įtaka nedaug tyrinėta ir duomenys išlieka kontraversiški [448].

Keleto studijų duomenimis, T kiekis teigiamai susijęs su orgazmo dažnumu ir intensyvumu [22, 447]. Anders su kolegomis 2009 m. atliko tyrimą, siekdami patikrinti dvi T kiekio pokyčius ir orgazmą siejančias hipotezes: 1) moterys su aukštesne T koncentracija patiria geresnius, intensyvesnius orgazmus 2) didesnę T koncentraciją turinčios moterys labiau siekia orgazmo, todėl jį patiria dažniau. Ištyrę T koncentraciją ir apklausę specialiais klausimynais 86 moteris, mokslininkai patvirtino pirmąją hipotezę ir nerado mokslinio pagrindo antrąjai [446].

Guay teigia, kad T trūkumas yra viena svarbiausių lytinio potraukio sumažėjimo *(angl. Hypoactive Sexual Desire Disorder, HSDD)* priežasčių, o DHEA terapija efektyviai gydo moterų ir vyrų depresijos simptomus [172]. Heimann su bendraautoriais 2011 m. paskelbė tyrimo duomenis, kurio metu tyrinėtas ryšys tarp hormonų lygio ir atsako į seksualinį stimulą.

Palygintos dvi sveikų moterų grupės – moterys, kurios atitiko *HSDD* kriterijus, ir moterys, kurios neturėjo seksualinių sutrikimų. Gauti rezultatai, jog moterys, atitinkančios *HSDD* kriterijus, pasižymėjo gerokai žemesne LT koncentracija, nei moterys, neturinčios seksualinės funkcijos sutrikimų. Nustatytas statistiškai reikšmingas teigiamas ryšys tarp LT koncentracijos ir moters lytinių organų kraujotakos (matuota makšties pletizmografijos metodu), bei ststistiškai reikšmingas neigiamas ryšys tarp LT ir vyrų patrauklumo vertinimo [183].

2.6.2. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis lytinių hormonų koncentracijai ir lytinių hormonų koncentracijos pokyčių sąsajoms su moters seksualine funkcija

SKT vartojimas yra viena dažniausių T koncentraciją mažinančių jatrogeninių priežasčių [5]. Sistematinė 42 tyrimų meta analizė (n=1495) teigia, kad SKT vartojimas sumažina androgenų koncentraciją, ypatingai T ir LT, slopindamos kiaušidžių ir antinksčių androgenų sintezę bei didindamos LHSB koncentraciją. Trečiosios ir ketvirtosios kartos SKT turi stipresnį poveikį LHSB koncentracijai [488]. Tarp SKT vartotojų stebima reikšmingai didesnė LHSB koncentracija lyginat su niekada SKT nevartojusiomis moterimis, p<0,001. Didelė LHSB koncentracija kraujo serume siejama su sintetinio estrogeno poveikiu LHSB geno ekspresijai kepenyse [339]. Graham ir bendraautoriai atlikto tyrimą, kurio metu analizavo SKT (EE 0,035 mg/ NGM 0,25 mg ir EE 0,025 mg/NGM 0,25 mg) poveikį lytiniams hormonams ir vertino lytinių hormonų koncentracijos pokyčių sąsajas su moters lytine funkcija (Lytinė funkcija vertinta naudojant *„Beck"* depresijos invetoriumą, BDI). Praėjus 3 mėnesiams nuo tyrimo pradžios T, LT, DHEAS koncentracija reikšmingai (p<0,001) sumažėjo, o LHSB – reikšmingai (p<0,001) padidėjo (2.6.2.1 lentelė). Remiantis Spearmano koreliacija, DHEAS pokytis (Δ) I–II vizitų metu buvo reikšmingai teigiamai susijęs su T (r=0,27; p=0,035) pokyčiu (Δ) I–II vizitų metų.

2.6.2.1 lentelė. *Lytinių hormonų koncentracijos prieš sudėtinių kontraceptinių tablečių vartojimą (I vizitas) ir praėjus 3 mėnesiams (II vizitas) (CA Graham, J Bancroft, HA Doll ir kiti, 2007 m.)*

Rodiklis	**I vizitas V±SN**	**II vizitas V±SN**	**Pokytis (Δ) I–II vizitų metu**	**95 proc. PI**	**p* reikšmė**
T (nmol/L)	1,21±0,76	0,75±0,86	0,46±0,98	0,21–0,71	<0,001
LT (pmol/L)	30,77±28,6	6,32±10,4	24,50±28,75	17,01–31,89	<0,001
LHSB (nmol/L)	55,47±31,8	235,18±104,8	–179,71±92,1	–203,50–(–155,92)	<0,001
DHEAS (mmol/L)	6,98±3,51	5,24±3,00	1,74±2,74	1,03–2,44	<0,001

PI – pasikliautinumo intervalas.
*p reikšmė skaičiuota remiantis Wilcoxon testu.

Seksualinių minčių dažnumas buvo reikšmingai susijęs su T (p=0,02) ir LT (p=0,006) vidurkių pokyčiu (Δ) I–II vizitų metu, o lytinio susijaudinimo skaičius buvo reikšmingai teigiamai susijęs LT (p=0,003) vidurkio pokyčiu (Δ) I–II vizitų metu. DHEAS pokytis (Δ) I–II vizitų metu nebuvo reikšmingai susijęs su moters lytine funkcija (2.6.2.2 lentelė).

2.6.2.2 lentelė. *Lytinių hormonų vidurkių pokyčio (Δ) I–II vizitų metu sąsajos su moters lytine funkcija, remiantis „Beck" depresijos klausimynu (CA Graham, J Bancroft, HA Doll ir kiti, 2007 m.)*

Rodiklių pokytis (Δ) I–II vizitų metu	r	p reikšmė
Seksualinių minčių dažnumas		
T	0,295	0,02
LT	0,355	0,006
DHEAS	–0,041	0,8
Moters noru pradėtų lytinių aktų skaičius (proc.)		
T	0,249	0,06
LT	0,008	0,9
DHEAS	–0,047	0,7
Lytinio susijaudinimo skaičius (proc.)		
T	0,004	0,9
LT	0,277	0,03
DHEAS	0,033	0,81
Beck depresijos klausimyno bendras balas		
T	–0,098	0,5
LT	–0,126	0,3
DHEAS	0,128	0,3

r – Spearmano koreliacija; n – dėl trūkstamų duomenų kito nuo 59 iki 61.

Remiantis tyrimo rezultatais, Graham ir bendraautoriai teigia, jog LT sumažėjimas turi neigiamos įtakos moters seksualinei funkcijai. T ir LT koncentracijos sumažėjimas gali padidinti seksualinių minčių dažnumą ir lytinio susijaudinimo skaičių [155].

Davis ir Davison su bendraautoriais nerado SKT vartojimo sąsajų su sumažėjusia T ir LT koncentracija ir 18–75 amžiaus (n=1021) moterų seksualine funkcija. Tačiau nustatyta, kad DHEAS koncentracijos sumažėjimas buvo neigiamai susijęs su gyvenimo kokybe ir seksualine funkcija [85].

Žinoma, kad SKT vartojimas veikia moters lytinį susijaudinimą. Retrospektyviniai nekontroliuojami tyrimai (n=17) teigia, kad SKT vartojimas pagerina lytinį susijaudinimą. Perspektyviniai nekontroliuojami tyrimai (n=4) teigia, kad SKT vartojimas turi labai mažą poveikį lytiniam susijaudinimui. Perspektyviniai ir skerspjūvio kontroliuojami tyrimai (n=4) randa kontroversiškus rezultatus: dalis SKT vartojančių moterų nurodo sustiprėjusį lytinį susijaudinimą, kai tuo tarpu kitos SKT vartojančios moterys

teigia priešingai, jog lytinis susijaudinimas ženkliai sumažėjo palyginus su nehormoninių kontracepcijos priemonių vartotojomis. Remiantis randomizuotų placebo – kontroliuojamų (n= 5) tyrimų rezultatais, SKT vartojimas sumažina libido palyginus su placebo vartotojomis [83].

Lytinių hormonų poveikis moters lytinei funkcijai yra vis dar iki galo neištirta tema, tačiau Bancroft teigia, kad seksualinės funkcijos ir T sąsajos yra daug stipresnės tarp SKT vartotojų lyginant su nehormonines kontracepcijos priemones vartojančiomis moterimis [23].

2.7. Sudėtinių kontraceptinių tablečių vartojimo sąsajos su kiaušidžių ir skydliaukės tūrio pokyčiais

2.7.1. Sudėtinės kontraceptinės tabletės ir kiaušidžių tūrio pokyčiai

Kiaušidė yra porinė moters lytinių organų liauka, kurios dydis kinta gyvenimo eigoje. Naujagimės kiaušidė yra 1 cm ilgio ir sveria <0,3 g [75]. Praėjus 1 mėnesiui nuo gimimo kiaušidės tūris šiek tiek sumažėja dėl estrogenų, įgytų iš mamos, pasišalinimo iš naujagimės organizmo [177]. Kiaušidės tūris sparčiai didėja lytinio brendimo metu: 10 metų amžiuje kiaušidės tūris vidutiniškai yra 0,7 cm^3; 17 metų amžiuje kiaušidės tūris padidėja iki 5,8 cm^3 [167]. Reprodukcinio amžiaus moters kiaušidė sveria apie 5–8 g, jos vidutinis ilgis 3–5 cm, plotis 1,5–3 cm, storis 0,6–1,5 cm [75]. Reprodukcinio amžiaus moters kiaušidės dydis kinta priklausomai nuo folikulinės struktūros, tačiau iki menopauzės laikotarpio ženklių kiaušidės dydžio pokyčių nestebima [71]. Menopauzėje kiaušidė sumažėja per pusę lyginant su reprodukcinio amžiaus laikotarpiu ir vidutiniškai sveria 3–4 g [131].

Nustatyta, kad kontracepcijos priemonių vartojimas gali turėti įtakos kiaušidžių dydžiui [430]. Hormoninės kontracepcijos priemonės, veikdamos per hipofizės, pogumburio ir kiaušidžių grandį, sukelia lytinių hormonų (FSH, LH, E_2) koncentracijos pokyčius ir taip lemia kiaušidės tūrio svyravimus [454]. Žymiausi folikulų skaičiaus ir kiaušidžių tūrio pokyčiai stebimi skiriant SKT su progestinu, pasižyminčiu antiandrogeniniu veikimu, t. y. ciproterono acetatu (CPA), DNG, DRSP ar CMA, dėl androgenų receptorius blokados ir cirkuliuojančių androgenų veikimo slopinimo [390]. CPA antiandrogeninis veikimas yra stipriausisas iš aukščiau išvardintų progestinų. Skiriant 1,5 metų SKT, savo sudėtyje turinčias CPA, moterims, kurioms diagnozuotas PKS, ultragarsinio tyrimo metu stebimas ženklus kiaušidžių tūrio ir nesubrendusių (antralinių) folikulų skaičiaus sumažėjimas (2.7.1.1 lentelė) [127].

SKT poveikis kiaušidžių tūriui stebimas net ir praėjus 6 mėnesius po gydymo (2.7.1.2 lentelė) [358].

2.7.1.1 lentelė. *Sudėtinių kontraceptinių tablečių su ciproterono acetatu įtaka kiaušidžių tūriui, antralinių folikulų skaičiui ir kiaušidžių stromai (LFalsetti,A Gambera, G Tisi, 2001 m.)*

Rodiklis	Tyrimo pradžia	60 SKT vartojimo ciklų	6 mėnesiai po gydymo
Kiaušidės tūris, cm^3	15,1±2,9	6,3±1,1[a]	9,5±2,1[b, c]
Antralinių folikulų skaičius, n	12,1±1,9	1,3±0,7[a]	8,2±1,8[b, c]
Stroma, proc.	20	50	35

[a]p<0,01 vs tyrimo pradžia; [b]p<0,01 vs tyrimo pradžia; [c]p <0,01 vs 60 SKT vartojimo ciklų.

2.7.1.2 lentelė. *Sudėtinių kontraceptinių tablečių su ciproterono acetatu įtaka kiaušidžių tūriui ir antralinių folikulų skaičiui (S Venturoli, R Paradisi, E Saviotti, 1985 m.)*

Rodiklis	Prieš gydymą	Gydymo metu*	Po gydymo**
Dešiniosios kiaušidės tūris, cm^3	17,3±1,6	8,3±0,5	13,2±0,1
Dešiniosios kiaušidės antralinių folikulų skaičius, n	6,8±0,5	1,2±0,4	5,1±0,7
Kairiosios kiaušidės tūris, cm^3	18,5±2,5	7,6±0,8	10,7±0,8
Kairiosios kiaušidės antralinių folikulų skaičius, n	6,3±0,1	1,1±0,4	4,1±0,4

*p<0,05 vs prieš gydymą; **p<0,05 vs gydymo metu.

Hormoninių kontraceptikų vartojimas ≥1 metus didina tikimybę, kad kiaušidžių tūris sumažės 2,7 proc. (95 proc. PI 0,8–4,4; p=0,005) [38]. Kiaušidžių tūrio pokytis tiesiogiai susijęs su hormoninių kontraceptikų vartojimo trukme. Lyginant moteris, vartojančias hormonines kontracepcijos priemones (n=217) su kontrolinės grupės moterimis (n=504), t. y. nevartojančiomis hormoninės kontracepcijos, daugiaveiksmė linijinė regresinė analizė rodo reikšmingą kiaušidžių tūrio skirtumą (ŠS 3,2; 95 proc. PI 2,2–4,4) vs 5,1 =95 proc. PI 3,9–6,5), p<0,001 [38].

Nėra vieningos nuomonės, ar SKT pasižyminčios androgeniniu veikimu, t. y. su LNG, skirtingai veikia kiaušidžių ultragarsinius rodiklius, lyginant su SKT, veikiančiomis antiandrogeniškai. Neaišku, ar EE dozė gali turėti skirtingą poveikį kiaušidžių tūriui. Taigi, reikalingi didelės imties perspektyviniai ilgalaikiai tyrimai, kurių metu kiaušidžių ultragarsiniai rodikliai būtų matuojami pakartotinai tam pačiam tiriamąjam prieš tyrimą, tyrimo metu ir po tyrimo [38].

2.7.2. Sudėtinės kontraceptinės tabletės ir skydliaukės tūrio pokyčiai

Įrodyta, kad SKT vartojimas siejamas su mažesniu skydliaukės tūriu ir sumažėjusia gūžio išsivystimo rizika [26]. Skydliaukės tūrio padidėjimas

siejamas su genetiniais ir aplinkos veiksniais, tokiais kaip jodo trūkumas, alkoholio vartojimas ir rūkymas. Žinoma, kad skydliaukės ligos dažniau diagnozuojamos moterims lyginant su vyrais (ŠS 6.09, 95 proc. PI 3,13–11,85, p<0,001), stebimas skydliaukės tūrio padidėjimas nėštumo metu [220].

Kawabata teigia, kad skydliaukėje yra alfa estrogenų receptoriai, kuriuos tiesogiai veikia SKT esantys estrogenai [225]. Arain iškėlė hiptozę apie netiesioginį estrogenų poveikį skydliaukei [9]. 2014 m. Brazilijoje atliktas perspektyvinis tyrimas, kuriame dalyvavo 119 moterų, vartojančių SKT. Gauti kontraversiški duomenys, kad ilgalaikis SKT vartojimas, t. y. ≥1 metai, didina skydliaukės tūrį, tačiau neveikia kraujo tėkmės. Duomenys išliko statistiškai reikšmingi koregavus rezultatus pagal skydliaukę stimuliuojančio hormono (TTH) koncentraciją [136].

Tyrimai rodo, kad estrogenai gali turėtį įtakos tirocitų proliferacijai [242]. Keletas atvejo ir kontrolės tyrimų nustatė, kad SKT vidutiniškai padidina skydliaukės vėžio išsivystymo riziką, tačiau epidemiologiniai tyrimai šių sąsajų neranda [294, 357, 375]. Neoplastiniame skydliaukės audinyje randamas padidėjęs estrogenų receptorių kiekis lyginant su normaliu skydliaukės audiniu [74, 202]. Estrogenų receptoriai – tai intraląstelinai receptoriai, veikiantys kaip transkripciniai faktoriai aktyvuojant genų ekspresiją [335]. 2001 m. Manole atlikto tyrimo išvadose pabrėžė, kad 17-beta estradiolis yra skydliaukės gerybinių ir piktybinių navikų mitogenas (faktorius, skatinantis ląstelių dalijimąsi), kurio veikimas pasireiškia per estrogenų receptorių ir mitogeną aktyvuojančio baltymo stimuliavimą [281].

Neabejotinai SKT sukelia skydliaukės hormonų koncentracijos pokyčius [363]. Ilgalaikis SKT vartojimas didina tiroksiną surišančio baltymo (TSB) koncentraciją (ŠS 3,60 95 proc. PI 5,20–2,20, p<0,001). Lyginant senosios kartos SKT (2.7.2.1 lentelė) su naujosios kartos SKT, stebimas reikšmingas TSB padidėjimas SKT su LNG vartojančių moterų grupėje [2]. SKT neveikia TTH ir laisvo tiroksino (FT_4), tačiau padidina trijodtiroksino (TT_3) ir bendro tiroksino (TT_4) koncentraciją [171]. Panašūs rezultatai gaunami vertinant naujosios kartos SKT su DNG poveikį skydliaukės funkcijai: TT_3 ir TT_4 koncentracija didėja, o FT_4 ir laisvo trijodtironino (FT_3) koncentracija išlieka nepakitusi [475].

Nepakanka duomenų apie SKT poveikį skydliaukės funkcijai, todėl reikalingi didelių imčių perspektyviniai kontroliuojami tyrimai, vertinantys galimą egzogeninių hormonų įtaką skydliaukės tūrio pokyčiams bei patologinių būklių išsivystymui [2].

2.7.2.1 lentelė. *Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis skydliaukės hormonų koncentracijai (UM Agren,M Anttila, K Maenpa-Liukko, 2011 m.)*

Rodiklis	Tyrimo dizainas	17-betaestradiolis/ Nomegestrolio acetatas		Etinilestradiolis/ Levonorgestrelis	
		Vidurkis±SN	Mediana	Vidurkis±SN	Mediana
TTH (mU/l)	I vizitas	2,69±1,28	2,38	2,20±1,08	1,92
	II vizitas po 6 mėn.	2,96±2,05	2,56	2,75±3,36	2,19
	Pokytis*	13,3 proc.		22,8 proc.	
FT_4 (pm/l)	I vizitas	14,0±1,60	14,00	14,10±1,50	14,00
	II vizitas po 6 mėn.	15,9±2,00	15,80	15,70±2,10	15,30
	Pokytis*	13,4 proc.		10,2 proc.	
TSB (mg/l)	I vizitas	20,3±2,90	2,90	20,30±3,30	3,30
	II vizitas po 6 mėn.	24,2±3,60	3,60	28,40±5,30	5,30
	Pokytis**	21,6 proc.		39,0 proc.	

TTH – skydliaukę stimuliuojantis hormonas; FT_4 – laisvas tiroksinas;
TSB – tiroksiną surišantis baltymas. *p>0,05; **p<0,001.

2.8. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis moters nuotaikai, gyvenimo kokybei ir seksualinei funkcijai

2.8.1. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis moters nuotaikai ir gyvenimo kokybei

Dažniausiai pasitaikantys SKT sukeliami nepageidaujami reiškiniai yra pykinimas, svorio prieaugis, padidėjęs krūtų jautrumas, tarpmenstruacinis kraujavimas, galvos skausmas ir nuotaikos pokyčiai [305]. Nuo 32 iki 33 proc. SKT vartotojų nutraukia hormoninių tablečių vartojimą dėl atsiradusių nuotaikos pokyčių [386]. Įdomu tai, kad nuotaikos svyravimai labiau būdingi toms SKT vartojančioms moterims, kurioms diagnozuota premenstruacinis disforinis sutrikimas ar psichiatriniai sutrikimai, tokie kaip depresija bei nerimo sindromas [344]. Sanders su bendraautoriais atliko perspektyinį tyrimą, kurio metu buvo vertinama SKT sukeliami nepageidaujami reiškiniai ir priežastys, skatinančios moteris nutraukti SKT vartojimą. Iš 47 proc. moterų, kurios nutraukė SKT vartojimą, 87 proc. tyrimo dalyvių nurodė emocinės būklės nestabilumą ir pablogėjusią lytinę funkciją [386]. 2013 m. Gingell ir bendrautorių atlikto tyrimo duomenimis, moterys, vartojančios antrosios kartos SKT su LNG, dažniau skundžiasi nuotaikos pokyčiais lyginant su hormonių priemonių nevartojančiomis moterimis [143]. 2014 m. Irane atlikto tyrimo duomenimis, trečiosios kartos SKT pasižymi reikšmingai teigiamu poveikiu moters nuotaikai lyginant su antrosios kartos SKT. Antrosios kartos SKT vartojimas padidina neigiamų minčių riziką, kai tuo tarpu trečiosios kartos SKT sumažina, p<0,001 (2.8.1.1 lentelė) [398]. Trečiosios kartos SKT su 0,35 mg EE/0,25 mg NRM

teigiamai veikia premenstruacinius nuotaikos pokyčius ir gyvenimo kokybę [215] bei sumažina neigiamų minčių riziką [325].

Kareva teigia, kad šiuolaikinės mažų dozių SKT, yra saugios ir tinkamas jų vartojimas padeda palaikyti gerą gyvenimo kokybę dėl SKT nekontraceptinio poveikio [223].

2.8.1.1 lentelė. *Antrosios ir trečiosios kartos sudėtinių kontraceptinių tabalečių poveikis moters nuotakai (M Gingell, J Engman, A Frick ir kiti, 2014 m.)*

Vizitai	Antrosios kartos SKT V±SN	Trečiosios kartos SKT V±SN	Vidurkių skirtumas tarp grupių (95 proc. PI)	p reikšmė
Teigiama nuotaika				
I vizitas	43,39±2,62	22,42±8,74	20,95 (18,11–23,78)	<0,001
II vizitas	38,32±5,58	25,60±8,36	–6,42 (–9,80– (–3,03))	<0,001
III vizitas	26,05±6,27	33,87±9,38	–20,75 (–26,63– (–14,87))	<0,001
Negiama nuotaika				
I vizitas	14,23±3,88	36,78±4,37	–22,55 (–24,37– (–20,73))	0,001
II vizitas	22,04±6,26	31,97±5,76	7,95 (14,63–1,27)	0,02
III vizitas	32,26±6,24	26,65±6,86	12,14 (3,60–20,64)	<0,001

PI – pasikliautinumo intervalas; patikimumas vertintas remiantis Anova modeliu.

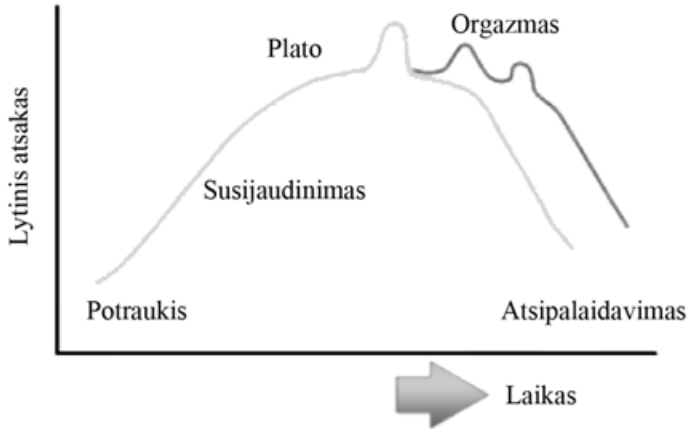
2.8.2. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis moters seksualinei funkcijai

2.8.2.1. Moters lytinio atsako ciklas

Moters lytinio atsako ciklą 1966 metais pirmieji aprašė Masters ir Johnson, apibūdindami jį 4 fazėmis: susijaudinimo, plato, orgazmo ir atsipalaidavimo [290]. 1979 metais Kaplan pasiūlė kiek kitokį moters lytinio atsako ciklą, įtraukiant lytinio potraukio sąvoką (2.8.2.1.1 pav.). Šis lytinio atsako ciklas taip pat turi linijinį pobūdį, jį sudaro 3 fazės: lytinis potraukis, susijaudinimas ir orgazmas [29].

Pastaraisiais metais atliktų moterų seksualumo tyrimų metu buvo nustatyta daugiau veiksnių, galinčių papildyti moterų seksualinio atsako ciklą, pavyzdžiui, seksualinė motyvacija [408, 439]. Pasirodė, kad būtent seksualinė motyvacija yra daug galingesnis veiksnys pradėti, palaikyti ir būti patenkintai lytiniais santykiais [41]. Tai leido suabejoti seksologijos korifėjų teiginiais griežtu linijiniu fazių perėjimu nuo vienos prie kitos, kur pagrindiniu, „užvedančiu“ veiksniu laikytas lytinis potraukis, bei pasiūlyti cirkuliarų moterų seksualinio atsako ciklą. Jo sudedamosios dalys ne paprastai pereina viena į kitą, bet sąveikauja ir veikia viena kitą teigiamai arba neigiamai, veikiamos vidinių (motyvacija, emocinio intymumo troš-

kimas) ir išorinių (tarpasmeniniai santykiai, psichologinės nuostatos ir kt.) veiksnių: lytinis potraukis, susijaudinimas, orgazmas, pasitenkinimas [41].



2.8.2.1.1 pav. *Lytinio atsako modelis (WH Masters, V Johnson, 1966 m.)*

2.8.2.2. Moters seksualinę funkciją įtakojantys veiksniai

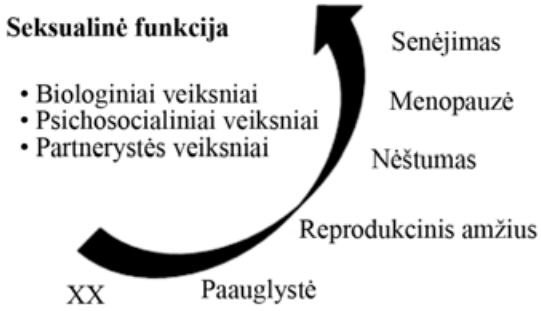
1974 m. PSO pripažino, kad seksualinė funkcija yra svarbi individo gyvenimo dalis. Seksualinės funkcijos pokyčiai gali turėti įtakos asmens emocinei būklei ir gyvenimo kokybei [473].

Moters seksualinė funkcija yra kompleksas fenomenų, susidedančių iš biologinių bei psichologinių veiksnių, sukeliančių biocheminius ir hormoninius pokyčius organizme [24, 25, 451].

Moters seksulinę funkciją veikia (2.8.2.2.1 pav.):

1. *Biologiniai veiksniai* (Hormoniniai, endokrininiai, kraujagysliniai, neurogeniniai bei amžius, senėjimas).
2. *Psichoseksualiniai veiksniai* (Asmenybės sutrikimas, negatyvi seksualinė patirtis, nevisavertis lytinis auklėjimas).
3. *Kontekstualiniai veiksniai* (Etiniai, religiniai, kultūriniai, socialinė padėtis).

Reikia nepamiršti ir kitų kriterijų, tokių kaip pačios moters ar partnerio distresas (angl. *Distress* – sielvartas, kančia, nelaimė) dėl esamo sutrikimo ar laiko faktoriaus [245].



2.8.2.2.1. pav. *Seksualinės funkcijos samprata (RW Lewis, KS Fugl-Meyer,R Bosch ir kiti, 2008 m.)*

2.8.2.3. Biologinių hormonų poveikis moters seksualinei funkcijai

Moterų seksualinę funkciją veikia estrogenai, androgenai, progestinai ir prolaktinas [80].

Estrogenai veikia hipofizės–pogumburio ašį, o per ją – centrinį susijaudinimą ir moteriškumą, bei sukelia periferinį bei genitalijų susijaudinimą [161–163]. Centriniame lygmenyje estrogenai reguliuoja pogumburio funkciją, gerina kraujotaką smegenyse, veikia seksualinės veiklos motyvaciją ir centrinį susijaudinimą. Periferiniame lygmenyje – gerina kraujotaką makštyje, klitorio erektiliniame audinyje, lytinėse lūpose, sukelia lytinių organų paburkimą, vazokongestiją, lubrikaciją, didina vibracinį jautrumą, gerina makšties elastingumą ir gleivinės būklę, užtikrina periferinį susijaudinimą [164, 456]. Estrogenų įtakoje užtikrinama adekvati klitorio, lytinių lūpų ir makšties gleivinės epitelio mityba, makšties gleivinės drėgnumas, makšties raukšlių tamprumas. Adekvati estrogenizacija taip pat užtikrina apsauginį ir vazodilatacinį poveikį makšties ir klitorio kraujagyslėms, dėl to suintensyvėja kraujotaka, gerėja susijaudinimo kokybė [41, 165]. Tyrimais nustatyta, kad serumo estrogenų lygio sumažėjimas yra susijęs su makšties gleivinės epitelio plonėjimu ir atrofija, makšties lygiųjų raumenų bei klitorio erektilinio audinio atrofija, makšties pH didėjimu ir šių pokyčių sąlygota moters seksualine disfunkcija [86, 41, 165].

Androgenai kartu su estrogenais veikia pogumburio struktūras, užtikrindami lytinį potraukį, kontroliuoja libido, moduliuoja centrinės nervų sistemos žievės ir kontroliuojamų centrų koordinaciją, veikia neurotransmiterius ir neuromoduliatorius, reguliuoja seksualinės veiklos motyvaciją ir yra atsakingi už seksualines fantazijas [29, 85, 162]. Periferiniame lygmenyje androgenai veikia susijaudinimą, lubrikaciją, makšties lygiuosius bei klitorio erektilinius audinius, pagerina erogeninių zonų jautrumą [86, 162,

165, 317]. Androgenų, o ypač T, lygio sumažėjimas yra susijęs su lytinio potraukio sumažėjimu, genitalijų jautrumo ir seksualinio susijaudinimo kokybės bei orgazmo pablogėjimu [86, 163].

Natūralaus mėnesinio ciklo metu, kai sudaromas kritinis estrogenų lygis, apie 0,5–2 paras iki ovuliacijos įvyksta staigus LH išmetimas. LH pikas skatina androgenų gamybą, kraujyje padidėja androgenų koncentracija, todėl sustiprėja lytinis potraukis. Vietoj folikulo formuojasi aktyvus geltonkūnis, išskiriantis daug progesterono. Geltonkūnio pagrindinė užduotis paruošti organizmą nėštumui.

Natūralus progesteronas libido neveikia ar nežymiai slopina. Hormoninės kontracepcijos sudėtyje esantys progestinai yra įvairių rūšių ir jie turi skirtingą poveikį natūraliems androgenams: antiandrogeninį, androgeninį ir neutralų, todėl jų poveikis seksualinei funkcijai skirtingas. Antiandrogeniniai progestinai – CPA, DNG, CMA, DRSP, nomegestrolio acetatas. Androgeniniu poveikiu pasižymi LNG, noretisteronas. Centriniame lygmenyje antiandrogeniniai progestinai slopina libido. Libido ažvilgiu neutralūs yra 19-norprogestreono derivatai, pvz. nomegestrolio acetatas, libido stiprina androgeninį poveikį turintys progestinai, pvz. noretisterono acetatas [165, 317]. Periferiniame lygmenyje progestinai moduliuoja estrogenų poveikį genitaliniuose audiniuose, o per tai blogina kraujotaką, vazokongestiją, lubrikaciją ir susijaudinimą.

Prolaktinas per centrinę nervų sistemą, t.y. pogumburį, turi slopinantį libido poveikį. Įrodyta, kad prolaktino perteklius lytinį potraukį slopina [165]. Tiksliai neaišku, kaip veikia libido ir seksualinę funkciją skydliaukės hormonai.

2.8.2.4. Moterų seksualinės funkcijos sutrikimai

Moterų seksualinės funkcijos sutrikimai – yra gana plačiai paplitęs progresuojantis ir su amžiumi susijęs reiškinys [384]. Jam įtakos turi tiek fiziologiniai, tiek ir emociniai veiksniai [28]. Manoma, kad moterų lytinės funkcijos sutrikimų plitimas bendroje populiacijoje sudaro nuo 25 iki 63 proc. [262].

Seksualinės funkcijos sutrikimai apibrėžiami kaip seksualinė disfunkcija ir yra skirstomi (2.8.2.4.1 lentelė) į potraukio, susijaudinimo, orgazmo ir skausmo sutrikimus [28]. Seksualinė disfunkcija siejama su LT bei kitų androgenų (androsterono, androstendiono, DHT) sumažėjimu kraujo serume [25]. Moters seksualinę funkciją veikia įvairūs etiologiniai bei psichologiniai veiksniai: menstruacinio ciklo fazė [407], makšties infekcijos (vulvovaginitai) [292], SKT vartojimas [407], moters pasitikėjimas partneriu ir teigiamas savivertinimas.

2.8.2.4.1 lentelė. *Tarptautinė moterų seksualinės funkcijos sutrikimų klasifikacija (R Basson, J Berman, A Burnett ir kiti, 2000 m.)*

Klasifikacija	Apibūdinimas
I Potraukio sutrikimai A. Hipoaktyvaus lytinio potraukio sutrikimas (*angl. Hypoactive Sexual Desire Disorder, HSDD*)	Nuolatinis ar pasikartojantis seksualinių fantazijų/minčių ir/ar lytinio aktyvumo potraukio trūkumas ar nebuvimas, sukeliantis asmeninį distresą.
B. Lytinės aversijos sutrikimas (*angl. Sexual Aversion Disorder, SAD*)	Nuolatinė ar pasikartojanti fobinė lytinių santykių baimė su lytiniu partneriu, sukelianti asmeninį distresą.
II Susijaudinimo sutrikimai	Nuolatinis ar pasikartojantis negalėjimas pasiekti ar išlaikyti pakankamą lytinį susijaudinimą, sukeliantis asmeninį distresą ir lemiantis sutrikusį somatinį atsaką (genitalijų lubrikacijos nebuvimas).
III Orgazmo sutrikimai	Nuolatinis ar pasikartojantis negalėjimas pasiekti orgazmo ar vėluojantis orgazmo atsiradimas po pakankamos lytinės stimuliacijos ir susijaudinimo, sukeliantis asmeninį distresą.
IV Skausmo sutrikimai Dispareunija	Nuolatinis ar pasikartojantis genitalijų skausmas, susijęs su lytiniu aktu.
Vaginismas	Nuolatinis ar pasikartojantis nevalingas viršutinio makšties raumens trečdalio spazmas, susijęs su penetracija į makštį ir sukeliantis asmeninį distresą.
Nekoitalinio (ne lytinio akto metu) genitalijų skausmo sutrikimai	Nuolatinis ar pasikartojantis genitalijų skausmas, sukeltas nekoitalinės lytinės stimuliacijos.

2.8.2.5. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis moters seksualinei funkcijai

SKT poveikis moters seksualinei funkcijai mokslinėje literatūroje yra plačiai diskutuojama tema [62, 64, 423]. Iki 2004 m. pasklebti keturi randomizuoti placebo kontroliuojami tyrimai, vertinantys SKT poveikį moters seksualinei funkcijai. Gauti kontraversiški duomenys, jog dalis moterų nurodė teigiamą SKT poveikį seksualinei funkcijai, kai tuo tarpu kitos SKT vartotojos pastebėjo potraukio, susijaudinimo bei orgazmo pokyčius [83]. Vėliau atlikta tik keletas randomizuotų placebo kontroliuojamų tyrimų, kurių metu gauti duomenys aiškiai neatsakė apie SKT poveikį moters seksualinei funkcijai. Nustatyta, kad 20–30 proc. SKT vartotojų nurodo sumažėjusį potraukį [183], seksualinių minčių ir noro lytiškai santykiauti nebuvimą, nepasitenkinimą lytiniu aktu (2.8.2.5.1 lentelė) [60].

2.8.2.5.1 lentelė. *Sudėtinės kontraceptinės tabletės ir moterų lytinė funkcija (S Caruso, C Agnello, G Intelisano ir kiti, 2004 m.)*

Tyrimai	Rezultatai
Retrospektyvūs tyrimai (n=14)	Lytinio potraukio sumažėjimas/lytinio potraukio pasikeitimo nenustatyta tarp SKT vartotojų (*1959–1990 m.).*
Perspektyvūs nekotroliuojami tyrimai (n=3)	Daugelis SKT vartotojų lytinio potraukio pasikeitimų nenurodė (*Nillson 1967 m.);* Lytinio potraukio skirtumų nenustatyta (*Cullberg 1969 m.);* Lytinis potraukis padidėjo 17 proc., sumažėjo 39 proc., nepakito 44 proc. tarp SKT vartotojų (*Sanders 2001 m.).*
Perspektyvūs ir skerspjūvio kontroliuojami tyrimai (n=3)	Nustatytas lytinio potraukio sumažėjimas tarp SKT vartotojų (*Herzeberg 1971 m.);* Nustatytas lytinio potraukio padidėjimas tarp SKT vartotojų (*Barnard Jones 1973 m.);* Nustatytas lytinio potraukio sumažėjimas tarp SKT vartotojų palyginus su kontraceptinės spiralės vartotojomis (*Bancroft 1991 m.).*
Randomizuoti placebo kontroliuojami tyrimai (n=4)	Lytinio potraukio skirtumų nenustatyta (*Cullberg 1972 m.);* Nustatytas lytinio potraukio padidėjimas tarp SKT vartotojų (*Lecton 1978 m.);* Daugelis SKT vartotojų nurodė lytinio potraukio sumažėjimą (*Graham 1993 m.);* Nustatytas lytinio potraukio sumažėjimas tarp Škočių moterų, vartojusių SKT, o tarp Filipiniečių moterų skirtumų nenustatyta (*Graham 1995 m.*).

Negalima vienareikšmiai teigti, kad SKT neigiamai veikia moters lytinį aktyvumą. Atlikta daug tyrimų, įrodančių, kad SKT neturi jokio poveikio [4] ar netgi gerina moters lytinę funkciją [406]. Teigiama, kad SKT vartojimas pašalina nepageidaujamo nėštumo baimę ir tai sukelia didesnį atsipalaidavimą lytinio akto metu [156].

2.8.2.6. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis moters lytinio atsako fazėms

2.8.2.6.1. Potraukis, susijaudinimas ir orgazmas

1993 m. atliktame placebo kontroliuojame tyrime nustatyta neigiama SKT įtaka lytiniam potraukiui [386]. 2003 m. atliktame kohortiniame tyrime gauta neigiama įtaka seksualinėms mintims bei susidomėjimui partneriu [157]. Vėliau atlikti tyrimai (2004 m., Italija) parodė, kad vartojant 3 mėn. SKT su 0,02 mg EE/0,15 mg DSG pagerėja moterų lytinė funkcija [174].

2008 m. Davison ir bendraautorių atlikto tyrimo duomenimis, SKT su 0,03 mg EE/3 mg DRSP vartojimas teigiamai įtakojo 19–31 metų amžiaus moterų lytinę funkciją. Moterys geriau vertino lytinį aktyvumą, nurodė dažnesnes seksualines mintis ir teigė, jog dažniau pasiekia orgazmą [86]. Lyginat SKT su 0,02 mg EE/3 mg DRSP bei 0,03 mg EE/0,15 mg LNG lytinės funkcijos pokyčių negauta [61]. 2013 m. Irane atliktas tyrimas, kurio metu vertinta SKT vartojimo sąsajos su 15–49 metų amžiaus moterų lytinės funkcijos pokyčiais (n=608), naudojant Moters lytinės funkcijos indeksą (*angl. Female sexual function index, FSFI).* SKT vartojimas neigiamai įtakojo potraukį (p=0,001), susijaudinimą (p=0,004) ir orgazmą (p=0,01), lyginant su nehormonines kontracepcijos priemones vartojančiomis moterimis [129].

2.8.2.6.2. Lubrikacija

SKT vartotojos reikšmingai dažniau nurodo sumažėjusį makšties sudrėkimą (lubrikaciją) lytinio susijaudinimo metu, lyginant su SKT nevartojančiomis moterimis [228, 292]. Androgenai būtini glikoproteinų sintezei, kurie dalyvauja formuojantis gleivėms, taip grindžiamas atsiradęs makšties sausumas tarp SKT vartotojų [382].

2.8.2.6.3. Skausmas lytinio akto metu

Atlikta keletas tyrimų patvirtančių, kad SKT vartojimas padidina makšties priengio skausmo (vestibulodinijos) išsivystimo reliatyvią riziką nuo 4 iki 9 kartų [231, 367]. Nustatyta, kad vartojant SKT 2 metus ar ilgiau padidėja vestibulodinijos išsivystymo rizika. Nutraukus SKT vartojimą, normalizuojasi LHSB bei LT koncentracija kraujo serume ir makšties skausmo simptomai išnyksta [40]. Makšties prieangio skausmą lytinių santykių metu gali sukelti makšties infekcinės ligos, tokios kaip bakterinė vaginozė, kuri ir yra viena dažniausiai pasitaikančių makšties skausmo priežasčių [111]. SKT su DNG vartojimas efektyviai gydo endometriozę ir sumažina skausmo lytinių santykių metu (dispareunijos) riziką [259].

2.9. Hirsutizmo, androgenų koncentracijos, androgenų receptoriaus geno polimorfizmo sąsajos su seksualinės funkcijos pokyčiais tarp sudėtinių kontraceptinių tablečių vartotojų

2.9.1. Hirsutizmo sąsajos su seksualinės funkcijos pokyčiais tarp moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes

2.9.1.1. Hirustizmo samprata

Hirsutizmas (lot. *hirsutus* – gauruotas, plaukuotas) – tai vienas iš dažniausių hiperandrogenizmo simptomų [247], diagnozuojamas nuo 5 iki 15 proc. reprodukcinio amžiaus moterų [128]. Hirsutizmas atkartoja vyriško plaukuotumo bruožus [210] ir yra apibūdinimas kaip padidėjęs terminalinių plaukų augimas moterims tose kūno vietose, kurioms paprastai būdingas ilgųjų plaukų nebuvimas arba tik nežymus plaukuotumas [372]. Dažniausiai nustatomos terminalinių plaukų padidinto augimo vietos – veidas ir apatinė pilvo dalis [191]. Lytiniai hormonai, androgenai, lemia plaukų pobūdį ir pasiskirstymą įvairiose kūno vietose. Veikiant androgenams gyvaplaukiai vystosi į terminalinius plaukus androgenams jautriose kūno vietose [362].

Plaukų rūšys:

1. Lanugo: švelnūs <0,03 cm ilgio, dengia naujagimių (0–4 mėn.) kūną;
2. Gyvaplaukiai: nedideli <0,02 cm storio, nepigmentuoti, tiesūs, dengia neplaukuotąją kūno dalį (2.9.1.1.1 pav. A);
3. Terminaliniai: >0,5 cm ilgio, tamsūs, linkę garbanotis, gerai matomi (2.9.1.1.1 pav. B).

Terminaliniai plaukai sudaro antakius, blakstienas, galvos palukus, vyrų ir moterų pažasties ir lytinių organų plaukus, barzdą ir ūsus [15].



2.9.1.1.1 pav. *A – gyvaplaukiai; B – terminaliniai plaukai (R Azziz, LA Sanchez, ES Knochenhauer, 2004 m.)*

Hirsutizmą sukelia padidėjusi androgenų koncentracija moters organizme arba per didelis plaukų folikulų jautrumas androgenams. Androgenai stimuliuoja plaukų augimą, didina jų ilgį, gausumą, pigmentaciją. Daugėja įrodymų, kad hirsutizmui įtakos turi didelė insulino koncentracija moters organizme. Ši teorija sutampa su faktais, kad apkūnioms moterims hirsutizmo rizika didesnė (nutukimas siejamas ir su insulino pertekliumi kraujyje) [95]. Hirsutizmas yra laikomas androgenų koncentracijos padidėjimo markeriu, dažniausiai susijęs su kiaušidžių arba antinksčių patologija [27].

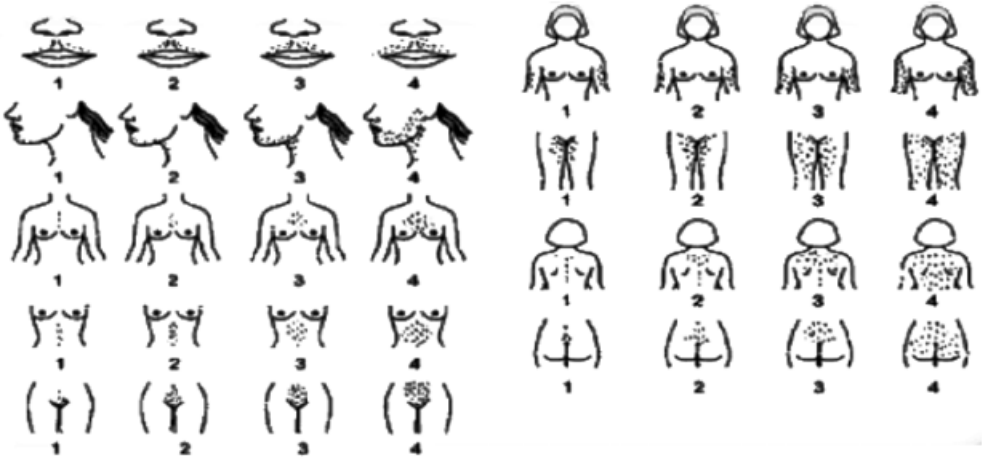
Dažniausios hirsutizmą lemiančios priežastys:

1. Policistinių kiaušidžių sindromas (PKS).
2. Įgimta antinksčių hiperplazija.
3. Kušingo sindromas.
4. Padidėjęs augimo hormono kiekis.
5. Kiaušidžių navikai.
6. Antinksčių vėžys.
7. Atsparumas insulinui – antro tipo cukrinis diabetas.
8. Nutukimas.
9. Tetrahydrogestrino, fenitoino, minoksidilio vartojimas.
10. Odos porfirija.
11. Idiopatinis hirsutizmas [444].

2.9.1.2. Hirsutizmo diagnostika

Hirsutizmo diagnostikai Ferriman ir Gallwey 1961 m. pasiūlė 11 kūno vietų (viršutinė lūpa, smakras, krūtinė, viršutinė nugaros dalis, apatinė nugaros dalis, viršutinė pilvo dalis, apatinė pilvo dalis, žąstas, dilbis, šlaunis, blauzda) plaukuotumo vertinimo anketą [130], kurią 1981 m. Hatch ir bendraautoriai modifikavo pašalindami dilbio ir blauzdos plaukuotumo vertinimą ir taip sumažino anketą iki 9 kūno vietų (2.9.1.2.1 pav.) [181]. Ši modifikuota anketa plačiai naudojama vertinant klinikę hiperandrogenizmo išraišką. Buvo pasiūlyta ir keletas kitų plaukuotumo vertinimo skalių, tačiau visos jos sudarytos remiantis Ferriman ir Gallwey skale [274, 366]. Hirsutizmo diagnostika skiriasi priklausomai nuo rasės bei tautybės ir svyruoja nuo ≥2 balų, kiniečių tautybės moterims, iki ≥10 balų, ispanų tautybės moterims [119]. Lietuvių tautybės moterims hirsutizmo diagnostikos riba naudojant mF-G skalę buvo nustatyta atlikus 6 gydytojų tyrėjų standartizaciją. Remiantis 95 procentile, lietuvių moterų plaukuotumą reikėtų vertinti kaip padidėjusį, kai mF-G balas ≥8 [81]. Literatūros duomenimis moterims, kurioms nustatytas hirsutizmas 60–80 proc. nustatoma padidėjusi androgenų koncentracija, tačiau hirsutizmo lygis silpnai susijęs su androge-

nų koncentracija kraujo serume [197]. Lytiniai hormonai gali įtakoti plauko folikulą nepriklausomai nuo jų koncentracijos kraujo serume [179]. Terminalinių plaukų atsiradimas priklauso nuo 5α – reduktazės aktyvumo ir androgenų metabolizmo odoje [168]. 5–15 proc. padidėjusio kūno plaukuotumo moterų turi normalią hormonų koncentraciją kraujo serume, tai būdinga idiopatiniam hirsutizmui [16]. Darbų, tyrinėjančių moterų hirsutizmą Lietuvoje nėra daug. 2005 m. atliktas tyrimas, vertinantis moterų hiperandrogenizmo klinikinių ir laboratorinių požymių sąsajas. Dispersinė T, LHSB, DHEAS ir LAI vidurkių analizė (ANOVA) parodė, kad mF-G≤5 grupės moterys nesiskyrė nuo mF-G=6-7 grupės, o mF-G=8-9 grupė nesiskyrė nuo mF-G≥10 grupės. 34,40 proc. moterų, kurioms nustatytas padidėjęs kūno plaukuotumas (mF-G ≥10) androgenų koncentracija serume neviršijo normos [248].



2.9.1.2.1 pav. *Modifikuota Ferriman-Gallwey skalė (R Hatch, RL Rosenfield, MH Kim ir kiti, 1981 m.)*

2.9.1.3. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis hirsutizmui

Hiperandrogenemijai būdingas padidėjęs kūno plaukuotumas bei akne, kurie mažina moters pasitikėjimą savimi ir neigiamai veikia lytinę funkciją [180]. SKT dermatologinis efektas paremtas antiandrogeniniu poveikiu [340]. SKT, mažindamos T koncentraciją kraujo serume, reikšmingai teigiamai veikia hiperandrogenizmo sukeliamų pašalinių reiškinių estetinį vaizdą [180]. 2013 m. publikuotas perspektyvinis tyrimas (n=52 moterys) patvirtino hipotezę, kad ilgalaikis SKT vartojimas 78,5 proc. sumažina hirsutizmą (kūno plaukuotumas vertinantas naudojant mF-G skalę), bei 58,7 proc. sumažina akne, p<0,001 [63]. Vartojant SKT su CMA, po 6 mėnesių

stebimas reikšmingas hirsutizmo sumažėjimas iki 65 proc. (kūno plaukuotumas vertinantas naudojant mF-G skalę), p<0,05 [66]. 2011 m. Oner ir Moders perspektyvinio randomizuoto tyrimo metu vertino SKT su 0,03 mg EE/ 3 mg DRSP (21/7 dienų rėžimu) ir SKT su 0,02 mg EE/ 3 mg DRSP (24/4 dienų rėžimu) poveikį moters kūno plaukuotumui, naudodami mF-G skalę. Praėjus 6 mėnesiams nuo tyrimo pradžios abiejose grupėse nustatytas reikšmingias mF-G skalės balų sumažėjimas: 0,03 mg EE/ 3 mg DRSP grupėje mF-G skalės balai sumažėjo nuo V 17,3±SN 5,2 iki V 8,7±SN 2,5 (p<0,001), o 0,02 mg EE/ 3 mg DRSP grupėje – nuo V 17,5±SN 4,8 iki V 7,9±SN,8 (p<0,001). Tarp SKT grupių kūno plaukuotumo pokytis reikšmingai nesiskyrė [334]. Lyginant antrosios kartos SKT (EE 0,035 mg/CPA 2 mg) su ketvirtosios kartos SKT (EE 0,03 mg/ DRSP 3 mg) kūno plaukuotumui, reikšmingų skirtumų nenustatyta. Išvadose teigiama, kad antrosios ir ketvirtosios kartos SKT pasižymi panašiu poveikiu moters kūno plaukuotumui [227].

2.9.1. 4. Hirsutizmo sąsajos su moters emocine būkle ir seksualine funkcija

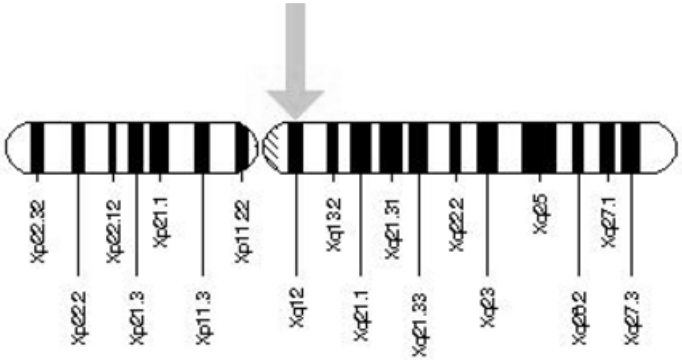
Hirsutzimas yra ne tik kosmetinė problema, neigiamai įtakojanti gyvenimo kokybę [58]. Ji dažnai būna susijusi su androgenų pertekliumi [293]. 70–80 proc. moterų, kurioms nustatytas androgenų perteklius, diagnozuojamas hirsutizmas [240]. Hirsutizmas, akne ir alopecija mažina moterų pasitikėjimą savimi bei sukelia psichologinį stresą [190]. Teigiama, kad moterys padidintą kūno plaukuotumą suvokia kaip ilgai trinkančią ligą, tai sukelią nuolatinį nerimą ir liūdesį [37]. Kiti autoriai neranda hirsutizmo, susijusio su androgenų pertekliumi, įtakos moterų blogos savijautos ir depresijos išsivystimui [270]. Ydomu tai, kad dažnai moterys pačios linkę pervertinti hirsutizmo išreikštumą ir vertina jį aukštesniais balais, lyginant su gydytojais [130]. Hirsutizmo poveikis moters seksualinei funkcijai išlieka neaiškus. 2014 Irane atlikto skerspjūvio tyrimo rezultatai parodė, kad hirsutizmas neigiamai įtakojo moterų lytinę funkciją, reikšmingai mažindamas FSFI vidurkį, p<0,008 [113]. 2007 m. atvejo ir kontrolės tyrimas, vykdytas Lenkijoje atskleidė, jog seksualinė disfunkcija proporcingai didėja hirsutizmo laipsnio išreikštumui [106]. Tuo tarpu Stovall 2012 m. tyrimas neparodė hirsutizmo įtakos moterų seksualinės funkcijos pokyčiams [420].

2.9.2. Androgenų receptoriaus polimorfizmo sąsajos su sudėtinių kontraceptinių tablečių sukeliamais nepageidaujamais reiškiniais

2.9.2.1. Androgenų receptorius

Androgenų receptorius (AR) užkoduotas *AR* geno X (Xq11-12.) chromosomoje (2.9.2.1.1 pav.), kuris yra steroido receptoriaus superšeimos narys [461] *AR* – tai baltymas, sudarytas iš 918 amino rūgščių, kurį aktyvuoja prie jo prisijungiantys vyriški lytiniai hormonai – androgenai. Molekuliniame lygyje, androgenų poveikis yra sąlygotas per AR aktyvaciją. Androgenų poveikis ląstelėse taikiniuose priklauso nuo normalios *AR* funkcijos šiose ląstelėse.

AR genas yra transkripcijos faktorius, tarpininkaujantis fiziologiniame androgenų poveikyje. Jis svarbus vyrų seksualinei diferenciacijai ir normalių reprodukcinių funkcijų vystymuisi. Moterų *AR* yra išreikštas kiaušidėse, daugiausia granuliozinėse ląstelėse, taip pat dalyvauja folikulogenezėje [72].

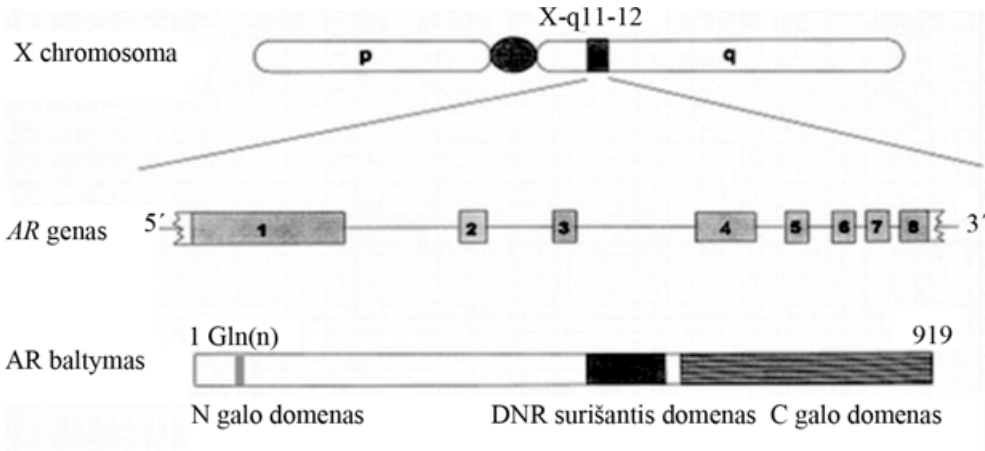


2.9.2.1.1 pav. *AR lokalizacija X chromosomoje (A Vottero, CA Stratakis,L Ghizzoni, 2013 m.)*

Vyrai turi vieną AR geno kopiją, moterys turi dvi AR geno kopijas. Moterų AR geno tik vienas alelis yra funkcinis, kitas yra atsitiktinai inaktyvuojamas X chromosomoje [17].

AR genas yra daugiau nei 90 kilobaitų ilgio ir koduoja baltymą, kuris turi 3 pagrindinius funkcinius domenus: NH_2 domeną (N galo domenas), deoksiribonukleo rūgšties (DNR) prisijungiantį domeną ir ligandus (steroidą) surišantį domeną (C galo domenas) [332]. AR geną sudaro 8 egzonai (koduojančios dalys) [160]. NH_2 domeną koduoja 1 egzonas, DNR prisijungiantį domeną koduoja 2–3 egzonai ir ligandus surišantį domeną koduoja 4–8 egzonai (2.9.2.1.2 pav.) [17]. C galo domenas jungiasi su hormonu, o su

DNR molekule jungiasi vidurinis domenas. Pirmas *AR* geno egzonas turi du polimorfinius trinukleotidus: CAG (citozinas–adeninas–guaninas), kuris koduoja poliglutamininį kelią ir GGC (guaninas–guaninas–citozinas), kuris koduoja poliglicininį kelią [160].



2.9.2.1.2 pav. *AR genas ir koduotas AR baltymas (G Bagchi, NH Moniri, Y Daaka, 2006 m.)*

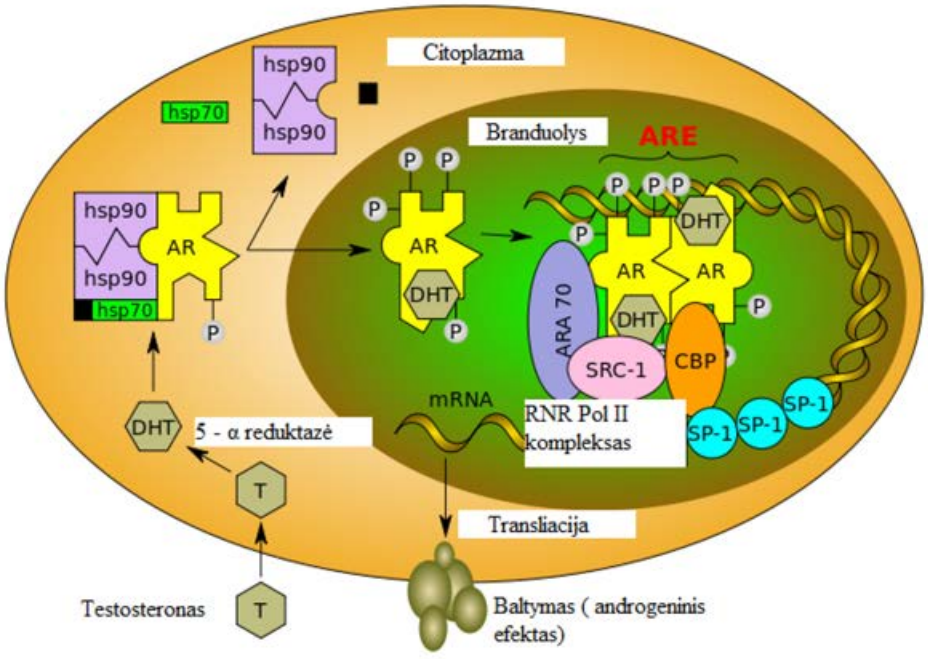
Žmonių AR gene CAG pasikartojimų skaičius gali siekti nuo 8 iki 35 kartų, o GGC – nuo 8 iki 30 kartų. Tripletų CAG ir GGC skirtingų alelių ilgių pasikartojimo dažnis turi įtakos AR aktyvumui.

AR geno skirtingų CAG tripletų variacijos polimorfizmai rodo nepaprastus skirtumus įvairiose etninėse grupėse. Afrikos populiacijoje nustatyti trumpiausi CAG pasikartojimai, Azijos gyventojams ilgiausi, o baltaodžiai ir Amerikos indėnai turi vidutinį CAG tripletų pasikartojimą [436]. Trumpos CAG jungtys vadinamos tuomet, jei tripletų pasikartojimų skaičius ≤23, ilgos CAG jungtys vadinamos kai tripletų pasikartojimų skaičius >23 [114].

AR geno CAG ir GGC pasikartojimo skaičius veikia androgenų receptorių aktyvumą ir tam tikra pasikartojimo seka siejama su ligomis, kurias lemia androgenų kiekio pokyčiai. Manoma, kad genų, kurie koduoja androgenų metabolizme dalyvaujančius fermentus, polimorfizmai gali turėti įtakos moterų nevaisingumui, hirsutizmui, padidėjusiam T kiekiui organizme [196].

2.9.2.2. Androgenų receptoriaus veikimo mechanizmas

Androgenai, patekę į ląstelę, jungiasi su neaktyviu AR, esančiu citoplazmoje, kuris būna prisijungęs 70 kDa šilumos šoko baltymą ir 90 kDa šilumos šoko baltymą. Susijungus AR su androgenais nuo AR atsiskiria Hsp baltymai, vyksta komplekso fosforilinimas ir susidaręs AR bei androgenų (T ir DHT) kompleksas keliauja į branduolį. Branduolyje šis kompleksas dimerizuojasi (susijungia) su tokiu pačiu AR. Dimerizacija ir prisijungimas prie DNR sekų vyksta tik tam tikrose DNR vietose (ARE). Tuomet jungiasi transkripcijos faktorius ir deoksiribonukleo rūgšties (RNR) polimerazė II – vyksta informacinės RNR sintezė, baltymų sintezė citoplazmoje, kurios išraiška – biologinis efektas (2.9.2.2.1 pav.) [244].



2.9.2.2.1 pav. *AR veikimo mechanizmas*
(A Konno, MI Murayma,T Hasegawa, 2011 m.)

2.9.2.3. Tyrimai, susiję su androgenų receptoriaus geno polimorfizmu ir moters seksualine funkcija

Atliktų tyrimų, vertinančių AR geno polimorfizmo sąsajas su moters seksualine funkcija, duomenys yra prieštaringi. Westberg, Ibanez, Brum atliktų tyrimų duomenys parodė, kad AR geno CAG trumpų alelių pasikartojančios sekos yra susijusios su didesne T koncentracija moterims, esant

premenopauzėje ir postmenopauzėje bei su paauglių hiperandrogenzimu. Taip pat AR geno CAG trumpų alelių pasikartojimas stebimas moterims, esant PKS ir padidėjusiam T kiekiui [49, 199, 466]. CAG pasikartojimo ilgis veikia androgenų geno ekspresiją plauko folikule bei riebalinėse liaukose, taip sąlygodamas hirsutizmą bei padidėjusį spuoguotumą esant hiperandrogenizmui [57].Yra duomenų, jog trumpų CAG alelių pasikartojimų sekos yra siejamos su verbaline agresija ir depresija, kai tuo tarpu ilgų alelių – su transseksualumu bei pažintinių funkcijų senėjimu [186, 466].

Duomenys apie AR polimorfizmo įtaką moters vaisingumui išlieka prieštaringi. Hickey T teigia, kad AR geno CAG alelių polimorfizmas yra siejamas su nevaisingumu, kai tuo tarpu Canale D tyrime nepastebėjo sąsajų tarp CAG polimorfizmo ir moterų nevaisingumo [186, 388]. Kinijoje 2014 m. atliktas tyrimas parodė, kad trumpos CAG jungtys (tripletų pasikartojimų skaičius ≤22) siejamos su padidinta pasikartojančių savaiminių persileidimų rizika [486].

AR geno GGC polimorfizmo reikšmė mažiau žinoma. 2007 m. atliktame tyrime [188] nustatytos reikšmingos sąsajos su GGC pasikartojimo skaičiumi (n≥17) ir padidėjusia T koncentracija, p=0,002.

SKT vartojimo įtaka genų ekspresijai mažai tirta. Yra publikuota nedaug tyrimų, parodančių ryšį tarp AR geno polimorfizmo ir moters seksualinės funkcijos bei nuotaikos pokyčių tarp SKT vartotojų [188, 359]. Androgenai, sąveikaudami su intraląsteliniais receptoriais ir aktyvindami genų ekspresiją, sukelia įvarius biologinius reiškinius [114, 192]. 2012 m. Belgijoje atliktas randomizuotas tyrimas, kurio tikslas buvo nustatyti ar T koncentracija yra susijusi ne tik su hormoninės kontracepcijos vartojimu, bet ir su genetine variacija AR gene. Taip pat norėta atskleisti ar moters seksualinė funkcija siejasi su variacijomis AR gene ir hormoninės kontracepcijos vartojimu. Gautos išvados, kad moters seksualinė funkcija yra susijusi su androgenų jautrumu, kurį lemia AR geno CAG alelių sekos. Alelio ilgis buvo tiesiogiai susijęs su moters seksualine funkcija. Moterys su ilgesniu ir tuo pačiu labai aktyviu AR geno aleliu, nurodė stipresnį lytinį potraukį. Įdomu tai, kad trumpos CAG sekos buvo susijusios su didesne T ir LT koncentracija kraujo serume. Nors tyrimas ir parodė AR geno polimorfizmo ryšį su androgenų koncentracija tarp moterų, vartojančių hormonines kontracepcijos priemones, apibendrindami tyrimo autoriai teigia, kad maža imtis (n=55) galėjo įtakoti rezultatus, todėl reikalingi didesnės imties tinkamo dizaino tyrimai [114].

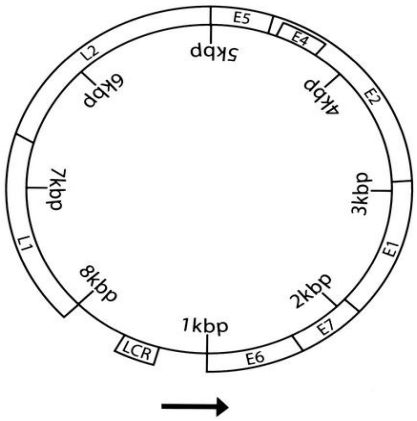
Skirtingose populiacijose AR geno polimorfinių nukleotidų (CAG, GGC) pasikartojimo variacijos yra skirtingos kaip ir AR aktyvumas bei su tuo susiję androgenų koncentracijos pokyčiai. Lietuvos moterų AR geno polimorfizmas nėra tirtas.

2.10. Sudėtinių kontraceptinių tablečių vartojimo sąsajos su žmogaus papilomos viruso plitimu

2.10.1. Žmogaus papilomos virusas

1970 m. Harald zur Hausen identifikavo žmogaus papilomos virusą (ŽPV) lytinių organų karpose bei gimdos kaklelyje, vėliau izoliavo ir nustatė, kad ŽPV gali turėti daug geno rūšių. Harald zur Hausen pirmasis įrodė, kad 16/18 ŽPV rūšys padidina gimdos kaklelio vėžio susirgimo riziką ir už šį atradimą 2008 m. buvo apdovanotas Nobelio premija [319, 431]. PSO teigia, jog Pasaulyje kasmet diagnozuojama daugiau nei 500 000 gimdos kaklelio vėžio atvejų iš kurių 80 proc. 15–45 metų amžiaus moterys, gyvenančios išsivysčiusiose šalyse [483].

ŽPV – *Papillomaviridae* šeimos, neturintis apvalkalėlio, DNR virusas. ŽPV yra 52 nm diametro, dvigrandė, uždara, žiedo formos DNR sudaryta iš apytiksliai 7200–8000 bazių porų [316]. ŽPV genomas sudarytas iš dviejų struktūrinių baltymų (L1 ir L2) ir septynių funkcinių genų (E1–E7). E6 ir E7 genai pasižymi stipriu onkogeniniu potencialu (2.10.1.1 pav.) [93].



2.10.1.1 pav. *ŽPV DNR genomas (L Denny, L Kuhn, M De Souz, 2005 m.)*

ŽPV yra klasifikuojamas ne pagal serotipą, tačiau pagal genotipą. Šiuo metu yra žinoma daugiau kaip 200 ŽVP rūšių, iš kurių apie 40 rūšių aptinkama lytinių organų gleivinėje. Pagal onkogeniškumą ŽPV rūšys skirstomi: mažos vėžio rizikos (6, 11, 42, 43, 44) ir didelės vėžio rizikos (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 50, 51, 53, 55, 56, 58, 59, 64, 68) [103]. ŽPV, priklausomai nuo rūšies ir ŽPV infekcijos lokalizacijos, sukelia įvairias klinikines patologijas (2.10.1.1 lentelė) [271].

2.10.1.1 lentelė. *Žmogaus papilomos viruso rūšys ir su šia infekcija susijusios ligos (Lytiškai plintančių infekcijų diagnostika ir gydymas. Kaunas: Mokomoji knyga. KMU, 2007 m.)*

Su ŽPV infekcija susijusios ligos	**ŽPV rūšys****
Padų karpos (*verruca plantaris*)	1, 2, 4, 63
Paprastosios karpos (*verruca vulgaris*)	2, 1; 4, 7, 41, 57, 65, 77, 3, 10, 28
Plokščiosios karpos	3, 10, 26, 27, 28, 38, 41, 49, 75, 76
Burnos papilomatozė	6, 11
Burnos hiperplazija	13, 32
Gerklų papilomatozė	6, 11, 30*, 16*, 18*
Tonzilių karcinoma	16*, 33*
Junginės papilomos, karcinomos	6, 11, 16
Didelės rizikos gimdos kaklelio intraepitelinė neoplazija	16*, 18*, 6, 11, 31, 34, 33*, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 56, 58, 66
Gimdos kaklelio vėžys (karcinoma)	16*, 18*, 31*, 45*, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 66, 68, 70
Plokščioji kandiloma	16*, 18*, 31, 45, 33*, 39, 51, 52, 56, 58, 66, 68, 70
Anogenitalinės karpos (*condyloma acuminatum*)	6, 11; 30, 42, 43,45, 51, 54, 55, 70
Genitalijų carcinoma (makšties, varpos, išangės)	16, 18, 31, 45, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 66, 68

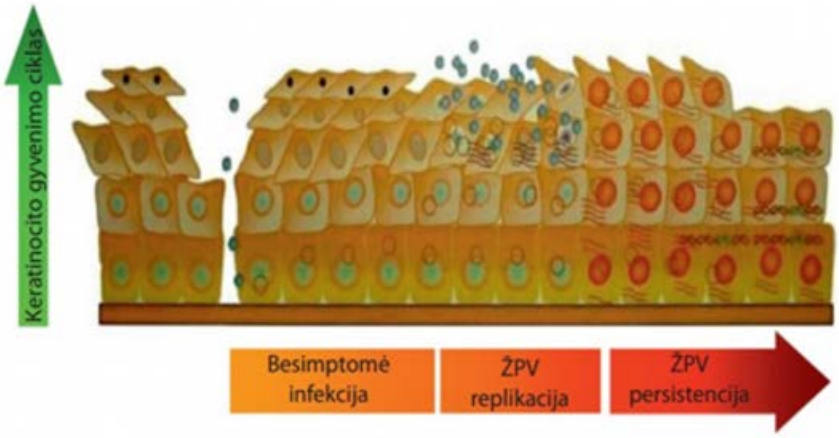
*Pažymėti didelės onkogeninės rizikos ŽPV rūšys.
**Rūšys pateikiami pagal dažnumą.

2.10.2. Žmogaus papilomos viruso patogenezė

ŽPV plinta lytinių santykių (vaginalinių, oralinių, analinių) metu, esant odos–odos kontaktui su ŽPV infekuotu asmeniu. Užsikrėtimas šia infekcija galimas tiek per heteroseksualius, tiek per homoseksualius santykius. ŽPV užsikrėtimo rizika susijusi su lytinių partnerių skaičiumi ir lytinio gyvenimo pradžia. Infekuota ŽPV motina virusą gali perduoti kūdikiui gimdymo metu [52]. Galimas užsikrėtimas ne vienu, bet keliomis ŽPV rūšimis [360].

ŽPV infekcijos sukeltų pažeidimų histologiniai pokyčiai priklauso nuo infekcijos vietos ir ją sukėlusio viruso tipo. Patekęs į organizmą, ŽPV apsigyvena bazinėse ląstelėse, esančiose odoje ir gleivinėse. ŽPV ląstelėse sukelia citolizę, latentinę bei lėtinę infekciją. Užkrėstų ląstelių branduolyje, naudojant ląstelės RNR, vyksta virusų replikacija. Virusai persistuoja epitelio ląstelių pamatinėje membranoje. Nepriklausomai nuo lokalizacijos, ŽPV sukelia ląstelių pažeidimų, pasireiškiančių ne destrukcija, bet labai padidėjusia proliferacija ir vakuolizacija [104, 445]. Dažniausiai ŽPV infekcija yra laikina, t. y. praeina savaime be gydymo, tačiau pažeidimai gali atsinaujinti dėl ląstelinio imuniteto atsako [445, 491]. Nustatyta, kad ŽPV

sukeltos ligos dažniau pasireiškia, esant pirminiam arba antriniam imunodeficitui. Sutrikus imuniniam atsakui, subklinikinė infekcija staiga gali virsti klinikine (2.10.2.1 pav.). Ypač dažna ŽPV infekcija ŽIV infekuotiems asmenims [6].



2.10.2.1 pav. *ŽPV patogenezė (A Ambrozaitis. Infekcinių ligų vadovas. Vilnius: UAB „Vaistų žinios“;2010 m.)*

Apie 4 proc. visų onkologinių susirgimų yra susiję su ŽPV infekcija. ŽPV gali sukelti:

1. Genitalijų karpas (makšties, varpos, išangės, tarpvietės ir kt.).
2. Makšties, varpos, išangės vėžį.
3. Gimdos kaklelio vėžį.
4. Tonzilių, liežuvio ir kt. vėžį.
5. Gerklės, gerklų papilomatozę [415].

Su ŽPV infekcija susiję burnos bei viršutinių kvėpavimo takų gleivinės pažeidimai.

Lytinių oralinių santykių metu užsikrečiama ŽPV, pažeidžiama burnos ir kvėpavimo takų gleivinė. Nustatyta, kad Jungtinėse Amerikos Valstijoje 80 proc. lytiškai aktyvių 14–44 metų žmonių turėjo orogenitalinius santykius su priešingos lytinių asmeniu, o tai rodo, kad ŽPV perdavimo tikimybė oralinių santykių metu galbūt dažna [73]. ŽPV gali būti atsitiktinai identifikuojama sveikų žmonių burnoje (2.10.2.1 lentelė) [277]. Jungtinių Amerikos Valstijų burnos ŽPV plitimas 6,9 proc. (95 proc. PI 5,7–8,3 proc.), iš kurių didelės rizikos ŽPV plitimas 3,7 proc. (95 proc. PI 3,0– 4,6 proc.) ir 16 ŽPV tipo plitimas 1,0 proc. (95 proc. PI 0,7–1,3 proc.) [296].

2.10.2.1 lentelė. *Žmogaus papilomos viruso infekcijos plitimas sveikų žmonių populiacijoje (L Luongo de Matos, G Angelucci Miranda,CL Cernea ir kiti, 2015 m.)*

Tyrimai, metai	Populiacija (n)	Tiriamoji medžiaga
Sacramento, 2006 m.	Sveiki pacientai (50)	Orofaringinė sritis
Esquenazi, 2010 m.	Sveiki universiteto studentai (100)	Burna
Horewicz, 2010 m.	Pacientai su dantenų pažeidimais ir sveika burnos gleivine (104)	Burna
Tristao, 2010 m.	Sveiki pacientai (125)	Burna
Kreimer, 2013 m.	Sveiki vyrai (499)	Burna
Cavenaghi, 2013 m.	Sveiki pacientai (124)	Burna ir orofaringinė sritis
Araujo, 2014 m.	Sveiki pacientai (166)	Burna ir orofaringinė sritis
Machado, 2014 m.	Sveiki vyrai (514)	Burna

ŽPV (2, 6, 11 ir kiti rūšys) sukelia kvėpavimo takų, ypač gerklų, gleivinės papilomatozę. Kai kurios didelės rizikos ŽPV rūšys gali sukelti liežuvio ir tonzilių vėžį (orofaringinės srities). Orogenitalinės kilmės orofaringinės srities vėžiu vyrai serga tris kartus dažniau nei moterys [7]. Su orofaringinės srities (burnos, ryklės, gerklų) vėžio rizika dažniausiai susiję 16 ir 18 ŽPV rūšys, kurių plitimas sudaro 24,5 proc. (95 proc. PI 16,4 proc.-36,7 proc.) [208]. Nustatyta, kad ŽPV antikūnių E6 ir E7 buvimas labiau siejamas su orofaringinės srities nei su burnos ertmės vėžiu [361]. Onkogeninių ŽPV rūšių genominė DNR nustatoma apie 25 proc. visų galvos ir kaklo suragėjusių ląstelių karcinomų atvejų [414]. 2011 m. Prancūzų tyrimo duomenimis ŽPV nustatyta 46,5 proc., esant orofaringinės srities suragėjusių ląstelių karcinomai ir 10,5 proc., esant burnos ertmės suragėjusių ląstelių karcinomai [142]. 2.10.2.2 lentelėje pateikiama tyrimų apžvalga,

2.10.2.2 lentelė. *Žmogaus papilomos viruso infekcijos plitimas sveikų žmonių populiacijoje (L Luongo de Matos, G Angelucci Miranda,CL Cernea ir kiti, 2015 m.)*

Palyginamieji tyrimai, metai (sveiki pacientai lyginant su sergančiais suragėjusių ląstelių carcinoma, SLK)	Populiacija, n	Tiriamoji medžiaga
Soares, 2002 m.	SLK (10) ir gerybiniai burnos pažeidimai (20)	Burna
Soares, 2003 m.	SLK (27) ir gerybiniai burnos pažeidimai (30)	Burna
Fregonesi, 2003 m.	SLK (17), priešvėžiniai susirgimai (10) ir gerybiniai burnos pažeidimai (19)	Burna
Cortezzi, 2004 m.	SLK (16) ir sveiki pacientai (142)	Burna ir orofaringinė sritis
Silva, 2007 m.	SLK (50) ir sveiki pacientai (10)	Burna
Mazon, 2011 m.	SLK (19), priešvėžiniai susirgimai (18) ir gerybiniai burnos pažeidimai (18)	Burna

kurioje nustatytos ŽPV plitimo sąsajos su burnos bei viršutinių kvėpavimo takų vėžiniais susirgimais [277]. Sumažinti ŽPV perdavimo riziką oralinių lytinių santykių metu gali tinkamas ir taisyklingas prezervatyvų naudojimas [460].

2.10.3. Žmogaus papilomos virusas ir gimdos kaklelio vėžys

Gimdos kaklelio vėžys – antras pagal dažnį (po krūties vėžio) piktybinis 15–44 metų moterų navikas Europos Sąjungos šalyse. Gimdos kaklelio vėžio atvejų skaičius ES yra 10,6/100 000 gyventojų. Kasmet nustatoma apie 33 tūkst. naujų ligos atvejų ir 15 tūkst. mirčių. Vienas svarbiausių rizikos veiksnių, lemiančių gimdos kaklelio vėžio išsivystymą, ŽPV infekcija lytiniuose takuose. 99 proc. gimdos kaklelio vėžio atvejų yra susiję su genitaline ŽPV infekcija [233].

Lietuvoje kiekvienais metais daugiau kaip 5 tūkst. moterų nustatoma gimdos kaklelio pokyčių, daugiau nei 500 moterų jie virsta vėžiu. Sergamumas gimdos kaklelio vėžiu Lietuvoje yra vienas didžiausių tarp Europos Sąjungos šalių – 27,7 atvejo 100 tūkst. moterų per metus (2011 m.). Didelis sergamumas gimdos kaklelio vėžiu lemia didelį mirtingumą nuo jo – 12,3 atvejo 100 tūkst. moterų per metus (2011 m.) [445].

Daugelis ŽPV infekcijų nesukelia simptomų, yra nepavojingos ir jas įveikia natūrali organizmo imuninė sistema, tačiau kai kurių moterų organizmuose šis virusas išlieka. ŽPV gali sukelti gimdos kaklelio epitelio displaziją ir anomalių ląstelių augimą. Maždaug per 10–15 metų ŽPV paveiktos gimdos kalelio epitelio ląstelės gali virsti anomaliomis ir išsivystyti į gimdos kaklelio vėžį. Pagal riziką sukelti gimdos kaklelio vėžį ŽPV rūšys skirstomi į mažos rizikos ŽPV, didelės rizikos ir ypač didelės rizikos (2.10.3.1 lentelė) [8, 350].

2.10.3.1 lentelė. *Žmogaus papilomos viruso klasifikacija (PE Castle, AC Rodrguez, D Robert, 2011 m.)*

ŽPV klasifikacija	ŽPV rūšys
Mažos rizikos	6,11, 34, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73, 81
Didelės rizikos	31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68
Ypač didelės rizikos	16, 18

Skiriami du gimdos kaklelio vėžio rūšys: plokščialąstelinis vėžys, išsivystantis iš epitelio ląstelių (80–90 proc. visų gimdos kaklelio vėžio atvejų); adenokarcinoma, išsivystanti iš liaukinių ląstelių (sudaro 10–20 proc. visų gimdos kaklelio vėžio atvejų) [321]. Fiziologinė gimdos kaklelio būklė taip pat gali turėti įtakos tam tikrų rūšių ŽPV plitimui tam tikru amžiaus

tarpsniu. Vyresnėms nei 30 metų moterims rizika užsikrėsti ŽPV žymiai sumažėja, tačiau jo išlikimas dažnėja. Taip yra ir todėl, kad jaunų moterų gimdos kaklelio transformacijos zona yra gimdos kaklelio makštinėje dalyje, čia mažai gaminama apsauginių gleivių, silpniau nei suaugusių moterų veikia vietinis imuninis atsakas, o transformacijos zona yra jautri įvairių veiksnių poveikiui, todėl susidaro palankios sąlygos ŽPV įsiskverbti į šią zoną ir ten persistuoti [345, 346].

2.10.4. Sudėtinių kontraceptinių tablečių vartojimo sąsajos su žmogaus papilomos viruso plitimu

SKT vartojimo sąsajos su ŽPV išlieka neaiškios, tai gali lemti tiek seksualinė elgsena, tiek pasikeitusi hormoninė pusiausvyra, aktyvinanti ŽPV geno ekspresiją [213]. Keliamos hipotezės, aiškinančios ŽPV dažnesnį identifikavimą vartotojų tarpe nei bendroje populiacijoje ir kodėl SKT sudėtyje esantys lytiniai hormonai veikia su ŽPV susijusio gimdos kaklelio vėžio išsivystymą:

I Lytiniai hormonai skatina gimdos kaklelio ektopijos formavimąsi ir taip padidina ŽPV atsiradimo riziką.

II Lytiniai hormonai keičia imuninį atsaką į ŽPV, palengvindami viruso persistavimą ir išsivystymą iki priešvėžinių susirgimų.

II Lytiniai hormonai padidina priešvėžinių susirgimų atsiradimo riziką ir progresavimą iki invazinio vėžio [309].

I Hipotezė: lytiniai hormonai skatina gimdos kaklelio ektopijos formavimąsi ir taip padidina ŽPV atsiradimo riziką.

Moterys, vartojančios SKT, lytiškai aktyvesnės ir turi rizikingesnius lytinius santykius (Pvz.; nevartoja prezervatyvų) lyginant su moterimis, vartojančiomis barjerines kontracepcijos priemones ar natūralius šeimos planavimo metodus [46, 343]. Dėl nesaugių lytinių santykių padidėja ŽPV atsiradimo rizika, tuo pačiu ir gimdos kaklelio vėžio išsivystymo rizika. Hormoninė kontracepcija palaiko stulpinio epitelio buvimą ektocervikalinėje dalyje ir gimdos kaklelio transformacijos zonoje, t. y. lemia vadinamą gimdos kaklelio ektopiją [207]. SKT vartojančios moterys pasižymi padidintu biologiniu jautrumu ŽPV infekcijos poveikiui [313]. Remiantis skerspjūvio tyrimų duomenų analize, teigiama, kad SKT vartojimas >6 m. siejamas su padidintu ŽPV infekcijos plitimu [166], ypatingai jaunesnių nei 35 m. amžiaus moterų grupėje [283]. 2.10.4.1 lentelėje pateikiama tyrimų apžvalga, vertinančių naujų ŽPV atvejų identifikavimą tarp SKT vartojančių moterų [309].

2.10.4.1 lentelė. *Tyrimų, vertinančių hormoninės kontracepcijos vartojimo įtaką žmogaus papilomos viruso infekcijos atsiradimui, apžvalga (AM Morgan, LK Sabra, 2011 m.)*

Autorius, metai	Tiriamųjų amžiaus vidurkis	Tyrimo dizainas	Dalyvių skaičius, n	Hormoninės kontracepcijos priemonės	Žinios apie kontraceptinių preparatų vartojimą	Rezultatai
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
Burk, 1996 m.	20,4	X	604	SKT	Esamos SKT vartotojos	Esamos SKT vartotojos turėjo padidintą ŽPV infekcijos riziką.
Kjaer, 1997 m.	20-29	X	1000	SKT	SKT vartojimo trukmė	SKT vartojimas >5 metai padidina ŽPV infekcijos riziką.
Ley, 1991 m.	22,9	X	467	SKT	Anamnezėje vartojusios SKT, vartojimo trukmė	Tiek trumpas (1 metai), tiek ilgas (> 5 metai) SKT vartojimas siejamas su padidinta ŽPV infekcijos rizika.
Pham, 2003 m.	15–65	X	922	SKT	Anamnezėje vartojusios SKT, esamos SKT vartotojos	Esamos SKT vartotojos turėjo padidintą ŽPV infekcijos riziką.
Rosseau, 2000 m.	33,3	AK	729	SKT	SKT vartojimo trukmė	Tiek trumpas (< 6 metai), tiek ilgas (> 6 metai) SKT vartojimas siejamas aukštos rizikos ŽPV ir ŽPV 16 tipo identifikavimu.
Kotloff, 1998 m.	22,5	X	414	SKT	Esamos SKT vartotojos	SKT vartojimas nežymiai siejamas su ŽPV infekcijos plitimu.
Marks, 2011 m.	29,6	X	1070	SKT	Esamos SKT vartotojos, SKT vartojimo trukmė, anamnezėje vartojusios SKT	SKT vartojimas >6 metai siejamas su padidintą ŽPV infekcijos rizika.
Molano, 2002 m.	>35	X	1859	SKT	Anamnezėje vartojusios SKT, esamos SKT vartotojos	Teigiamos SKT vartojimo ir ŽPV sąsajos.
Vaccarella, 2006 m.	>35		15145	SKT	Esamos SKT vartotojos, SKT vartojimo trukmė	Nenustatyta SKT vartojimo sąsajų su ŽPV infekcijos identifikavimu.
Moreno, 2002 m.	>35	AK	1916	SKT	Anamnezėje vartojusios SKT, SKT vartojimo trukmė	Nenustatyta SKT vartojimo sąsajų su ŽPV infekcijos identifikavimu.

2.10.4.1 lentelės tęsinys

1	2	3	4	5	6	7
Harris, 2009 m.	18–50	AK	724	DMPA	Esamos SKT vartotojos, SKT vartojimo trukmė	DMPA vartojimas > 1 metai siejamas su aukštos rizikos ŽPV infekcijos identifikavimu.
Giuliano, 2001 m.	33,1	X	2319	DMPA	Esamos SKT vartotojos vs buvusios SKT vartotojos	DMPA vartojimas siejamas su aukštos rizikos ŽPV infekcijos identifikavimu.
Marks, 2011 m.	29,6	X	1070	DMPA	Esamos SKT vartotojos, SKT vartojimo trukmė, anamnezėje vartojusios SKT	Nenustatyta SKT vartojimo (esamos vartotojos ar anamnezėje vartojusios) sąsajų su ŽPV infekcijos identifikavimu.

X – skerspjūvio tyrimo dizainas; AK – atvejo kontrolės tyrimo dizainas;
SKT – sudėtinės kontraceptinės tabletės; DMPA – depotmedroksiprogesterono acetatas.

II Hipotezė: lytiniai hormonai keičia imuninį atsaką į ŽPV, 58alenkvindami viruso persistavimą ir išsivystymą iki priešvėžinių susirgimų.

Jei didesnį ŽPV infekcijos plitimą tarp esamų ir/ar ilgą laiką vartojančių SKT moterų negalima paaiškinti dėl didesnės ŽPV užsikrėtimo rizikos, tuomet galbūt SKT vartojimas siejamas su padidinta infekcijos persitavimo rizika. Viruso persistavimas yra pagrindinis gimdos kaklelio onkogenininių susirgimų rizikos veiksnys dėl citotoksinių T limfocitų CD4+ ir CD8+ sutrikusio atsako [417]. Moterys, esant persistuojančiai ŽPV infekcijai ir gimdos kaklelio pažeidimams, pasižymi sumažėjusiu in vitro limfoproliferaciniu atsaku imunologiniams veiksniams (pvz., fitohemaglutinino mitogenui ar ŽPV specifiniams antigenams), mažinantiems IFN-γ, didinantiems IL-10 ir aktyvinantiems T ląstelių funkciją [137, 393]. Lytiniai hormonai gali tiesiogiai įtakoti imuninių ląstelių funkciją, prisijungdami prie intraląstelinių receptorių ir keisdami imuninę sistemą reguliuojančių genų transkripciją [132, 421]. Danijoje 2010 m. atliktas perspektyvinis tyrimas nustatė, kad SKT vartojimas 2 metus padidina ŽPV persitavimo riziką [323], o kiti trys tyrimai (Richardson 2005 m., Shew 2006 m., Sycuro 2008 m.) nerado SKT vartojimo ir ŽPV infekcijos persistavimo sąsajų.

III Hipotezė: Lytiniai hormonai padidina priešvėžinių susirgimų atsiradimo riziką ir progresavimą iki invazinio vėžio.

Žinoma, kad lytinių hormonų *in vitro* keičia E6/E7 genų ekspresija. Tiriant pelių ŽPV 16 E6/E7 genus nustatyta estradiolio poveikis kancerogenezėje [399]. Atvejo kontrolės tyrimas, atliktas Kosta Rikoje, nustatė, kad ilgalaikis SKT vartojimas (>5 metai) turėjo ryšį su gimdos kaklelio onkogeniniais (CIN2/3) pakitimais [189].

Apibendrinant, galima teigti, jog nėra visiškai aišku ar SKT vartojimas padidina ŽPV infekcijos sukelto gimdos kaklelio vėžio išsivystimo riziką. Nors atvejo kontrolės tyrimai randa SKT vartojimo ir ŽPV paplitimo sąsajas, perspektyviniai tyrimai rodo, kad su ŽPV susijusių prekancerogeninių susirgimų patogenezė išlieka diskutuotina tema [309].

3. TIRIAMASIS KONTINGENTAS IR JŲ TYRIMO METODAI

Išskyrėme tris mokslinio tyrimo dalis:

1. Kohortinis lyginamasis sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikio metoboliniams, androgenų koncentracijos, kraujo krešumo rodiklių, psichologiniams bei seksualinės funkcijos pokyčiams moters organizme tyrimas.
2. Randomizuotas antrosios ir ketvirtosios kartos sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikio metoboliniams, androgenų koncentracijos, kraujo krešumo rodiklių, psichologiniams ir seksualinės funkcijos pokyčiams moters organizme tyrimas.
3. Randomizuotas perspektyvinis sudėtinių kontraceptinių tablečių ir barjerinių kontraceptinių priemonių poveikio moters seksualinei funkcijai tyrimas.

3.1. Kohortinio lyginamojo sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikio metoboliniams, androgenų koncentracijos, kraujo krešumo rodiklių, psichologiniams ir seksualinės funkcijos pokyčiams moters organizme tyrimo tiriamasis kontingentas bei tyrimo eiga

Į tyrimą buvo pakviestos 18–40 metų sveikos moterys, turinčios reguliarius menstruacijų ciklus (22–35 dienos), kurios kreipėsi į gydytoją akušerį ginekologą Kauno mieste, norėdamos pasitarti dėl kontracepcijos ar atlikti profilaktinį patikrinimą nuo 2013 m. vasario 1 d. iki 2015 m. birželio 1 d.

Moterų atranka

Atrankos metu moterys apklaustos, surinkta gyvenimo ir ligų anamnezė. Buvo klausiama apie galimas skydliaukės ligas, apie buvusias tromboembolines komplikacijas praeityje ar tarp pirmosios eilės giminių. Moterims atlikta bendroji įprastinė ir specialioji apžiūra:

1. KMI apskaičiavimas (pamatavus moterų ūgį ir svorį).
2. L/K apimties matavimas centimetrine juostele.
3. AKS bei ŠSD įvertinimas.
4. Plaučių auskultacija ir pilvo organų palpacija.
5. Nustatyta ar nėra kojų venų varikozės ir/ar trombozės požymių.
6. Bimanualinis ginekologinis tyrimas.
7. Krūtų apčiuopa.
8. Ultragarsinis lytinių organų ištyrimas, norint įvertinti galimas anatomines vidinių lytinių organų anomalijas.

Moterys, atitinkančios vertinimo kriterijus, pakviestos atlikti tyrimą. Tyrimo dalyvėms paaiškintas tyrimo tikslas, eiga, atliekamos procedūros, konfidencialumo ir anonimiškumo principai. Moterys, sutikusios dalyvauti tyrime, paprašytos perskaityti ir pasirašyti *Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo* formą (1 priedas). Tiriamosios pakviestos atvykti pirmam vizitui.

Moterų įtraukimo kriterijai:

1. Amžius 18–40 metų.
2. Sveikos moterys, nesergančios gretutinėmis ligomis – lėtinėmis neinfekcinėmis ligomis, lėtinėmis arba ūminėmis infekcinėmis ligomis.
3. Moterys, kurios kreipėsi į gydytoją akušerį – ginekologą konsultacijai dėl kontracepcijos metodo pasirinkimo ar norėdamos profilaktiškai pasitkrinti.
4. Nevartojančios hormoninės kontracepcijos 6 mėnesius ir daugiau.
5. Turinčios lytinį partnerį ir 4 savaičių laikotarpyje turėjusios lytinius santykius.

Netinkamumo kriterijai:

1. 3 ir 4 atsargumo kategorijos, PSO Medicininio tinkamumo kriterijai, 2010 m. [175].
2. Moterys, kurios kreipėsi į ginekologą dėl ginekologinės patologijos.
3. Moterys, turinčios nereguliarius menstruacinius ciklus (mažiau nei 25 dienos ir daugiau nei 35 dienos).
4. Moterys, planuojančios pastoti per 12 mėnesių.
5. Nėščios moterys (įtariamas ar patvirtintas nėštumas).

Apie tyrimą buvo informuotos 375 moterys. Dalyvavo 350 moterų, kurios atitiko nurodytus įtraukimo kriterijus ir neturėjo netinkamumo kriterijų. Atsako dažnis – 93,3 procentų. Moterys pakviestos dalyvauti atsitiktinės atrankos būdu.

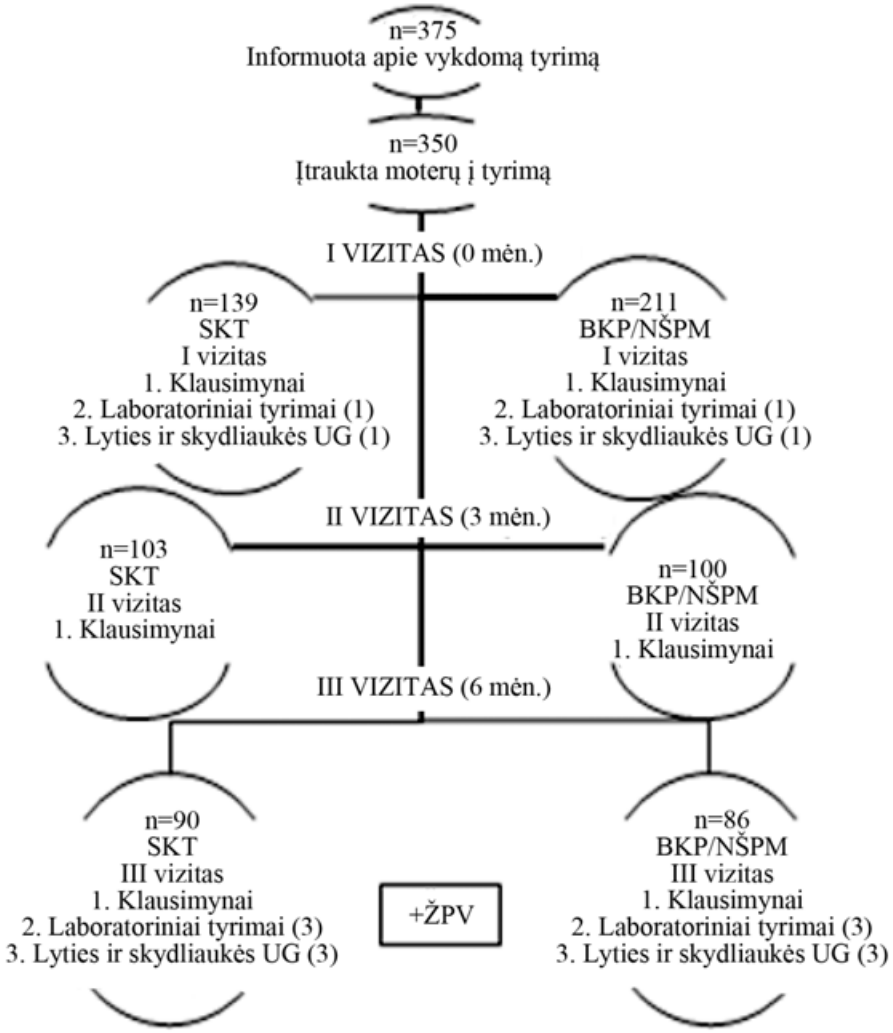
Kontrolinę grupę sudarė moterys, kurios kreipėsi į ginekologą dėl profilaktinės patikros ir nepageidaujančios hormoninės kontracepcijos. Kontrolinės grupės moterims rekomenduota toliau taikyti barjerines kontracepcijos priemones (BKP) ar natūralius šeimos planavimo metodus (NŠPM).

Tiriamąją grupę sudarė moterys, kurios kreipėsi į ginekologą dėl hormoninės kontracepcijos. Jei nebuvo kontraindikacijų, tiriamosios grupės moterims skirtas vienas iš Lietuvoje registruotų SKT.

Tiriamosios paprašytos 6 mėnesius vartoti skirtą kontraceptiką.

I vizito metu tiriamąją grupę sudarė 139 moterys, kontrolinę grupę 211 moterų. Į II vizitą, t. y. praėjus 3 mėnesiams, atvyko 103 moteris iš tiria-

mosios grupės ir 100 moterų iš kontrolinės grupės. Į III vizitą, t. y. praėjus 6 mėnesiams, atvyko 90 moterų iš tiriamosios grupės ir 86 moterys iš kontrolinės grupės (3.1.1 pav.).



3.1.1 pav. *Kohortinio lyginamojo sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikio metoboliniams, androgenų koncentracijos, kraujo krešumo rodiklių, psichologiniams bei seksualinės funkcijos pokyčiams moters organizme tyrimo eiga*

Kohortinio lyginamojo sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikio metoboliniams, androgenų koncentracijos, kraujo krešumo rodiklių, psichologiniams ir seksualinės funkcijos pokyčiams moters organizme tyrimo planas pateikiamas 3.1.1 lentelėje.

Tyrimą sudarė trys vizitai:

- Atrankos vizitas.
- I (įtraukimo į tyrimą) vizitas.
- II (praėjus 3 mėnesiams) vizitas.
- III (praėjus 6 mėnesiams) vizitas.

3.1.1 lentelė. *Kohortinio lyginamojo sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikio metoboliniams, androgenų koncentracijos, kraujo krešumo rodiklių, psichologiniams ir seksualinės funkcijos pokyčiams moters organizme tyrimo planas*

Atliekamos apklausos/ar apžiūros ir laboratoriniai tyrimai	**Atrankos vizitas**	**I vizitas (0 mėn.)**	**II vizitas (po 3 mėn.)**	**III vizitas (po 6 mėn.)**
Gyvenimo ir medicininė anamnezė	✓			
Ginekologinė ir bendra klinikinė apžiūra	✓			
AKS/ŠSD	✓	✓	✓	✓
KMI/liemens/klubų apimtis	✓	✓	✓	✓
Glikemija		✓		✓
Insulinas		✓		✓
Lipidograma		✓		✓
Hormonų tyrimai: T, LT, LHSB, DHEAS		✓		✓
BKV		✓		✓
Kraujo krešumo tyrimai: DATL, SPA proc., fibrinogenas		✓		✓
Androgenų receptoriaus polimorfizmas		✓		
UG lytinių organų tyrimas	✓	✓		✓
UG skydliaukės tyrimas		✓		✓
ŽPV tyrimas (Burna ir gimdos kaklelis)				✓
mF-G skalė (Tiriamojo ar tyrėjo)		✓		✓
Socialinis-demografinis klausimynas		✓		
PSO (5) geros savijautos rodiklio klausimynas		✓	✓	✓
HADS skalės depresijos ir nerimo klausimynas		✓	✓	✓
Poros prisitaikymo skalė		✓	✓	✓
Moters seksualinio funkcionavimo indeksas		✓	✓	✓
Kontracepcijos priemonės priimtinumo klausimynas (Tiriamoji grupė)			✓	✓

I vizitas

Moterys į pirmą vizitą pakviestos atvykti folikulinės fazės metu (5–12 menstruacijų ciklo dieną, priklausomai nuo ciklo trukmės) ryte, nevalgiusios bent 8 valandas.

Moterims pakartotinai pamatuotas AKS, ŠSD, įvertintas KMI, pasveriant ir pamatuojant ūgį, bei centimetrine juostele išmatuota liemens ir klubų apimtis. Įvertinti hiperandrogenizmo požymiai, remiantis mF-G skale Atliktas ultragarsinis lytinių organų ir skydliaukės tyrimas.

Paimtas kraujas iš periferinės venos ir atlikti labaratoriniai tyrimai: lipidograma, glikemija, T, LT, LHSB, DHEAS, insulinas, bendras kraujo vaizdas (BKV), kraujo krešumo rodikliai (fibrinogenas, aktyvintas dalinis tromboplastino laikas (ADTL s), protrombino laikas (SPA proc.), AR polimorfizmas.

Atlikta anketinė apklausa. Moterys paprašytos užpildyti šešis klausimynus:

1. Autorių sudarytą socialinį-demografinį klausimyną, norint sužinoti sociodemografinius duomenis.
2. mF-G skalę – kuria moterys vertino savo kūno plaukuotumą.
3. PSO (5) geros savijautos rodiklio klausimyną moters savijautai išsiaiškinti.
4. Hospitalinę nerimo ir depresijos skalę, kuria nustatomas nerimo ir depresijos laipsnis.
5. Poros prisitaikymo skalę – padedančios nustatyti poros suderinamumą
6. Moters seksualinio funkcionavimo indekso klausimyną, padedančio nustatyti seksualinės funkcijos ypatumus.

Pacientės pakviestos atvykti po 3 mėnesių.

II vizitas

Moterys, atvykusios po 3 mėnesių, paklaustos apie savijautos pokyčius bei galimus SKT sukeliamus nepageidaujamus reiškinius. Jei jų yra, parekomenduojama vartojamą SKT preparatą pakeisti kitu Lietuvoje registruotu SKT preparatu ar kitu kontracepcijos metodu. Pamatuotas tiriamųjų AKS, ŠSD, KMI bei L/K apimtis centimetrine juostele. Atlikta anketinė apklausa. Moterys paprašytos užpildyti penkis klausimynus: PSO (5), HADS, DAS, FSFI ir kontracepcijos priemonės priimtinumo klausimyną, norinti sužinti moters nuomonę apie naudojamą kontracepcijos priemonę. Moterys pakviestos atvykti po 6 mėnesių, folikulinės fazės metu (5–12 menstruacijų ciklo dieną, priklausomai nuo ciklo trukmės) ryte, nevalgiusios bent 8 valandas.

III vizitas

Po šešių mėnesių moterys vėl apklaustos apie savijautos pokyčius bei galimus SKT sukeliamus nepageidaujamus reiškinius. Jei jų yra, parekomenduojama vartojamą SKT preparatą pakeisti kitu Lietuvoje registruotu SKT preparatu ar kitu kontracepcijos metodu. Pamatuotas tiriamųjų AKS, ŠSD, KMI bei L/K apimtis centimetrine juostele. Įvertinti hiperandrogenizmo požymiai, remiantis mF-G skale. Atliktas ultragarsinis lytinių organų ir skydliaukės tyrimas. Paimtas mėginys ŽPV ištyrimui. Atlikta anketinė apklausa. Moterys paprašytos užpildyti penkis klausimynus: mF-G, PSO (5), HADS, FSFI, kontracepcijos priemonės priimtinumo klausimyną. Moterims paimtas kraujas iš periferinės venos šiems labaratoriniams tyrimams atlikti: lipidogramai, glikemijai, T, LT, LHSB, DHEAS, insulinui, BKV, fibrinogenui, ADTL s, SPA (proc.).

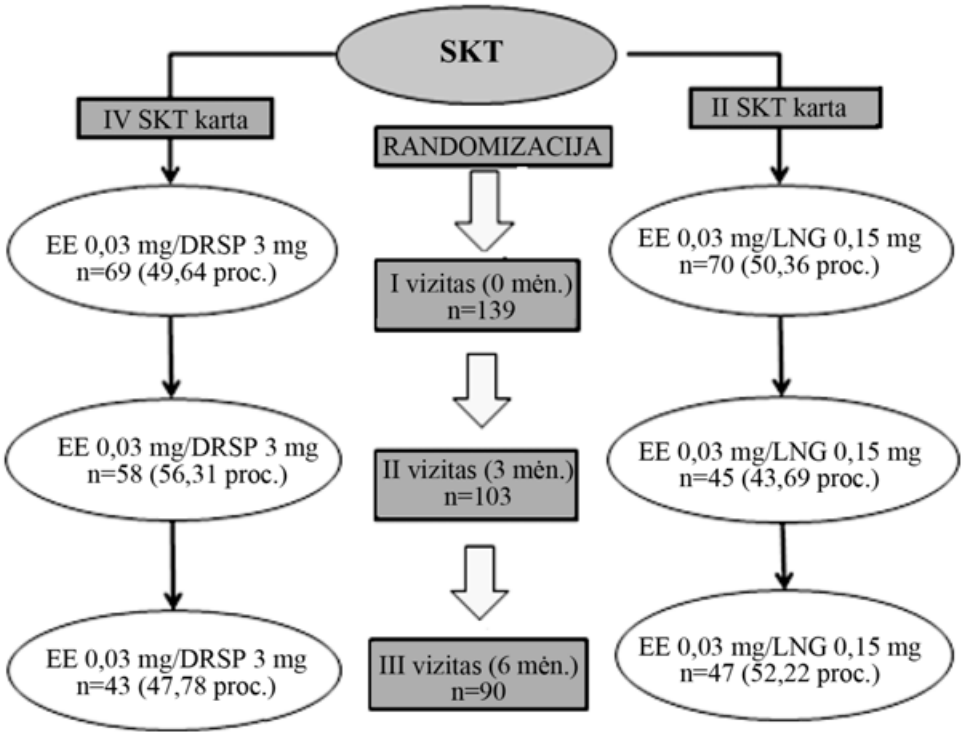
3.2. Randomizuoto antrosios ir ketvirtosios kartos sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikio metoboliniams, androgenų koncentracijos, kraujo krešumo rodiklių, psichologiniams bei seksualinės funkcijos pokyčiams moters organizme tyrimo tiriamasis kontingentas ir tyrimo eiga

Randomizuotas antrosios ir ketvirtosios kartos SKT poveikio metoboliniams, androgenų koncentracijos, kraujo krešumo rodiklių, psichologiniams bei seksualinės funkcijos pokyčiams moters organizme tyrimas atliktas 2013–2015 m.

Į tyrimą įtrauktos 139 moterys moterys, kurios kreipėsi į ginekologą dėl hormoninės kontracepcijos Kauno mieste. Tyrimo dalyvėms atsitiktinai skirtas vienas iš dviejų Lietuvoje registruotų SKT preparatų: ketvirtosios kartos SKT, pasižyminčios antiandrogeniniu poveikiu (EE 0,03 mg/DRSP 3 mg) arba antrosios kartos SKT, pasižyminčios androgeniniu poveiku (EE 0,03 mg/LNG 0,15 mg).

Tyrimas vyko 6 mėnesius. Tyrimą sudarė 3 vizitai: įtraukimo į tyrimą vizitas (I vizitas), praėjus 3 mėnesiams (II vizitas) ir praėjus 6 mėnesiams (III vizitas). SKT grupės buvo lygiavertės atsižvelgiant į tiriamųjų skaičių I (p=0,9), II (p=0,2) ir III (p=0,7) vizitų metu (3.2.1 pav.). Tiriamuoju laikotarpiu, t. y. 6 mėnesius, tyrimo dalyvės turėjo vartoti skirtas SKT. Kiekvieno vizito metu tiriamosios paprašytos užpildyti gyvenimo kokybės (PSO (5), HADS, DAS) ir seksualinės funkcijos (FSFI) klausimynus. I ir III vizito metu buvo pildomas kontracepcijos priemonės priimtinumo klausimynas. I ir III vizitų metu buvo daromas ultragarsinis skydliaukės ir kiaušidžių tyrimas ir paimta kraujo laboratoriniams tyrimams: metabolinių (insulino, glikemijos, lipidogramos), lytinių hormonų (LHSB, T, LT,

DHEAS) ir kraujo krešumo rodiklių (BKV, SPA, ADTL s, SPA proc., fibrinogeno) tyrimams. III vizito metu atliktas ŽPV tyrimas iš burnos ir gimdos kaklelio, ir paimta kraujo AR geno polimorfizmui nustatyti.



3.2.1 pav. *Randomizuoto sudėtinių kontraceptinių tablečių ir barjerinių kontraceptinių priemonių poveikio moters seksualinei funkcijai tyrimo eiga*

3.3. Randomizuoto perspektyvinio sudėtinių kontraceptinių tablečių ir barjerinių kontraceptinių priemonių poveikio moters seksualinei funkcijai tyrimo tiriamasis kontingentas ir tyrimo eiga

Randomizuotas perspektyvinis SKT ir BKP poveikio moters seksualinei funkcijai tyrimas vykdytas 2014–2015 m. Buvo siekiama įvertinti SKT su EE 0,03 mg/DRSP 3 mg poveikį moters lytinei funkcijai, remiantis FSFI klausimynu.

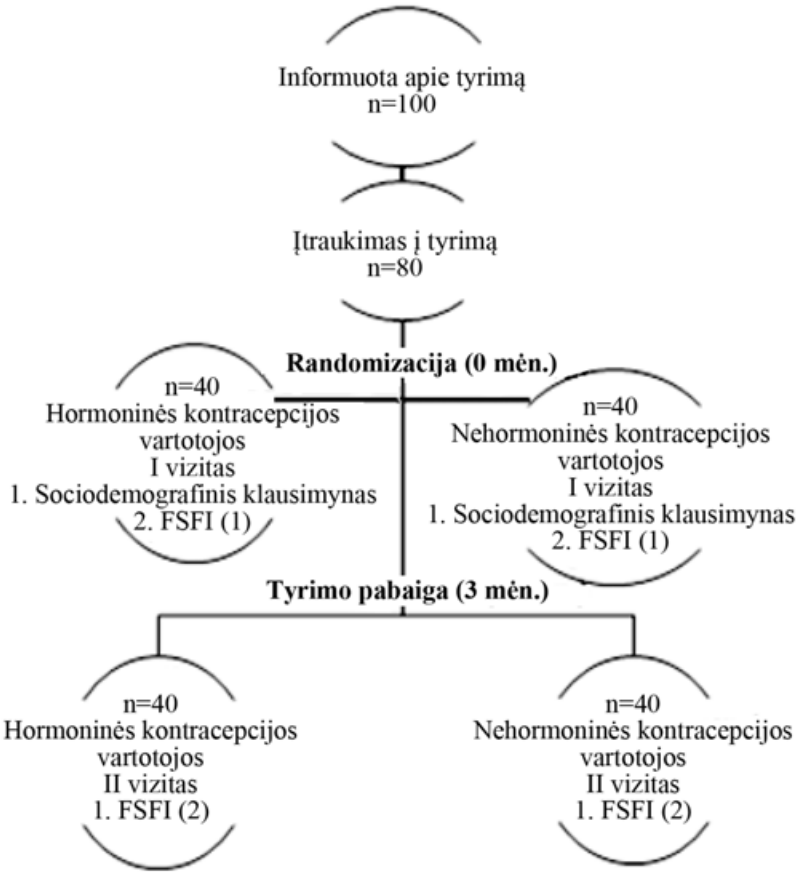
Į tyrimą įtrauktos moterys, besikreipiančios dėl kontracepcijos Kauno mieste. Moterys, atitinkančios įtraukimo ir atmetimo kriterijus, pakviestos dalyvauti tyrime. Tyrimo dalyvėms paaiškinta tyrimo tikslas, eiga, atliekamos procedūros, konfidencialumo ir anonimiškumo principai. Moterys,

sutikusios dalyvauti tyrime, paprašytos perskaityti ir pasirašyti *Asmens Informavimo ir Informuoto Asmens Sutikimo formą* (1 priedas). Iš viso informuota 100 moterų iš kurių 80 moterų įtrauktos į tyrimą.

3.3.1 paveiksle pateikiama randomizuoto perspektyvinio tyrimo eiga. Tyrimo dalyvės buvo randomizuotos į grupes pagal kompiuterio randomizavimo programą:

Tiriamosios grupės (n=40) moterims buvo skirta ketvirtosios kartos SKT, savo sudėtyje turinčios EE 0,03 mg/DRSP 3 mg.

Kontrolinės grupės (n=40) moterims skirta naudoti BKP/NŠPM.



3.3.1 pav. *Randomizuoto perspektyvinio sudėtinių kontraceptinių tablečių ir barjerinių kontracepcijos priemonių poveikio moters seksualinei funkcijai tyrimo eiga*

Tiriamosios paprašytos 3 mėnesius vartoti skirtą kontraceptiką. Tyrimą sudarė du vizitai. Įtraukimo į tyrimą vizito metu (I vizitas) moterys (n=80) paprašytos užpildyti sociodemografinį klausimyną ir FSFI klausimyną.

Praėjus 3 mėnesiams (II vizitas) tyrimo dalyvės (n=80) paprašytos pakartotinai užpildyti FSFI klausimyną. Atsako dažnis – 100 proc. Daugiau informacijos apie šio tyrimo metodiką žr. straipsnyje *„The effect of anti-androgenic progestin containing combined oral contraceptives on female sexual function: the prospective randomized study“*, kuris pateikiamas autoriaus paskelbtų darbų skiltyje.

3.4. Tyrimų metodai

3.4.1. Antropometriniai matavimai

AKS matuotas dešnėje rankoje, 2 mm Hg tikslumu aneroidiniu sfigmomanometru netiesioginiu auskultaciniu Korotkovo būdu. AKS vertintas ramybės būsenoje, tiriamajai sėdint, manžetę uždedant ant žąsto taip, kad jos apatinis kraštas būtų 2 cm virš alkūnės įlinkio. AKS klasifikacija pateikiama 3.4.1.1 lentelėje [434].

3.4.1.1 lentelė. *Arterinės hipertenzijos klasifikacija (2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension)*

Kategorija	SKS (mm HG)	DKS (mm HG)
Optimalus	<120	<80
Normalus	120–129	ir/ar 80–84
Didelis normalus	130–139	ir/ar 85–89
I° arterinė hipertenzija	140–159	ir/ar 90–99
II° arterinė hipertenzija	160–179	ir/ar 100–109
III° arterinė hipertenzija	≥180	ir/ar >110
Izoliuota sistolinė hipertenzija	≥140	ir <90

ŠSD matuotas ramybės būsenoje tiriamąjai sėdint, dešiniosios rankos riešo srityje. Pagal Jungtinių Amerikos valstijų nacionalinės sveikatos tarnybos nuostatas (angl. *National Heart, Lungm Blood Institute, NIH*), suaugusio žmogaus (≥18 metų) normalus pulsas ramybės būsenoje laikytas nuo 60 iki 100 tvinksnių per minutę. Mažiau 60 k/min laikyta bradikardija [314], daugiau 100 k./min. – tachikardija [14].

Moterys pasvertos be viršutinių rūbų elektroninėmis *Soehnle-150* Nr. K.066.1 svarstyklėmis, joms pamatuotas ūgis *Hotlain Limited, Crymic Dyteg* (Dižioji Britanija) ūgio matuokle, liemens apimtis centimetrine juostele horizantalioje plokštumoje aplink pilvą klubakaulio skiauterės aukštyje normalaus iškvėpimo pabaigoje, klubų apimtis centimetrine juostele per plačiausią klubų vietą (tarp klubakaulio ataugų ir šlaunų).

L/K apimties santykis **(**angl. *waist to hip ratio*) apskaičiuotas pagal formulę [48]:

$$\text{LKS (cm)} = \text{liemens apimtis (cm)}/\text{klubų apimtis (cm)}$$

KMI apskaičiuotas naudojant formulę [11]:

$$\text{KMI} = \text{svoris (kg)}/\text{ūgis (m)}^2$$

Kūno masės klasifikacija, remiantis PSO rekomendacijomis, pateikiama 3.4.1.2 lentelėje [471, 472].

3.4.1.2 lentelė. *Kūno masės klasifikacija pagal kūno masės indeksą, remiantis PSO rekomendacijomis (WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report on a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 2000)*

Klasifikacija	**Kūno masės indeksas (kg/m$^{2)}$**
Normali kūno masė	18,5–24,9
Antsvoris	25,0–29,9
I laipsnio nutukimas	30,0–34,9
II laipsnio nutukimas	35,0–39,9
III laipsnio nutukimas	≥40,0

3.4.2. Laboratoriniai tyrimai

Moterys pakviestos atvykti ryte nevalgius tarp 9–12 valandos folikulinės menstruacijų ciklo fazės metu. Iš periferinės venos paimtas kraujas T, LT, DHEAS, LHSB, insulinui, lipidogramai, BKV, glikemijai, kraujo krešumo rodikliams ir AR polimorfizmui nustatyti.

3.4.2.1. Insulino nustatymas

Kraujas insulino nustatymui (iš viso 3 ml) po 30 min. nucentrifuguotas 4000 aps./min. greičiu 10 min., atskirtas kraujo serumas ir po 0,5–1,0 ml užšaldytas atskiruose *Eppendorf* tipo mėgintuvėliuose –70 °C. Prieš tiriant užšaldytas kraujo serumas atšildytas kambario temperatūroje ir sumaišytas. Insulino ištyrimas atliktas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikų (LSMUL KK) centrinėje laboratorijoje. Insulinas tirtas imunoradiometriniu *(IRMA)* metodu (analitinis jautrumas 1,00 uIU/mL (mU/L±SN 2), naudojant *„DiaSource“* rinkinį, Belgija. Insulino normos pagal reagentų gamintojų rekomendacijas pateikiamos 3.4.2.1.1 lentelėje.

3.4.2.1.1 lentelė. *Insulino normos, remiantis insulino reagentų rinkinių gamintoju (Rezultatai paremti 2,5–97,5 procentilėmis).*

Rodiklis	Gamintojas	Metodas	Tiriamasis kontingentas	Matavimo vienetai	Intervalas	Mediana	Atvejų skaičius
Insulinas	„DiaSource“, Belgium	IRMA	–	mU/l	4–16	–	55

3.4.2.2. Glikemijos nustatymas

Glikemijos kiekis nustatytas LSMUL KK centrinėje laboratorijoje. Paimtas kraujas (viso 3 ml) iš periferinės venos necentrifuguotas per 1 valandą pristatytas į laboratoriją. Remiantis PSO rekomendacijomis, glikemija nevalgius 4,1–6,6 mmol/l laikyta normali [123].

3.4.2.3. HOMA indekso apskaičiavimas

Tiriamųjų atsparumui insulinui įvertinti buvo apskaičiuotas HOMA indeksas [291]:

HOMA= [insulino koncentracija (μU/ml) × gliukozes koncentracija (mmol/l)]/22,5

3.4.2.3.1 lentelėje pateikiamos HOMA indekso normos [134].

3.4.2.3.1 lentelė. *HOMA normos (P Gayoso - Diz, , 2013 m.)*

HOMA	Norma
Norma	1 (0,5–1,4)
Anktstyvas insulino rezistentiškumas	>1,9
Ryškus insulino rezistentiškumas	>2,9

3.4.2.4. Lipidograma

Lipidų apykaitos produktų (bendrojo cholesterolio (BCH), MTL, DTL ir TG) koncentracijos nustatytos LSMUL KK centrinėje laboratorijoje. Paimtas kraujas (viso 7 ml) iš periferinės venos necentrifūguotas per 1 val. pristatytas į laboratoriją. Remiantis PSO rekomendacijomis, lipidų koncentracijos normos pateikiamos 3.4.2.4.1 lentelėje [302]. Jei lipidų apykaitos rodikliai didesni nei nurodytos normos, laikyta dislipidemija.

3.4.2.4.1 lentelė. *Lipidų apykaitos rodiklių normos (M Miller, 2011 m.)*

Rodiklis	Norma
Bendrasis cholesterolis (mmol/l)	0 iki <5,2
MTL (mmol/l)	0 iki <2,59
DTL (mmol/l)	1,00 iki 4,2
TG (mmol/l)	0 iki 1,95
Aterogeniškumo koeficientas	0 iki 3,5

3.4.2.5. Bendro kraujo vaizdo nustatymas

BKV nustatymas atliktas LSMUL KK centrinėje laboratorijoje. Necentrifūguotas kraujas (viso 3 ml) per 1 valandą pristatytas laboratoriją. Remiantis LSMUL KK centrinės laboratorijos rekomendacijomis, BKV normos pateikiamos 3.4.2.5.1 lentelėje.

3.4.2.5.1 lentelė. *Bendro kraujo vaizdo normos*

Rodiklis	Norma
Eritrocitai (RBC *10e12/l)	3,9–5,1
Hemoglobinas (HGB g/l)	119–146
Hematokritas (HCT %)	37–44
Vidutinis ląstelių tūris (MCV fl)	83–98
Vidutinis eritrocitų hemoglobino kiekis (MCH pg)	27–32,3
Vidutinė eritrocitų hemoglobino koncentracija (MCHC g/l)	318–347
Eritrocitų pasiskirstymas pagal dydį. Eritrocitų anizocitozės rodiklis, rodantis eritrocitų dydžio svyravimus (RDW %)	12,1–14,3
Leukocitų kiekis (WBC *10e9/l)	4,4–9,7
Neutrofilų dalis (NEUT %)	43–74
Limfocitų dalis (LYMPH %)	18–46
Monocitų dalis (MONO %)	4,2–11,8
Eozinofilų dalis (EOS %)	0,2–5,3
Bazofilų dalis (BASO %)	0,1–1,0
Trombocitai (PLT *10e9/l)	173–390

3.4.2.6. Kraujo krešumo rodiklių nustatymas

Kraujo krešumo rodiklių (fibrinogenas, ADTL s, SPA proc.) nustatymas atliktas LSMUL KK centrinėje laboratorijoje. Paimtas kraujas (viso 3 ml) surinktas į vakuuminius mėgintuvėlius su trinatrio citratu ir necentrifūguotas per 1 valandą pristatytas į laboratoriją. Fibrinogeno koncentracija tirta „*Stago Compact*“ analizatoriumi. Kraujo krešumo rodiklių normos pateikiamos 3.4.2.6.1 lentelėje remiantis LSMUL KK laboratorijos rekomendacijomis.

3.4.2.6.1 lentelė. *Kraujo krešumo rodiklių normos*

Rodiklis	Norma
Aktyviojo dalinio tromboplastino laikas (ADTL s)	28–30
Fibrinogeno koncentracija (g/l)	2–4
Protrombino komplekso aktyvumas (SPA proc.)	70–130
Tarptautinis normalizuotas santykis (TNS)	0,9–1,2

3.4.2.7. Lytinių hormonų ištyrimas

Kraujas hormonų tyrimams (viso 8,5 ml) po 30 min. nucentrifuguotas 4000 aps./min. greičiu 10 min., atskirtas kraujo serumas ir po 0,5–1,0 ml užšaldytas atskiruose *Eppendorf* tipo mėgintuvėliuose –70 °C. Prieš tiriant užšaldytas kraujo serumas atšildytas kambario temperatūroje ir sumaišytas. Lytinių hormonų (T, LT, LHSB, DHEAS) ištyrimas atliktas LSMUL KK centrinėje laboratorijoje. LHSB tirtas (analitinis jautrumas 0,26 nmol/l±SN 2) *IRMA* metodu, naudojant *„ZenTech“* rinkinį, Belgija. DHEAs (analitinis jautrumas 1,23 µg/dl ± SN 2; verčiant į µmol/l=µg/dl × 0,0271,), T (analitinis jautrumas 0,05 ng/ml ± SN 2; verčiant nmol/l= ng/ml × 3,47), LT (analitinis jautrumas 0,13 pg/ml ± SN 2) tirti radioimuniniu (*RIA*) metodu, naudojant *„DiaSource“* rinkinį, Belgija. Lytinių hormonų normos pagal reagentų gamintojų rekomendacijas pateikiamos 3.4.2.7.1 lentelėje.

3.4.2.7.1 lentelė. *Lytinių hormonų normos, remiantis gamintoju (Rezultatai paremti 2,5-97,5 procentilėmis)*

Parameteras	Gamintojas	Metodas	Tiriamasis kontingentas	Matavimo vienetai	Intervalas	Mediana	Atvejų skaičius
T	„DiaSource“, Belgium	RIA	Premenopauzė	nmol/l	0,7– 2,67	1,04	66
LT	„DiaSource“, Belgium	RIA	20–39 metai	pg/ml	0,9–3,09	1,00	50
			40–59	pg/ml	0,8–2,60	0,9	49
DHEAS	„DiaSource“, Belgium	RIA	20–24 metai	µmol/l	3,22–11,62	6,61	16
			25–29 metai		1,9– 11,2	5,35	33
			30–34 metai		2,04–10,8	4,74	29
LHSB	„ZenTech“, Belgium	IRMA	–	nmol/l	20–85	–	49

Turint laboratorinių tyrimų rodiklius apskaičiuotas LAI, naudojant formulę [371]:

$$LAI=T\ (nmol/l\ ) \times 100/LHSB\ (nmol/l)$$

3.4.2.7.2 lentelėje pateikiamos LAI normos [380].

3.4.2.7.2 lentelė. *Laisvojo androgenų indekso normos (KK Manal, SE Faiza, SE Fatma, 2012 m.)*

LAI ribos	Norma
Vartojant oralinius kontraceptikus	0–3,4
Folikulinės fazės metu	0,8–9,3
Ovuliacinės fazės metu	1,3–17
Liuteininės fazės metu	0,8–11
Pomenopauzėje	0–6,6

3.4.3. Ultragarsinis kiaušidžių ir skydliaukės tyrimas

3.4.3.1. Ultragarsinis kiaušidžių tyrimas

Visoms tyrimo dalyvėms kiaušidžių tūris buvo tiriamas LSMUL KK Radiologijos klinikoje **„***Toshiba Xario XG“* 2008 metų pagaminimo datos ultragarso aparatu 3,5 MHz konvekciniu (transabdominaliniu) davikliu, esant pilnai šlapimo pūslei folikulinės fazės metu. Dešiniosios ir kairiosios kiaušidės dydis vertintas dviejose plokštumose (išilginėje ir skersinėje), išmatuojant ilgį, aukštį ir plotį. Turint kiaušidžių tris išmatavimus, apskaičiuotas kiekvienos kiaušidės tūris. Kiaušidžių tūris buvo apskaičiuotas remiantis formule [260]:

$$KV\ (cm^3) = 0{,}523 \times D1\ (cm) \times D2\ (cm) \times D3\ (cm),$$

kur V = tūris; D1 = kiaušidės aukštis; D2 = kiaušidės plotis; D3 = kiaušidės storis.

3.4.3.2. Ultragarsinis skydliaukės tyrimas

Visoms tyrimo dalyvėms skydliaukės tūris buvo tiriamas tiriamas LSMUL KK Radiologijos klinikoje **„***Toshiba Xario XG“* 2008 metų pagaminimo datos ultragarso aparatu 8 MHz linijiniu davikliu. Skydliaukės dešiniosios ir kairiosios skilčių dydis vertintas dviejose plokštumose (išilginėje ir skersinėje). Elipsoido būdu buvo matuojami šie skydliaukės skilčių geometriniai rodikliai: aukšis A, plotis B, storis C. Turint skyd-

liaukės skilties tris išmatavimus, apskaičiuotas skydliaukės skilties tūris ir bendras skydliaukės tūris.

Skydliaukės skilties tūris apskaičiuotas, remiantis elipsoido tūrio formule [326]:

$$SV\ (ml) = 0{,}479 \times D\ (cm) \times W\ (cm) \times L\ (cm),$$

kur V = tūris; D = skilties aukštis; L = skilties plotis; W = skilties storis.

Visos skydliaukės tūris apskaičiuotas sudedant abiejų skilčių tūrius. Apskaičiuojant skydliakukės bendrą tūris, istminės dalies tūris į skaičiavimus neįtrauktas.

3.4.4. Anketinė apklausa

Tyrimo dalyvės turėjo užpildyti klausimynus, kuriais vertinta moterų kūno plaukuotumas, lytinė funkcija, bendra savijauta, nerimo ir depresijos simptomai, poros tarpusavio santykiai, pasitenkinimas naudojamu kontraceptiniu metodu.

3.4.4.1. Socialinis-demografinis klausimynas

Autorių (Lina Čiaplinskienė, Birutė Žilaitienė, Johannes Bitzer) sukurtas socialinis-demografinis klausimynas (2 priedas) sudarytas iš 21 klausimo. Klausimyne moterys prašytos įrašyti savo ūgį (1 klausimas), svorį (2 klausimas), amžių (3 klausimas). 4 klausimu norėta sužinoti moters socialinę padėtį. Pateikiami 4 atsakymo varianatai (moksleivė, studentė, tarnautoja, darbininkė), iš kurių reikalinga pasirinkti vieną tinkamą atsakymo variantą. 5 klausimu teirautasi apie šeimyninę padėtį (ištekėjusi, išsiskyrusi, netekėjusi), prašyta pasirinkti vieną tinkamą atsakymo variantą. 6 klausimu buvo siekiama sužinoti ar moteris gyvena su vyru, pateikiami du atsakymo variantai (taip arba ne), prašyta apibraukti vieną tinkamą atsakymo variantą. 7 klausimu domėtasi moters išsilavinimu (vidurinis, aukštesnysis, aukštasis), 8 klausimu domėtasi apie moters gyvenamąją vietą (miestas, kaimas). Socialiniame-demografiniame klausimyne vertinti moters žalingi įpročiai. Buvo klausiama ar moteris rūko (9 klausimas), jei rūko – prašyta atžymėti kiek laiko rūko ir kiek cigarečių per dieną surūko. 10 klausimu klausta kiek moteris yra turėjusi lytinių partnerių per savo gyvenimą. Reprodukcinė anamnezė vertinta 11–12 klausimais. Siekta sužinoti ar moteris buvo pastojusi, ar gimdžiusi, jei taip – kiek kartų, kiek turi vaikų, ar planuoja pastoti ateityje. Medicininė anamnezė vertinta 13–19 klausimais. Klausta ar moteris

yra turėjusi venų tromboembolinių komplikacijų atvejų, ar moters šeimoje pirmos eilės giminėms yra buvę venų tromboembolinių komplikacijų atvejų, ar moteris turėjusi operaciją, dėl kurios turėjo praleisti ligoninėje 7 dienas ir ilgiau, ar buvo patyrusi traumą, ar serga kokia nors liga, ar vartoja medikamentus. 20 klausimas skirtas sužinoti menstruacinio ciklo dieną tyrimo metu. Paaiškinta kaip teisingai suskaičiuoti mentstruacinio ciklo dieną ir paprašyta, kad moteris apskaičiavusi ją įrašytų. 21 klausimu norima išsiaiškinti ar moteris iki tyrimo yra vartojusi hormonines kontracepcijos priemones, jei taip – prašyta išvardinti hormoninių kontracepcijos priemonių pavadinimus.

3.4.4.2. Kūno plaukuotumo vertinimo klausimynas pagal *Ferriman D ir Gallwey JD* (mF-G)

Sutikusios dalyvauti tyrime moterys paprašytos nešalinti plaukų 3 savaites nuo androgenų veikiamų kūno vietų ir paprašytos užpildyti hirsutizmo vertinimo anketą (3 priedas), siekiant sužinoti jų pačių nuomonę apie kūno plaukuotumą. Moterims paaiškinta, kad vertinama tik terminalių plaukų pasiskirstymas.

Užpildžius hirsutizmo vertinimo anketą, gydytojas tyrėjas atliko tyrimo dalyvių hiperandrogenizmo požymių vertinimą pagal mF-G skalę. Kūno plaukuotumas vertintas devyniose kūno vietose (4 priedas): viršutinė lūpa, smakras, krūtinė, viršutinė nugaros dalis, apatinė nugaros dalis, viršutinė pilvo dalis, apatinė pilvo dalis, žastas, šlaunis. Galima balų suma nuo 0 iki 4, kur 0 balų reiškia, kad nėra terminalinių plaukelių, o 4 balai – gausu terminalinių plaukelių. Maksimali balų suma 36 balai, ≥8 balai parodo padidintą kūno plaukuotumą [370].

3.4.4.3. PSO (5) geros savijautos rodiklio klausimynas 1999 m. versija (angl. *WHO – 5*)

1982 m. PSO sukūrė geros savijautos vertinimo anketą, kurią sudarė 28 klausimai, parodontys įvairius gyvenimo aspektus. 1998 m. ši anketa buvo sutrumpinta iki 10 klausimų, o 1999 m., PSO narių susitikime Stokholme, buvo pristatyta galutinė PSO geros savijautos rodiklio versija (5 priedas), sudaryta iš 5 klausimų. Ši anketa vertina asmens psichinę savijautą paskutinių 2 savaičių laikotarpyje [33].

Ši anketa vertina gerą savijautą (atsipalaidavimą, dvasinę gerovę), gyvybingumą (aktyvumą, gebėjimą judėti ir būti pailsėjusiam) ir bendrus interesus (domėjimasi aplinka ir gyvenimo įvykiais). Tai yra patikima emocinio vertinimo ir depresijos atrankos instrumentuotė. Anketa užlipdoma per 2–3

minutes ir tinka klinikinėje praktikoje. Pasižymi geru vidiniu suderinamumu (Cronbach‘o alpha koeficientas 0,8) [13, 275, 306].

Vertinimas

PSO (5) geros savijautos rodiklio anketa yra Likert skalės tipo 5 klausimų paties pildoma anketa. Galimi atsakymo variantai yra nuo „0“ balų iki „5 balų“, kur: „0“ atitinka „Niekada“, „1“ – „Kartais“, „2“ – „Mažiau nei pusę laiko“, „3“ – Daugiau nei pusę laiko“, „4“ – „Beveik visą laiką“, „5“ – Visą laiką“. Kiekvienam klausimui galima balų suma 25. Visų klausimų bendra balų suma dauginama iš 4 ir galima maksimali balų suma 100 balų. 50 balų ar mažiau rodo prislėgtą nuotaiką, tačiau neindentifikuoja psichinių sutrikimų. Surinkus 28 balus ar mažiau diagnozuojama depresija ir reikalingas tolimesnis klinikinis ištyrimas [34].

Mūsų tyrimo metu atlikus vidinio suderinamumo įvertinimą, I vizito metu nustatytas skalės validumas, t. y. Cronbach‘s Alpha, 0,820 (5 klausimai). I vizito metu kontrolinės grupės nustatytas Cronbach‘s Alpha 0,841, tiriamosios grupės nustatytas Cronbach‘s Alpha 0,777. II vizito metu nustatytas skalės validumas buvo 0,839 (5 klausimai). II vizito metu 76nstrumlinės grupės nustatytas Cronbach‘s Alpha buvo 0,851, tiriamosios grupės nustatytas Cronbach‘s Alpha 0,820. III vizito vizito metu nustatytas skalės validumas buvo 0,876 (5 klausimai). III vizito metu kontrolinės grupės nustatytas Cronbach‘s Alpha 0,903, tiriamosios grupės nustatytas Cronbach‘s Alpha 0,838.

3.4.4.4. Hospitalinė nerimo ir depresijos skalė (angl. *Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS*)

1983 m. Anthony Zigmond ir Philip Snaith sukūrė Hospitalinę nerimo ir depresijos skalę (angl. *Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS*), kuri plačiai naudojama nerimo ir depresijos simptomams identifikuoti ne psichiatrijos ligoninių pacientams [487]. Lietuviška šios skalės versija (6 priedas) yra naudojama nuo 1991 metų [51].Tai 14 klausimų paties pildoma skalė, kurioje yra nepriklausomai nerimo ir depresijos simptomų skalės.

Nerimo skalę apima 2, 4, 6, 8, 11, 12, 14 kausimai.

Depresijos skalę apima 1, 3, 5, 7, 9, 10, 13 kausimai.

Kiekvienos skalės galimas vertinimas: normali būsena (0 balų) , švelnūs simptomai (1 balas), vidutiniai simptomai (2 balai), sunkūs simptomai (3 balai) [409].

Vertinimas

Aukštesnis bendras HADS balas rodo didesnę nuotaikos sutrikimų riziką. Siūloma atskirai vertinti nerimo ir depresijos skales:

0–7 balų suma rodo mažą nuotaikos sutrikimų riziką, remiantis nerimo ir depresijos skales;

8–10 balų suma rodo galimybę diagnozuoti nuotaikos sutrikimus pagal nerimo ir depresijos skales;

>11 balų suma rodo esamus nuotaikos sutrikimus pagal nerimo ir depresijos skales [409].

*3.4.4.5.*Poros prisitaikymo skalė (angl. *Dyadic Adjustment Scale, DAS*)

Poros prisitaikymo skalė (angl. *Dyadic Adjustment Scale, DAS*) – tai dažniausiai pasaulyje naudojama poros tarpusavio santykių kokybės ir funkcionalumo vertinimo instrumentuotė (7 priedas) [146, 467]. Poros prisitaikymo skalę 1976 metais sudarė G. B. Spanier (Spanier, 1976). Pats autorius poros „prisitaikymą“ apibrėžė kaip kintančią kokybinę dimensiją, kurią galima įvertinti bet kokiu požiūriu ir laiku nuo „labai gero prisitaikymo“ iki „silpno“ [411]. Ši instrumentuotė plačiai taikoma klinikinėje praktikoje bei moksliniuose tyrimuose vertinant sutuoktinių ar nesusituokusių porų, kurių ryšiai santuokinio tipo, abipusio prisitaikymo poroje kokybę [133, 413]. Ši skalė naudojama porų terapijos tikslingumui bei jos efektyvumui vertinti, taip pat padeda norint nustatyti partnerių skirtumus, trikdančius tarpusavio santykių kokybę [276]. Skalė tinkama tiek heteroseksualioms, tiek homoseksualioms poroms, yra išversta į keletą kalbų ir naudojama įvairiose tautinėse bei kultūrinėse grupėse [467, 255].

Poros prisitaikymo skalė sudaryta iš 32 klausimų ir yra padalyta į 4 skales, kurios apima šiuos poros tarpusavio prisitaikymo komponentus: *tarpusavio nuomonių sutarimą (TS)* (angl. *Dyadic consensus*) (13 klausimų), *abipusį pasitenkinimą (AP)* (angl. *Dyadic satisfaction*) (10 klausimų), *tarpusavio ryšį (TR)* (angl. *Dyadic cohesion*) (5 klausimai) bei *meilės jausmų išraišką (JI)* (angl. *Affectional expression*) (4 klausimai) [133]. Iš 32 anketoje pateikiamų klausimų trisdešimties atsakymų variantai pateikiami 5-, 6- ir 7-punktų Linkert tipo skalės pavidalu, du klausimai turi dvinarius „taip–ne“ atsakymo variantus [206].

Tarpusavio nuomonių sutarimo skalę apima 1, 2, 3, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 klausimai, į kurios galimi šeši klausimų atsakymų variantai nuo „niekada nesutariame“ iki „visada sutariame“, vertinami balais nuo 0 iki 5. Ši skalė parodo partnerių nuomonės sutarimą įvairiais klausimais, tokiais kaip religinės nuostatos, gyvenimo tikslai, požiūris į namų ruošą.

Abipusį pasitenkinimą poroje parodo klausimai, pažymėti numeriais 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, kuriems pateikiami šeši galimi atsakymų variantai nuo „visą laiką“ iki „niekada“ ir yra vertinami balais nuo 0 iki 5, taip pat 23 klausimas, kuriam atsakyti pateikti penki atsakymų variantai nuo „kiekvieną dieną“ iki „niekada“, vertinami balais nuo 4 iki 0 ir 31 klausimas, kuriam atsakyti pateikti septyni atsakymų variantai polinės ašies principu, kurios centrinis taškas „laimingas“, o ašies poliuose pateikti atsakymai „be galo nelaimingas“ ir „tobuli tarpusavio santykiai“, vertinami balais nuo 0 iki 6 bei 32 klausimas į kurį atsakyti reikia pasirinkti vieną iš šešių pateiktų atsakymų variantų, vertinamų balais nuo 0 iki 5. Šioje skalėje suformuluoti klausimai parodo tarpasmeninį elgesį, požiūrį bei pasitenkinimą santykiais.

Tarpusavio ryšį poroje nurodo klausimai, pažymėti numeriais 25, 26, 27, 28, į kuriuos galimi šeši atsakymų variantai nuo „niekada“ iki „dažniau nei kartą per dieną“, vertinami balais nuo 0 iki 5 ir 24 klausimas, į kurį galimi penki atsakymų variantai nuo „visais“ iki „nei vienu“ ir vertinami balais nuo 4 iki 0. Šioje skalėje analizuojamas poros bendravimo lygis.

Meilės jausmų išraišką poroje parodo klausimai, pažymėti numeriais 4, 6, į kuriuos galimi šeši atsakymų variantai nuo „niekada nesutariame“ iki „visada sutariame“, vertinami balais nuo 0 iki 5 bei 29, 30 klausimai, kurie turi dvinarius taip (0 balo) – ne (1 balas) atsakymo variantus. Šioje skalėje suformuluotais klausimais galima įvertinti partnerių lytinius santykius bei meilės jausmų demonstravimą [158, 410, 411, 442].

Užpildžius anketą surinktų balų skaičius gali būti nuo 0 iki 151. Kuo didesnis balų skaičius, tuo geriau asmuo yra prisitaikęs poroje [133]. Mažiau nei 100 balų rodo nepakankamą poros suderinamumą, kitaip vadinamą santykių „distresą“, didesnė balų suma nei 100 rodo gerą poros suderinamumą [158]. Poros prisitaikymo skalė yra trumpa „popieriaus ir pieštuko“ tipo anketa, kurią respondentas gali užpildyti per 5–10 minučių [102, 133, 413].

Patikimumas ir validumas. Originali poros suderinamumo skalė pasižymi aukštu patikimumu bei validumu. Spanier nustatytas bendras visos skalės Cronbach‘o alpha koeficientas 0,96. Atskirų skalių patikimumo koeficientai gan aukšti: *tarpusavio nuomonių sutarimo* r=0,90, *abipusio pasitenkinimo* r=0,94, *tarpusavio ryšio* r=0,86, *meilės jausmų išraiškos* r=0,73 [413].

Gavus skalės autoriaus Spanier sutikimą, 78nstrumentuotė buvo išversta į lietuvių kalbą. Poros suderinamumo skalės lietuviškos versijos bendras visos skalės patikimumas taip pat buvo aukštas, t. y. Cronbach‘o alpha koeficientas 0,96. Tai patvirtina ir aukštas Kaiser-Meyer-Olkin koeficientas 0,82, paskaičiavus faktorinės analizės metodu. Nustatyti pakankami atskirų skalių sąsajos ir patikimumo koeficientai (3.4.4.5.1 lentelė) [217].

3.4.4.5.1 lentelė. *DAS lietuviškos versijos skalių sąsajos ir patikimumo koeficientai (n=54) (G Jonušienė,B Žilaitienė, V Adomaitienė ir kiti, 2010 m.)*

Skalės pavadinimas	Skalės klausimų sąsajos ®	Skalės klausimų sąsajos reikšmės ribos [min-max]	Cronbach‘ o alfa
Tarpusavio nuomonių sutarimo skalė	0,42	0,07–0,83	0,9
Abipusio pasitenkinimo skalė	0,54	0,26–0,78	0,9
Tarpusavio ryšio skalė	0,57	0,42–0,72	0,86
Meilės jausmų išraiškos skalė	0,45	0,22–0,76	0,72

Mūsų tyrimo metu atlikus vidinio suderinamumo įvertinimą, I vizito metu nustatytas skalės validumas, t. y. Cronbach‘s Alpha, 0,932 (32 klausimai). I vizito metu kontrolinės grupės nustatytas Cronbach‘s Alpha 0,930, tiriamosios grupės nustatytas Cronbach‘s Alpha 0,933. II vizito metu nustatytas skalės validumas buvo 0,940 (32 klausimai). II vizito metu kontrolinės grupės nustatytas Cronbach‘s Alpha buvo 0,935, tiriamosios grupės nustatytas Cronbach‘s Alpha 0,940. III vizito vizito metu nustatytas skalės validumas buvo 0,929 (32 klausimai). III vizito metu kontrolinės grupės nustatytas Cronbach‘s Alpha 0,943, tiriamosios grupės nustatytas Cronbach‘s Alpha 0,906.

3.4.4.6. Moterų lytinės funkcijos indeksas (angl. *The Female Sexual Function Index, FSFI*)

Moterų lytinės funkcijos sutrikimų ir jų gydymo efektyvumui vertinti naudota „auksiniu standartu“ visame pasaulyje laikoma psichometriškai validizuota instrumentuotė „Moterų lytinės funkcijos indeksas“ (8 priedas) originalo kalboje vadinama *„Female Sexual Function Index“* (FSFI) [385]. Šis klausimynas vartojamas moterų seksualinei funkcijai vertinti klinikiniuose tyrimuose bei epidemiologinėse studijose [376]. FSFI gali būti vartojamas kaip atrankos įrankis ir kaip diagnostinė moterų seksualinių sutrikimų priemonė [374]. FSFI yra pakankamai jautrus matmuo vertinant seksualinės funkcijos dinamiką seksualinių sutrikimų gydymo eigoje [385].

2000 m. Raymond Rosen su bendraautoriais sukūrė FSFI tam, kad būtų galima standartizuoti pagrindinius moters seksualinio funkcionavimo vertinimo aspektus. Klausimai suformuluoti taip, kad tiktų tiek heteroseksualioms, tiek homoseksualioms tiriamosioms. Tiriamoji turi būti seksualiai aktyvi pastarųjų keturių savaičių laikotarpyje [376]. FSFI yra „popieriaus ir pieštuko“ tipo anketa, kurią per 10–15 minučių užpildo pati respondentė [374, 377].

Skalę sudaro 19 klausimų, vertinančių seksualinę funkciją per pastarąsias 4 sav. ir parodo 6 lytinio funkcionavimo sritis: lytinio potraukio (2 klausimai), lytinio susijaudinimo (4 klausimai), lubrikacijos o (4 klausimai), orgazmo (3 klausimai), pasitenkinimo (3 klausimai) ir skausmo/diskomforto (3 klausimai). Minimalus galimas įvertis – 2,0, o maksimalus galimas įvertis – 36,0) [299, 374, 377].

Patikimumas. Instrumentuotė pasižymi geru vidiniu suderinamumu (angl. *internal consistency*), t. y. visų 6 sferų atskirai ir bendras visos skalės Cronbach'o alpha koeficientas 0,82 ir daugiau bei santykinai aukštu stabilumu pakartotinio vertinimo (angl. *test-retest)* atžvilgiu, t. y. atskirai visų 6 sferų Pearson'o koreliacijos koeficiento reikšmė buvo nuo 0,79 iki 0,86, o bendras visos skalės – 0,88 [376].

Validumas. Tiriant skalės gebėjimą diferencijuoti (*angl. discriminant validity*) tarp pacienčių grupės, atitinkančios moterų seksualinio susijaudinimo sutrikimo kriterijus pagal DSM - IV ir kontrolinės grupės nustatytas statistiškai reikšmingas ($p \leq 0{,}001$) kiekvienos skalės ir visos skalės rodiklių tarp šių grupių skirtumas. Ryškiausi skirtumai stebėti lubrikacijos ir susijaudinimo srityse [376].

Vertinimas. Atskirų FSFI skalių įverčiai ir visos skalės bendras įvertis apskaičiuojami naudojant specialią skaičiavimo formulę, kuri pateikta 3.4.4.6.1 lentelėje. Yra šešios skalės, apibūdinančios tam tikrą lytinės reakcijos etapą. Yra potraukio, susijaudinimo, lubrikacijos, orgazmo, pasitenkinimo ir skausmo skalės. Atskiros skalės įvertis apskaičiuojamas sudedant tą skalę sudarančių klausimų įverčius ir gautą sumą padauginus iš konkretaus tai skalei koeficiento. Bendras visos skalės įvertis apskaičiuojamas sudėjus visų skalių įverčius. Pažymėtina, kad skalės įvertis lygus nuliui rodo, kad tiriamoji pastarąjį mėnesį buvo lytiškai neaktyvi, tačiau jokios tolimesnės reikšmingos informacijos apie tam tikrą sferą neparodo [376].

3.4.4.6.1 lentelė. *Atskirų FSFI skalių įverčiai ir visos FSFI skalės įvertis (R Rosen, C Brown, J Heiman ir kiti, 2000 m.)*

Skalė	Klausimai	Įverčių intervalas	Koeficientas	Mažiausias įvertis	Didžiausias įvertis
Potraukis	1,2	1–5	0,6	1,2	6,0
Susijaudinimas	3,4,5,6	0–5	0,3	0	6,0
Lubrikacija	7,8,9,10	0–5	0,3	0	6,0
Orgazmas	11,12,13	0–5	0,4	0	6,0
Pasitenkinimas	14,15,16	0 (arba 1)–5	0,4	0,8	6,0
Skausmas	17,18,19	0–5	0,4	0	6,0
Bendras visos skalės įverčių rezultatas				2,0	36,0

Remiantis *ROC* (angl. *receiving operating characteristic - curve fitting)* ir *CART* (angl. *Classification and Regression Trees)* analizėmis, diagnostinei klasifikacijai pasiūlyta naudoti bendrą rodiklį ≤26, t. y. tiriamoji, kuri surenka 26 ir mažiau balų bendrame rezultate turėtų būtų priskirta seksualinio sutrikimo rizikos grupei ir ateityje dėl to tiriama. Šios analizės metu nustatyta, jog sumažėjęs skausmo skalės rodiklis gali asocijuotis su seksualinio skausmo sutrikimu, o sumažėjęs lubrikacijos rodiklis gali būti susijęs su seksualinio susijaudinimo sutrikimu [374].

Gavus autoriaus R. Rosen sutikimą, FSFI klausimynas yra išverstas į lietuvių kalbą, taip pat atliktas atgalinis vertimas į anglų kalbą ir pateikta autoriui [218].

Mūsų tyrimo metu atlikus vidinio suderinamumo įvertinimą, I vizito metu nustatytas skalės validumas, t. y. Cronbach's Alpha, 0,940 (19 klausimų). I vizito metu kontrolinės grupės nustatytas Cronbach's Alpha 0,946, tiriamosios grupės nustatytas Cronbach's Alpha 0,928. II vizito metu nustatytas skalės validumas buvo 0,920 (19 klausimų). II vizito metu kontūrolinės grupės nustatytas Cronbach's Alpha buvo 0,920, tiriamosios grupės nustatytas Cronbach's Alpha 0,925. III vizito vizito metu nustatytas skalės validumas buvo 0,956 (19 klausimų). III vizito metu kontrolinės grupės nustatytas Cronbach's Alpha 0,964, tiriamosios grupės nustatytas Cronbach's Alpha 0,936.

3.4.4.7. Kontracepcijos priemonės priimtinumo klausimynas

Autorių (Lina Čiaplinskienė, Birutė Žilaitienė, Johannes Bitzer) sudarytas kontracepcijos priemonės priimtinumo klausimynas (9 priedas) skirtas sužinoti moters nuomonę apie vartojamą kontraceptinį metodą. Kontracepcijos priemonės priimtinumo klausimyno vertinimui buvo naudojama vieno klausimo Likerto skalė. Klausimyną sudaro 17 klausimų, iš kurių pirmieji 14 klausimų parodo moters bendrą savijautą ir leidžia išsiaiškinti galimus nepageidaujamus reiškinius. Nuo 1 klausimo iki 14 klausimo respondenčių buvo prašoma įvertinti kiekvieną klausimą (penkiabalė Likerto skalė): 1 – „labai nepatenkinta“, 2 – „nepatenkinta“, 3 – „nei patenkinta nei nepatenkinta“, 4 – „patenkinta“, 5 – „labai patenkinta“. Klausiama apie SKT poveikį svorio pokyčiams, menstruacinio kraujavimo pobūdžiui, tarpmenstruacinio kraujavimo pobūdžiui, menstruaciniams pilvo skausmams, galvos skausmams, krūtų tempimui, pilvo pūtimui, odai, plaukams, nuotaikai. Teiraujamasi apie SKT poveikį seksualinio gyvenimo kokybei t. y. gebėjimą lytiškai susijaudinti ir pasiekti orgazmą, patiriamą skausmą lytinių santykių metu. 15 klausimas skirtas išsiaiškinti ar moteris patiria nerimą, jog vartojamas kontraceptinis metodas gali būti žalingas sveikatai, kur galimi trys atsakymų

variantai (tribalė Likerto skalė): 1 – „niekada“, 2 – „kartais“, 3 – „dažnai“. 16 klausimas leidžia sužinoti ar moteris pamiršo išgerti SKT trijų mėnesių laikotarpyje, galimi keturi atsakymo variantai (keturbalė Likerto skalė): 1 – „nei karto“, 2 – „vieną kartą“, 3 – „du kartus“, 4 – „tris kartus“. 17 klausimas vertina moters nuomonę ar vartojamas kontraceptinis metodas yra patogus ir ar moteris norėtų toliau tęsti vartoti paskirtą kontracepcijos metodą, kur galimi du atsakymų variantai (dvibalė Likerto skalė): 1 – „taip“, 2 – „ne“.

Mūsų tyrimo metu atlikus vidinio suderinamumo įvertinimą, II vizito metu tiriamosios grupės nustatytas skalės validumas, t. y. Cronbach's Alpha, 0,847 (14 klausimų). III vizito metu nustatytas tiriamosios grupės skalės validumas, t.y Cronbach's Alpha, 0,876 (14 klausimų). Į skalės validumo skaičiavimą neįtraukti 15, 16, 17 klausimai, kadangi šių klausimų galimi atsakymo variantai skyrėsi nuo 1–14 klausimų t. y. vietoj galimų penkių atsakymo variantų, buvo galimi keturi, trys arba du atsakymo variantai.

3.4.5. Androgenų receptoriaus polimorfizmo nustatymas

Kraujas androgenų receptoriaus polimorfizmo (viso 3 ml) nustatymui užšaldytas Eppendorf tipo mėgintuvėliuose prie –70 °C. Prieš tiriant – atšildytas.

AR polimorfizmo nustatymas atliktas LSMU MA Veterinarijos fakulteto biologinių sistemų ir genetinių tyrimų instituto laboratorijoje.

DNR iš kraujo leukocitų buvo skiriama druskų metodu (Miller ir kiti, 1988). Kiekvienai tiriamajai I vizito metu pas gydytoją akušerį – ginekologą buvo paimta 3 ml periferinio kraujo į plastikinį mėgintuvėlį su EDTA koaguliantu. Paimtas kraujas iki ištyrimo laikytas –70 °C temperatūroje.

Polimerazės grandininė reakcija (PGR)

Naudoti PGR: ARR4 (priešakinis) ir ARR3 (atvirkštinis) (3.4.5.1 lentelė) bei AR1 (priešakinis) ir AR1 (atvirkštinis) pradmenys (3.4.5.2 lentelė), kurių pagalba buvo gausinami *AR* geno 587bp ir 423bp fragmentai (atitinkamai).

3.4.5.1 lentelė. *AR specifiniai pradmenys*

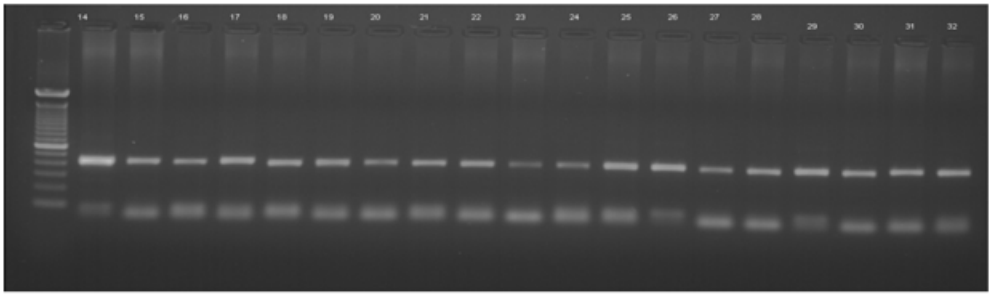
Pradmenys	Seka
ARR4	5’ – ACTTTGAGGCTGTCAGAGCG – 3’
ARR3	5’ – GCTCTGGGACGCAACCTCTC – 3’

3.4.5.2 lentelė. *AR specifiniai pradmenys*

Pradmenys	Seka
AR1	5’ – GCCTGTTGAACTCTTCTGAGC – 3’
AR1	5’ – GCTGTGAAGGTTGCTGTTCCTC – 3’

Pagausintų DNR fragmentų vizualizavimas elektroforeziniu metodu

Elektroforezė agarozės gelyje skirta amplifikuotų DNR fragmentų vizualizavimui. Pasibaigus elektroforezei, gelis buvo įdedamas į UV spindulių kamerą ir nufotografuojamas matomas vaizdas (3.4.5.1 pav.) Įvertinami elektroforezės rezultatai.



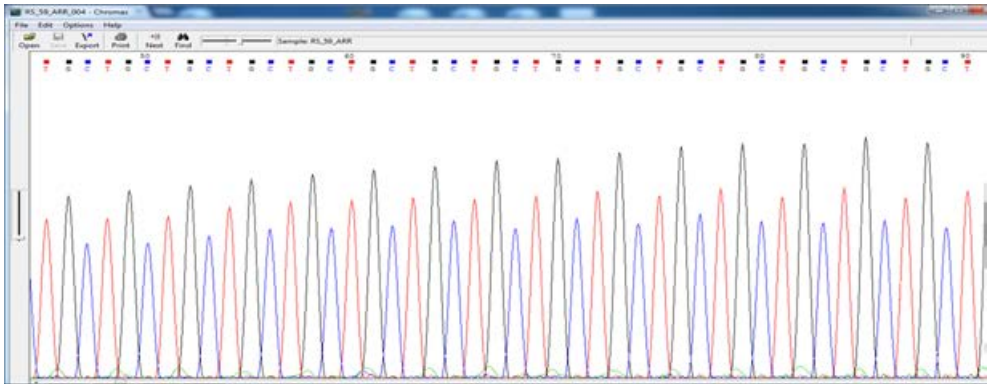
3.4.5.1 pav. *PGR produktų vizualizavimas elektroforezės metodu*

DNR sekvenavimas

DNR mėginiai buvo sekvenuojami DNR sekoskaitos centre (Biotechnologijos institutas, V. A. Graičiūno g. 8, Vilnius). DNR sekoskaitos reakcijos buvo ruošiamos naudojant sekoskaitos rinkinį *„BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit“* ir remiasi DNR grandinės terminacijos (Sanger-dideoxy) metodu su fluorescentiškai žymėtais terminatoriais (ddNTP).

Duomenų analizės metodai

DNR sekoskaitos rezultatai analizuoti programa *„Chromas“*. Skaičiuota, kiek kiekviename mėginyje yra CAG pasikartojimų, jei mėginys buvo sekvenuojamas su priešakiniu pradmeniu ir CTG pasikartojimų, jei mėginys buvo sekvenuojamas su atvirkštiniu pradmeniu (3.4.5.2 pav.).



3.4.5.2 pav. *Elektroforegrama*

3.4.6. Žmogaus papilomos viruso tyrimas

ŽPV tyrimas atliktas Vilniaus universiteto Biotechnologijos institute. ŽPV tyrimas iš viso buvo atliktas 133 moterims: 65 moterims iš kontrolinės grupės ir 68 moterims iš tiriamosios grupės. Mėginys ŽPV identifikavimui buvo atliekamas iš burnos ir gimdos kaklelio III vizito metu, t. y. praėjus 6 mėnesiams nuo tyrimo pradžios. Nustatinėjome 16 didelės ir vidutines rizikos geno rūšių: 16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 66, 73 ir 82.

ŽPV tyrimas iš burnos: moterys paprašytos įvesti šepetėlį į burą ir trinti į žando vidinę pusę 1 min. laiko.

ŽPV ištyrimas iš gimdos kaklelio: ginekologinės apžiūros metu, įvedus makšties skėtiklius, gimdos kaklelis nuvalytas vata ir šluotele paimtas mėginys iš gimdos kaklelio ŽPV ištyrimui.

Šiame darbe vartojome 3 PGR sistemas, skirtas nustatyti bendrąją ŽPV infekciją. Dvi PGR sistemos GP5+/GP6+ ir PGMY09/11 yra aprašytos anksčiau (Gravitt et al., 2000) [161].

ŽPV genotipams nustatyti buvo naudotos 4 VU Biotechnologijos institute paruoštos dauginės PGR sistemos: MM-1, MM-2, MM-3, MM-4. Su kiekviena sistema aptinkama 4 aukštos rizikos ŽPV rūšys, iš viso 16 rūšių: 16, 18, 39, 58, 52, 33, 56, 31, 35, 68, 59, 45, 66, 51, 73, 82.

PGR reakcija vykdoma *„Applied Biosystems“* DNR amplifikatoriuje pagal pasirinktas sąlygas.

Išgrynintos DNR koncentracija ir grynumas buvo matuojamas spektrofotometru *„NanoDrop“ (*Thermo Scientific, JAV) ir atitinkama kompiuterine programa.

Kokybinis ŽPV genotipavimas

ŽPV genotipams nustatyti buvo naudotos 4 Biotechnologijos institute paruoštos dauginės PGR sistemos: MM-1, MM-2, MM-3, MM-4. Šiose sistemose yra naudojami pradmenys komplementarūs ŽPV genotipams nurodytiems 3.4.6.1 lentelėje.

3.4.6.1 lentelė. *Dauginėse polimerazės grandininės reakcijos sistemose nustatomi žmogaus papilomos viruso rūšys*

PGR sistema	Nustatomi ŽPV rūšys
ŽPV-MM-1	16, 18, 39, 58
ŽPV-MM-2	52, 33, 56, 31
ŽPV-MM-3	35, 68, 59, 45
ŽPV-MM-4	66, 51, 73, 82

3.4.7. Statistinė analizė

3.4.7.1. Imties tūrio skaičiavimas

Literatūros duomenimis SKT vartojimas Lietuvoje 8 proc. [453]
Tiriamųjų asmenų skaičius (imties tūris) buvo apskaičiuotas iš formulės:

$$n = \frac{z^2 \times v(1-v)}{\Delta^2}$$

Tikimybė p=0,95 (z=1,96).

Tikslumą pasirenkame 5 proc., tada Δ=0,05. Įstatome į formulę ir gauname:

$$n = \frac{1{,}96^2 \times 0{,}08(1-0{,}08)}{0{,}05^2} = 113$$

Tiriamoji imtis buvo skaičiuota taip pat pagal Panijoto formulę, esant baigtinei aibei:

$$n = 1/(\Delta\text{^}2 + 1/N),$$

kur: n – imties dydis (respondentų skaičius, kuriuos būtina apklausti);

Δ – leidžiamos imties paklaidos dydis, mūsų atveju 5 proc.;

N – generalinė visuma (tiriamoji visuma).

Įstačius duomenis į forumlę, gauname, kad:

$$n = 1/((0{,}05)\text{^}2 + 1/375) = 194 \text{ tiriamosios.}$$

Remiantis Panijoto formule, tiriamoji imtis statistiškai reprezentatytvi, kadangi kohortinio lyginamojo sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikio metoboliniams, androgenų koncentracijos, kraujo krešumo rodiklių, psicho-

loginiams bei seksualinės funkcijos pokyčiams moters organizme tyrimo metu iš viso apklausta 350 moterų.

3.4.7.2. Imties galios apskaičiavimas

Norėdami pagrįstai atmesti neteisingos hipotezės tikimybę, skaičiavome tyrimo galią. Pirmos rūšies klaida (Alpha) laikyta reikšmė 0,05. Gavome, kad:

- FSFI (Δ) pokyčio I–III vizitų metu galia 0,73 (K 1,13±SN 7,65);
- HAD (Δ) pokyčio I–III vizitų metu galia 0,99 (K -0,31±SN 3,50);
- DAS (Δ) pokyčio I–III vizitų metu galia 0,65 (K 0,50±SN 19,75);
- Insulino (Δ) pokyčio I–III vizitų metu galia 0,86 (I vizito V 11,21±SN 4,36; III vizito V 14,43±SN 9,35);
- HOMA (Δ) pokyčio I–III vizitų metu galia 0,84 (I vizito V 2,46±SN 1,05; III vizito V 3,04±SN 1,70);
- Trigliceridų (Δ) pokyčio I–III vizitų metu galia 0,97 (I vizito V 0,63±SN 0,44; III vizito V 0,97±SN 0,55);
- ADTLs (Δ) pokyčio I–III vizitų metu galia 2,00 (I vizito V 36,79±SN 3,99; III vizito V 33,25±SN 5,14);
- Fibrinogeno (Δ) pokyčio I–III vizitų metu galia 0,99 (I vizito V 2,86±SN 0,54; III vizito V 3,24±SN 0,65);
- TNS (Δ) pokyčio I–III vizitų metu galia 0,99 (I vizito V 1,05±SN 0,10; III vizito V 0,99±SN 0,10);
- SPA proc. (Δ) pokyčio I–III vizitų metu galia 0,99 (I vizito V 93,07±SN 18,11; III vizito V 108,48±SN 26,99);
- Dešinės kiaušidės tūrio (Δ) pokyčio I–III vizitų metu galia 0,96 (I vizito V 5,50±SN 3,18; III vizito V 3,68±SN 2,38);
- Kairės kiaušidės tūrio (Δ) pokyčio I–III vizitų metu galia 0,91 (I vizito V 6,24±SN 5,87; III vizito V 3,59±SN 1,67);
- ŽPV plitimo (Δ) I–III vizitų metu galia 0,99.

3.4.7.3. Duomenų analizė

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant duomenų kaupimo ir analizės SPSS 22.0 (*Statistical Package for Social Science 22.0 for Windows*) programos paketą. Naudoti aprašomosios ir analitinės statistikos metodai. Kiekybiniams kintamiesiems aprašomoji statistika pateikiama aritmetiniu vidurkiu (V), 95 procentų pasikliautinuoju intervalu (95 proc. PI), standartiniu nuokrypiu (SN) ir minimalia (Min.) ir maksimalia (Maks.) reikšmėmis, neparametriniams dydžiams – mediana ir 25–75 procentiliai, kokybiniams – absoliutus skaičius (n) ir jo procentinė išraiška (proc.). Kiekybinių kintamųjų pasiskirstymui pagal normalųjį skirstinį nustatyti buvo naudojamos histogramos, o statistinė hipotezė patikrinta Kolmogorovo-Smirnovo kriterijumi. To paties kiekybinio požymio vidurkiams palyginti dviejose grupėse, kai požymio išsibarstymas atitinka normalųjį skirstinį, naudotas Stjudento t testas. Dviem nepriklausomoms imtims palyginti, netenkinant normališkumo sąlygos, naudotas neparametrinis Mano-Vitnio-Vilkoksono testas. Kiekybinių parametrinių kintamųjų vidurkiams palyginti daugiau nei dviejose grupėse naudota vienfaktorinė dispersinė analizė (ANOVA). Neatitinkančių normaliojo skirstinio sąlygų kintamųjų vidurkiams keliose grupėse palyginti naudotas Kruskalo-Voliso kriterijus. Tiesinei priklausomybei tarp požymių įvertinti atlikta požymių koreliacinė analizė: daugelis atvejų skaičiuotas įprastas Pirsono sąsajos koeficientas (r), o tais atvejais, kai kintamieji buvo ranginiai arba turėjo nedaug skirtingų reikšmių, taikytas Spirmeno sąsajos koeficientas.

Kiekybinių kintamųjų sąsajai nustatyti taikyta tiesinė linijinė regresinė analizė.

Prognozavimui, remiantis lyginamosios analizės reikšmingais skirtumais, buvo taikyta binarinė logistinė regresinė analizė. Kokybinių požymių tarpusavio priklausomumui vertinti taikytas chi kvadrato (χ^2) kriterijus. Priklausomai nuo imčių dydžio buvo taikytas tikslus (mažoms imtims) ir asimptominis χ^2 kriterijus. Hipotezėms tikrinti ir sąsajų statistiniam patikimumui nustatyti pasirinktas reikšmingumo lygmuo $\alpha = 0,05$. Visur pateikiamos dvipusės p reikšmės.

3.4.8. Etiniai aspektai

Tyrimus atlikti leidimus išdavė Kauno Regioninis bioetikos komitetas (Nr. BE-2-14 2013 02 11) (11 priedas). Atlikti du biomedicininio tyrimo papildymai, kurių leidimai išduoti Kauno Regioninio bioetikos komiteto (Nr. BE-2-14 2013 02 11 ir Nr. P1-121/2013). Gautas *„BTA Insurance Company“* draudiminis raštas dėl biomedicininio tyrimo atlikimo (Nr. 3-12-

Vį-0539 2012 09 11) (12 priedas) bei sutikimas dėl papildymo. Suteiktas Valstybinės duomenų apsaugos inspekcijos leidimas atlikti biomedicininį tyrimą (Nr. 2R-1527 (2.6-1.) (13 priedas) ir leidimas dėl papildymo (Nr. 2R-1361 92.6-1). Clinical Trials Gov. registracija Nr. NCT01852786.

3.4.9. Finansavimas

- 2012 m. skirtas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos (LSMU MA) Mokslo fondo BKV, kraujo krešumo rodiklių, lipidogramos ir glikemijos tyrimų finansavimas.
- 2013 m. skirtas LSMU MA Mokslo fondo AR polimorfizmo ištyrimo finansavimas.
- 2014 m. skirtas LSMU MA Mokslo fondo hormoninių rodiklių ir insulino ištyrimo finansavimas.

4. REZULTATAI

4.1. Socialiniai-demografiniai veiksniai

4.1.1. Kohortinio lyginamojo tyrimo dalyvių socialiniai-demografiniai veiksniai

Buvo tirta 350 moterų (139 moterys iš tiriamosios grupės ir 211 moterų iš kontrolinės grupės), normalaus KMI (21,82±3,19; mediana – 21,30; min – 16,3; max – 34,9) ir normalios L/K apimties (0,76±0,08; mediana – 0,74; min – 0,63; max – 1,53), turinčių reguliarius menstruacinius ciklus (29,65±2,56; mediana – 29; min – 25; max – 35). Visos imties amžiaus vidurkis 24,06±4,652 (mediana – 23,00; min – 17; max – 40) (4.1.1.1 lentelė).

Vertinant antropometrinius duomenis, I vizito metu L/K apimtis kontrolinėje grupėje buvo reikšmingai mažesnė lyginant su tiriamąja grupe, p<0,0001 (4.1.1.2 lentelė).

4.1.1.1 lentelė. *Amžius, kūno masės indeksas ir liemens/klubų apimtis visoje tiriamojoje imtyje I vizito metu (n=350)*

Rodiklis	V±SN	Mediana	Min-max
Amžius	24,06±4,65	23,00	17–40
KMI	21,82±3,19	21,30	16,3–34,9
L/K	0,76±0,08	0,74	0,63–1,53

Amžiaus vidurkis reikšmingai nesiskyrė, lyginant kontrolinės ir tiriamosios grupės moteris (23,60±4,35 vs 23,21±4,98) p=0,06.

Tiriamųjų grupių socialiniai rodikliai buvo ne visai panašūs. Kontrolinėje grupėje buvo daugiau studenčių nei tiriamojoje grupėje (77,1 proc. vs 45,5; p<0,0001). Tiriamojoje grupėje pastojimų skaičius buvo reikšmingai didesnis nei kontrolinėje grupėje (28,5 proc. vs 16,1 proc.; p=0,006), tačiau gimdymų (0,8±0,67 vs 1,34±0,55; p=0,001) ir vaikų skaičius (0,80±0,67 vs 1,32±0,55; p=0,001) tiriamojoje grupėje buvo reikšmingai mažesnis nei kontrolinės grupės. Kiti rodikliai reikšmingai nesiskyrė (4.1.1.2 lentelė).

29,4 proc. visos imties tiriamųjų atsakė, kad serga arba yra sirgusios kokia nors liga ir 20,8 proc. atsakė, kad vartoja tam tikrus medikamentus. Kontrolinės grupės moterys nurodė tokias ligas kaip artritas, anemija, alergija, atopinis dermatitas, endometriozė, migrena, lėtinis gastritas, vulvovaginitas. Kontrolinės grupės moterys vartojo geležies preparatus nuo anemijos, *Omeprazol* nuo gastrito, *Lanulan* nuo migrenos, antihistaminius prieparatus nuo alergijos, *Biseptol* nuo peršalimo ligų. Tiriamosios grupės

moterys nurodė tokias ligas kaip, angina, pneumonija, alerginė astma, epilepsija, migrena, peršalimo ligos, patirtas traumas (šonkaulių lūžis, kojos lūžis, rankos lūžis). Tiriamosios grupės moterys vartojo antibiotikus nuo peršalimo ligų ir vulvovaginitų, *Medrolį* nuo skydliaukės patologijos, *Roaccutan* nuo aknės. Nei viena iš tyrimo dalyvių nenurodė esamų skydliaukės ligų, širdies ir kraujagyslių sistemos ligų, tarp jų ir buvusių tromboembolinių komplikacijų. Tiriamosios nenurodė, jog tarp pirmosios eilės giminių buvo tromboembolinių komplikacijų.

4.1.1.2 lentelė. *Socialinių-demografinių veiksnių ir gyvensenos ypatumų lyginimas tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių I vizito metu*

Rodiklis	**Kontrolinė grupė**	**Tiriamoji grupė**	**p reikšmė**
1	**2**	**3**	**4**
Amžius	**n=211 V±SN**	**n=139 V±SN**	
	23,60±4,35	23,21±4,98	0,06*
KMI	**n=211 V±SN**	**n=139 V±SN**	
	21,64±2,95	22,14±3,60	0,4**
L/K	**n=161 V±SN**	**n=137 V±SN**	
	0,74±0,06	0,79±0,09	<0,0001**
Socialinė padėtis	**n=211 proc.**	**n=139 proc.**	Chi^2 ll 44,346; df=3; p<0,0001***
Moksleivės	1 (0,5)	15 (11,2)	
Studentės	158 (77,1)	61 (45,5)	
Tarnautojos	17 (8,3)	17 (12,7)	
Darbininkės	29 (14,1)	41 (30,6)	
Šeiminė padėtis	**n (proc.)**	**n (proc.)**	
Ištekėjusios	39 (19,0)	21 (15,6)	Chi^2 ll 1,125; df=2; p=0,6***
Išsiskyrusios	6 (2,9)	6 (4,4)	
Netekėjusios	160 (78,0)	108 (80,0)	
Išsilavinimas	**n (proc.)**	**n (proc.)**	
Vidurinis	128 (61,0)	84 (61,3)	Chi^2 ll 5,528; df=2; p=0,06***
Aukštesnysis	10 (4,8)	15 (10,9)	
Aukštasis	72 (34,3)	38 (27,7)	
Sujungus tiriamųjų grupes pagal išsilavinimą	**n (proc.)**	**n (proc.)**	
Vidurinis	128 (61,0)	84 (61,3)	0,9***
Aukštesnysis ir aukštasis	82 (39,0)	53 (38,7)	
Gyvenamoji vieta	**n (proc.)**	**n (proc.)**	
Miestas	189 (91,3)	127 (92,7)	0,6***
Kaimas	18 (8,7)	10 (7,3)	

4.1.1.2 lentelės tęsinys

1	2	3	4
Rūkymas	**n (proc.)**	**n (proc.)**	
Taip	35 (16,8)	20 (14,6)	0,07***
Ne	173 (83,2)	117 (85,4)	
Surūkomų cigarečių skaičius per dieną	**n=33 V±SN**	**n=44 V±SN**	
	4,79±3,53	5,58±4,82	0,05**
Rūkymo trukmė (mėnesiais)	**n=33 V±SN**	**n=46 V±SN**	
	49,83±47,23	51,19±35,35	0,4**
Reprodukcinė funkcija			
Buvo pastojusi	**n (proc.)**	**n (proc.)**	
Taip	34 (16,1)	39 (28,5)	0,006***
Ne	177 (83,9)	98 (71,5)	
Nėštumų skaičius	**n=34 V±SN**	**n=39 V±SN**	
	1,65±0,95	1,38±1,01	0,2**
Gimdymų skaičius	**n=29 V±SN**	**n=44 V±SN**	
	1,34±0,55	0,8±0,67	0,001**
Vaikų skaičius	**n=29 V±SN**	**n=44 V±SN**	
	1,32±0,55	0,80±0,67	0,001**
Ar planuoja ateityje pastoti	**n (proc.)**	**n (proc.)**	
Taip	182 (88,3)	120 (86,9)	0,7***
Ne	24 (11,7)	14 (10,4)	
Ar serga kokia nors liga	**n (proc.)**	**n (proc.)**	
Taip	63 (29,9)	39 (28,7)	0,8***
Ne	148 (70,1)	97 (71,3)	
Ar vartoja kokius nors medikamentus	**n (proc.)**	**n (proc.)**	
Taip	44 (21,5)	27 (19,9)	0,7***
Ne	161 (78,5)	109 (80,1)	
Lytinių partnerių skaičius	**n=56 V±SN**	**n=115 V±SN**	
	3,54±2,97	3,76±5,17	0,7**

*p reikšmė skaičiuota remiantis Student T testu dviems nepriklausomoms imtims.
**p reikšmė skaičiuota remiantis neparametriniu Mann-Whitney testu dviems nepriklausomoms imtims;
***p reikšmė skaičiuota remiantis asimptominiu reikšmingumo lygmeniu.

Lyginant KMI normas tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių I vizito metu, reikšmingų skirtumų nebuvo nustatyta p=0,3.

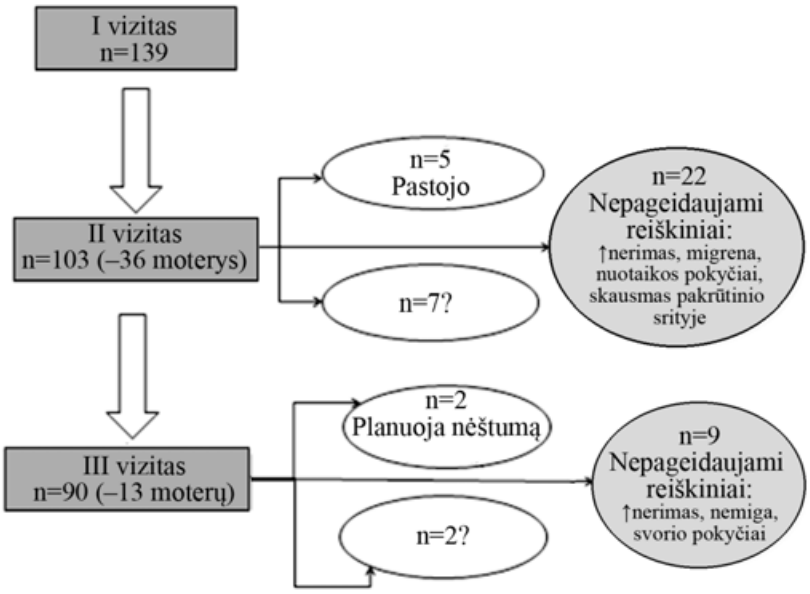
4.1.2. Randomizuoto antrosios ir ketvirtosios kartos sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikio moters organizmui tyrimo dalyvių socialiniai - demografiniai veiksniai

Lyginant socialinius-demografinius veiksnius ir gyvensenos ypatumus moterų, vartojančių SKT su DRPS ir moterų, vartojančių SKT su LNG, reikšmingai skyrėsi išsilavinimas ir gyvenamoji vieta. EE/LNG grupėje reikšmingai daugiau moterų turėjo vidurinį išsilavinimą (70,0 proc. vs 52,2 proc.; p=0,03) ir reikšmingai daugiau gyveno mieste (98,6 proc. vs 86,6 proc.; p=0,007) palyginti su EE/DRSP grupe. Reikšmingai skyrėsi nėštumų skaičius: EE/DRSP grupėje nėštumų skaičius buvo didesnis nei EE/LNG grupėje (1,71±1,06 vs1,08±0,88), p=0,04. Kiti rodikliai reikšmingai nesiskyrė tarp SKT grupių.

Lyginant KMI normas tarp SKT grupių I vizito metu, reikšmingų skirtumų nebuvo nustatyta, p=0,4.

4.2. Sudėtines kontraceptines tabletes vartojančių moterų atkritimo schema

Tyrimo pradžioje SKT vartojančių moterų grupėje buvo 139 moterys. Praėjus 3 mėnesiams nuo tyrimo pradžios, atkrito 36 moterys ir liko 103 moterys, toliau norinčios tęsti SKT vartojimą. Didžioji dalis iš tyrimo pasitraukusių moterų (n=22) skundėsi stipriais nepageidaujamais reiškiniais: nemiga, padidėjusiu nerimu ir dirglumu, nuotaikos pokyčiais, padidėjusiu rūgštingumu ir skausmu pakrūtinio srityje. Moterys pajuto didelius galvos skausmus, kurie privertė nutraukti SKT. Kelios moterys (n=5) atžymėjo viduriavimo ir vėmimo epizodus, todėl nutraukė SKT vartojimą ir pastojo. Likusios moterys (n=7) nenurodė SKT nutraukimo priežasties. Praėjus 6 mėnesiams nuo tyrimo pradžios, liko 90 moterų, toliau pageidaujančių tęsti SKT. Iš 13 pasitraukusių moterų daugiau kaip pusė (n=9) skundėsi svorio prieaugiu ir atsiradusiu nerimu bei padidėjusiu dirglumu. Dvi moterys pradėjo planuoti nėštumą, todėl nutraukė SKT vartojimą. Dvi moterys nenorėjo nurodyti priežasties, privertusios nutraukti SKT vartojimą (4.2.1 pav.).



4.2.1 pav. *Tiriamojoje grupėje dalyvavusių moterų atkritimo schema dėl nepageidaujamų reiškinių.*

4.3. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis antropometriniams, metaboliniams ir kraujo krešumo rodikliams bei lytinių hormonų koncentracijai

4.3.1. Sudėtinių kontraceptinių tablečių vartojimo sąsajos su antropometriniais rodikliais

4.3.1.1. Sudėtinių kontraceptinių tablečių vartojimo sąsajos su arterinio kraujo spaudimo ir širdies susitraukimų dažnio pokyčiais

SKS vidurkis I vizito metu visoje tiriamojoje imtyje buvo 112,85±7,26, DKS vidurkis – 70,19±7,09, ŠSD vidurkis – 70,19±7,09 (4.3.1.1.1 lentelė).

4.3.1.1.1 lentelė. *Arterinis kraujo spaudimas ir širdies susitraukimų dažnis visoje tiriamojoje imtyje I vizito metu (n=202)*

Rodiklis	V±SN	Mediana	Min-max
SKS, mm HG	112,85±7,26	110	90–140
DKS, mm HG	70,34±7,59	70	52–100
ŠSD, k./min.	70,19±7,09	70	52–100

SKS I vizito metu reikšmingai didesnis buvo tiriamojoje grupėje nei kontrolinėje grupėje, o DKS ir ŠSD reikšmingai didesnis buvo kontrolinėje grupėje nei tiriamojoje grupėje, p<0,001 (4.3.1.1.2 lentelė). Rezultatai skaičiuoti, remiantis neparametriniu Mann-Whitney testu, kadangi skirstinys netenkino normališkumo sąlygos.

4.3.1.1.2 lentelė. *Arterinio kraujo spaudimo ir širdies susitraukimo dažnio lyginimas tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių I vizito metu*

Rodiklis	**Kontrolinė grupė (n=66) V±SN**	**Tiriamoji grupė (n=136) V±SN**	**p reikšmė***
SKS, mm HG	115,29±8,23	116,63±6,42	<0,0001
DKS, mm HG	78,83±9,08	68,61±6,06	<0,0001
ŠSD, k./min.	75,23±7,47	67,68±5,39	<0,0001

*p reikšmė skaičiuota remiantis Mann-Whitney testu dviems nepriklausomoms imtims.

SKS vidurkis II vizito metu tiriamojoje grupėje (n=35) buvo 111,72± 4,88, DKS (n=35) – 67,81±8,56, ŠSD (n=35) – 66,47±3,22.

SKS vidurkis III vizito metu tiriamojoje grupėje buvo (n=85) 115,16±5,44, DKS (n=85) – 78,91±9,23, ŠSD (n=85) – 66,66±2,96.

SKS ir DKS pokytis (Δ) I–III ir II–III vizitų metu tiriamojoje grupėje buvo reikšmingas, o ŠSD reikšmingai pakito (Δ) tik I–II vizitų metu (4.3.1.1.3 lentelė).

4.3.1.1.3 lentelė. *Arterinio kraujo spaudimo ir širdies susitraukimų dažnio vidurkių pokytis (Δ) I–II, I–III, II–III vizitų metu tiriamojoje grupėje*

Rodiklis	**I–II Δ±SN**	**p reikšmė***	**I–III Δ±SN**	**p reikšmė***	**II–III Δ±SN**	**p reikšmė***
SKS, mm HG	0,89±5,89	0,4	–3,15±9,04	0,002	–3,76±6,73	0,004
DKS, mm HG	–0,33±8,91	0,9	–10,23±10,59	<0,0001	–0,81±18,99	0,002
ŠSD, k./min.	1,69±4,09	0,02	–0,41±3,39	0,2	0,82±5,64	0,8

*p reikšmė skaičiuota remiantis neparametriniu Wilcoxon testu priklausomoms imtims.

4.3.1.1.1. Arterinio kraujo spaudimo ir širdies susitraukimų dažnio normos lyginimas tarp kontrolinės ir tiriamosios grupių

Nustatyti reikšmingi DKS skirtumai I vizito metu tarp kontrolinės ir tiriamosios grupių. DKS nuo 90 iki 99 mm HG reikšmingai dažniau nustatytas kontrolinėje grupėje nei tiriamojoje grupėje (5,8 proc. vs 0,0 proc.), p=0,01.

4.3.1.2. Arterinio kraujo spaudimo ir širdies susitraukimų dažnio lyginimas tarp moterų, vartojančių antrosios bei ketvirtosios kartos sudėtines kontraceptines tabletes

AKS ir ŠSD vidurkiai buvo lyginami tarp SKT grupių I, II, III vizitų metu. SKS II (p=0,01) ir III (p=0,02) vizitų metu reikšmingai didesnis buvo EE/DRSP grupėje nei EE/LNG grupėje, o I vizito metu reikšmingai tarp grupių nesikyrė. DKS I vizito metu reikšmingai (p=0,02) didesnis buvo EE/LNG grupėje lyginant su EE/DRSP grupe, II ir III vizitų metu reikšmės tarp grupių nesiskyrė. ŠŠD III vizito metu reikšmingai (p=0,02) didesnis buvo EE/LNG grupėje, o I ir II vizitų metu reikšmingai tarp grupių nesiskyrė (4.3.1.2.1 lentelė).

4.3.1.2.1 lentelė. *Arterinio kraujo spaudimo ir širdies susitraukimų dažnio vidurkių lyginimas tarp moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes su drospirenonu, ir moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes su levonorgestreliu I, II, III vizitų metu*

Rodiklis	EE/DRSP n (V±SN)	EE/LNG n (V±SN)	p reikšmė*
I vizitas			
SKS, mm HG	69 (110,51±7,00)	70 (112,74±5,62)	0,09
DKS, mm HG	69 (67,13±5,75)	70 (70,07±)6,03	0,02
ŠSD, k./min.	69 (66,97±5,78)	70 (68,39±4,91)	0,09
II vizitas			
SKS, mm HG	12 (115,00±6,29)	24 (110,08±2,98)	0,01
DKS, mm HG	12 (68,25±4,14)	24 (67,25±10,16)	0,3
ŠSD, k./min.	12 (65,42±4,44)	24 (67,00±2,34)	0,2
III vizitas			
SKS, mm HG	35 (116,63±4,69)	50 (114,14±5,73)	0,02
DKS, mm HG	35 (77,83±13,26)	50 (79,66±4,75)	0,8
ŠSD, k./min.	35 (65,69±2,58)	50 (67,34±3,05)	0,02

*p reikšmė skaičiuota remiantis Mann-Whitney testu dviems nepriklausomoms imtims.

EE/DRSP grupėje reikšmingai sumažėjo ŠSD (Δ) I–II vizitų metu (p=0,01) ir reikšmingai padidėjo SKS bei DKS (Δ) I–III vizitų metu (p<0,0001).

EE/LNG grupėje I–II vizitų metu nustatytas reikšmingas (p=0,04) teigiamas SKS vidurkio pokytis (Δ), I–III vizitų metu nustatytas reikšmingas (p<0,0001) neigiamas DKS vidurkio pokytis (Δ), II–III vizitų metu nustatytas reikšmingas neigiamas SKS (p=0,005) ir DKS (p=0,001) vidurkių pokytis (Δ) (4.3.1.2.2 lentelė).

4.3.1.2.2 lentelė. *Arterinio kraujo spaudimo ir širdies susitraukimų dažnio vidurkių pokytis (Δ) I–II, I–III, II–III vizitų metu tarp moterų, vartojančių antrosios ir ketvirtosios kartos sudėtines kontraceptines tabletes*

p reikšmė*	EE/DRSP Δ±SN	AKS ir ŠSD	EE/LNG Δ±SN	p reikšmė*
I–II vizitai				
0,07	–2,50±4,28	SKS, mm HG	2,58±5,92	0,04
0,2	–2,92±6,82	DKS, mm HG	0,96±9,66	0,8
0,01	3,75±4,71	ŠSD, k./min.	0,67±3,41	0,3
<0,0001	–6,63±8,38	SKS, mm HG	–0,72±8,77	0,5
<0,0001	–11,31±13,50	DKS, mm HG	–9,56±8,04	<0,0001
0,4	1,09±6,57	ŠSD, k./min.	0,64±4,94	0,3
0,2	–4,33±9,91	SKS, mm HG	–3,61±5,93	0,005
0,5	4,67±31,89	DKS, mm HG	–11,45±13,11	0,001
1,0	–0,33±6,57	ŠSD, k./min.	–0,43±4,95	0,7

*p reikšmė skaičiuota remiantis neparametriniu Wilcoxon testu priklausomoms imtims.

Lyginant AKS ir ŠSD vidurkių pokytį (Δ) I–II, I–III, II–III vizitų metu tarp SKT grupių, reikšmingai skyrėsi SKS pokytis. EE/DRSP grupėje nustatytas reikšmingai neigiamai didesnis SKS pokytis (Δ) I–III vizitų metu nei EE/LNG grupėje, p=0,004. DKS, ŠSD vidurkių pokytis (Δ) I–II, I–III, II–III vizitų metu reikšmingai nesiskyrė tarp SKT grupių (4.3.1.2.3 lentelė).

4.3.1.2.3 lentelė. *Arterinio kraujo spaudimo ir širdies susitraukimų dažnio vidurkių pokyčio (Δ) I–II, I–III, II–III vizitų metu lyginimas tarp etinilestradiolio/drospirenono ir etinilestradiolio/levonorgestrelio grupių*

AKS ir ŠSD	EE/DRSP Δ±SN	EE/LNG Δ±SN	p reikšmė*
I–II vizitai			
SKS, mm HG	–2,50±4,28	2,58±5,92	0,05
DKS, mm HG	–2,92±6,82	0,96±9,66	0,09
ŠSD, k./min.	3,75±4,71	0,67±3,41	0,08
I–III vizitai			
SKS, mm HG	–6,63±8,38	–0,72±8,77	0,004
DKS, mm HG	–11,31±13,50	–9,56±8,04	0,3
ŠSD, k./min.	1,09±6,57	0,64±4,94	0,9
II–III vizitai			
SKS, mm HG	–4,33±9,91	–3,61±5,93	0,7
DKS, mm HG	4,67±31,89	–11,45±13,11	0,1
ŠSD, k./min.	–0,33±6,57	–0,43±4,95	0,9

*p reikšmė skaičiuota remiantis Mann-Whitney testu dviems nepriklausomoms imtims.

4.3.1.3. Sudėtinių kontraceptinių tablečių vartojimo sąsajos su kūno masės indeksu, liemens ir klubų apimtimi

4.3.1.1.3.1 lentelėje pateikiama KMI ir L/K apimtis tiriamojoje grupėje I, II, III vizitų metu.

4.3.1.3.1 lentelė. *Kūno masės indeksas ir liemens/klubų apimtis tiriamojoje grupėje tyrimo metu*

Rodiklis	V±SN	Mediana	Min-max
I vizitas			
KMI (n=139)	22,14±3,60	21,45	16,4–34,9
L/K (n=139)	0,78±0,07	0,78	0,63–1,53
II vizitas			
KMI (n=103)	22,27±3,51	21,45	16,2–34,6
L/K (n=84)	0,76±1,33	0,76	0,07–1,14
III vizitas			
KMI (n=90)	22,32±3,44	21,79	16,2–33,8
L/K (n=84)	0,86±0,79	0,76	0,66–8,10

Tiriamojoje grupėje KMI I–III ir II–III vizitų metu reikšmingai padidėjo, o L/K apimtis reikšmingai nekito (Δ) tyrimo metu (4.3.1.3.2 lentelė).

4.3.1.3.2 lentelė. *Kūno masės indekso ir liemens/klubų apimties pokytis (Δ) I–II, I–III, II–III vizitų metu tiriamojoje grupėje*

Rodiklis	KMI n (Δ±SN)	p reikšmė*	L/K n (Δ±SN)	p reikšmė*
I–II vizitas	101 (–0,13±1,25)	0,2	83 (0,02±0,16)	0,4
I–III vizitas	88 (–0,41±1,27)	0,001	86 (–0,07±0,76)	0,8
II–III vizitas	84 (–0,23±0,69)	0,001	48 (0,00±0,12)	0,8

*p reikšmė skaičiuota remiantis neparametriniu Wilcoxon testu priklausomoms imtims.

4.3.1.3.1. Kūno masės indekso, liemens ir klubų apimties lyginimas tarp moterų, vartojančių antrosios bei ketvirtosios kartos sudėtines kontraceptines tabletes

KMI I ir III vizitų metu reikšmingai nesiskyrė tarp SKT grupių, o II vizito metu reikšmingai didesnis buvo EE/DRSP grupėje nei EE/LNG grupėje. L/K apimtis reikšmingai nesiskyrė tarp SKT grupių I, II, III vizitų metu (4.3.1.3.2.1 lentelė).

4.3.1.3.2.1 lentelė. *Kūno masės indekso ir liemens/klubų apimties lyginimas tarp etinilestradiolio/drospirenono ir etinilestradiolio/levonorgestrelio grupių I, II, III vizitų metu*

Rodiklis	EE/DRSP n (v±SN)	EE/LNG n (v±SN)	p reikšmė*
I vizitas			
KMI	66 (22,62±3,73)	69 (21,62±3,15)	0,06
L/K	67 (0,78±0,06)	70 (0,079±1,12)	0,1
II vizitas			
KMI	50 (22,75±3,67)	53 (21,71±3,29)	0,04
L/K	40 (0,77±0,07)	37 (0,77±0,15)	0,6*
III vizitas			
KMI	35 (23,17±3,55)	52 (21,60±3,20)	0,8
L/K	35 (0,78±0,06)	51 (0,91±1,03)	0,2

*p reikšmė apskaičiuota remiantis Mann-Whitney testu dviems nepriklausomoms imtims.

KMI pokytis **(**Δ**)** I–III ir II–III vizitų metu buvo reikšmingai neigiamas ir EE/DRSP, ir EE/LNG grupėse, t. y. KMI padidėjo I–III ir III vizitų metu. L/K apimtis reikšmingai nekito **(**Δ**)** EE/DRSP ir EE/LNG grupėse tyrimo metu.

KMI pokytis (Δ) ir L/K apimties pokytis (Δ) I–II, I–III, II–III vizitų reikšmingai nesiskyrė tarp EE/DRSP ir EE/LNG grupių (4.3.1.3.2.2 lentelė).

4.3.1.3.2.2 lentelė. *Kūno masės indekso ir liemens/klubų apimties pokyčio (Δ) I–II, I–III, II–III vizitų metu lyginimas tarp etinilestradiolio/drospirenono ir etinilestradiolio/levonorgestrelio grupių*

Rodiklis	EE/DRSP Δ±SN	EE/LNG Δ±SN	p reikšmė
I–II vizitas			
KMI	–0,18±1,02	–0,07±1,44	0,6*
L/K	0,01±0,09	0,02±0,18	0,06**
I–III vizitas			
KMI	–0,57±1,21	0,02±0,18	0,3*
L/K	–0,01±0,06	–0,11±0,98	0,5*
II–III vizitas			
KMI	–0,28±0,66	–0,19±0,73	0,6*
L/K	–0,02±0,09	0,03±0,14	0,7**

*p reikšmė apskaičiuota remiantis Mann-Whitney testu dviems nepriklausomoms imtims; **p reikšmė apskaičiuota remiantis Student T testu dviems nepriklausomoms imtims.

4.3.1.3.2. Kūno masės indekso lyginimas su norma tarp moterų, vartojančių vartojančių antrosios ir ketvirtosios kartos sudėtines kontraceptines tabletes

Lyginant KMI normas tarp SKT grupių, skirtumų nebuvo nustatyta I (p=0,4), II (p=0,5), III (p=0,4) vizitų metu.

4.3.2. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis metaboliniams rodikliams

4.3.2.1. Sudėtinių kontraceptinių tablečių vartojimo sąsajos su insulino, glikemijos ir HOMA indekso pokyčiais moters organizme

4.3.2.1.1 lentelėje pateikiama insulino, glikemijos ir HOMA indekso vidurkiai I vizito metu visoje tiriamojoje imtyje.

4.3.2.1.1 lentelė. *Insulino, glikemijos, HOMA indekso vidurkiai visoje tiriamojoje imtyje I ir III vizitų metu (n=260)*

Rodiklis	V±SN	Mediana	Min-max
I vizitas			
Insulinas (mU/l)	13,68±8,07	11,10	2,80–52,20
Glikemija (mmol/l)	4,82±0,44	4,82	3,63–6,03
HOMA	2,64±1,36	2,33	0,81–8,89

I vizito metu reikšmingai skyrėsi insulino ir glikemijos vidurkiai tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių, o HOMA indekso vidurkių skirtumų tarp grupių nenustatyta. I vizito metu kontrolinėje grupėje nustatytas reikšmingai didesnis insulino koncentracijos vidurkis ir reikšmingai mažesnis glikemijos koncentracijos vidurkis nei tiriamojoje grupėje (4.3.2.1.2 lentelė).

4.3.2.1.2 lentelė. *Insulino, glikemijos, HOMA indekso vidurkių lyginimas tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių I vizito metu*

Rodiklis	Kontrolinė grupė (n=150) V±SN	Tiriamoji grupė (n=110) V±SN	p reikšmė
Insulinas (mU/l)	15,17±9,53	11,65±4,84	0,02*
Glikemija (mmol/l)	4,68±0,47	4,89±0,40	0,005**
HOMA	2,79±1,67	2,55±1,67	0,4**

*p reikšmė apskaičiuota remiantis Mann-Whitney testu nepriklausomoms imtims.
**p reikšmė apskaičiuota remiantis Student T testu dviems nepriklausomoms imtims.

Tiriamojoje grupėje III vizito metu reikšmingai padidėjo insulino koncentracijos (p<0,0001) ir HOMA indekso (p=0,002) vidurkiai palyginti su I vizitu (4.3.2.1.3 lentelė).

4.3.2.1.3 lentelė. *Insulino, glikemijos, HOMA indekso vidurkiai tiriamojoje grupėje I ir III vizitų metu*

Rodiklis	I vizitas (n=110) V±SN	III vizitas (n=60) V±SN	p reikšmė
Insulinas (mU/l)	11,64±4,84	14,43±11,500	<0,0001*
Glikemija (mmol/l)	4,89±0,40	4,89±0,51	0,9*
HOMA	2,56±1,17	57 (3,25±2,15	0,002*

*p reikšmė apskaičiuota remiantis Student T testu dviems nepriklausomoms imtims.

Analizuojant tiriamosios grupės insulino, glikemijos ir HOMA indekso pokytį (Δ) I–III vizitų metu, insulino vidurkių bei HOMA indekso vidurkių pokytis (Δ) buvo reikšmingas, o glikemijos vidurkis reikšmingai nepakito (4.3.2.1.4 lentelė).

4.3.2.1.4 lentelė. *Insulino, glikemijos, HOMA indekso vidurkių pokytis (Δ) I–III vizitų metu tiriamojoje grupėje*

Rodiklis	I–III Δ±SN	p reikšmė
Insulinas (mU/l)	–3,22±8,00	0,001*
Glikemija (mmol/l)	0,06±0,54	0,4**
HOMA	–0,69±1,40	0,003*

*p reikšmė apskaičiuota remiantis Wilcoxon testu priklausomoms imtims.
**p reikšmė apskaičiuota remiantis poriniu T testu.

4.3.2.1.1. Insulino, glikemijos ir HOMA indekso lyginimas su norma kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse

I vizito metu insulino, glikemijos, HOMA indekso normos reikšmingai skyrėsi tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių. Kontrolinėje grupėje reikšmingai dažniau nustatyta insulino koncentracija >16 mU/l (31,3 proc. vs 12,7 proc., p=0,002), glikemija žemiau normos (13,5 proc. vs 3,0 proc., p=0,02), HOMA<1 palyginti su tiriamąja grupe. Tiriamojoje grupėje reikšmingai dažniau nustyta HOMA 1–1,9 ir 1,9–2,9 palyginti su kontroline grupe.

4.3.2.1.2. Insulino, glikemijos ir HOMA indekso skirtumai tarp moterų, vartojančių antrosios bei ketvirtosios kartos sudėtines kontraceptines tabletes

I ir III vizitų metu insulino, glikemijos bei HOMA indekso vidurkiai reikšmingai nesiskyrė tarp moterų, vartojančių SKT su DRSP ir moterų, vartojančių SKT su LNG.

Analizuojant insulino, glikemijos ir HOMA indekso vidurkių pokytį (Δ) I–III vizitų metu atskirai SKT grupėse, nustatyta, kad insulino koncentracijos vidurkis reikšmingai padidėjo EE/DRSP grupėje (p=0,03), o HOMA indekso vidurkis reikšmingai padidėjo EE/LNG grupėje (p=0,02) (4.3.2.1.2.1 lentelė).

4.3.2.1.2.1 lentelė. *Insulino, glikemijos, HOMA indekso vidurkių pokytis (Δ) I–III vizitų metu etinilestradiolio/drospirenono ir etinilestradiolio/levonorgestrelio grupėse*

EE/DRSP		**Rodiklis**	**EE/LNG**	
p reikšmė	**I–III Δ±SN**		**I–III Δ±SN**	**p reikšmė**
*0,03	–2,84±8,66	Insulinas (mU/l)	–3,83±6,95	0,007*
**0,6	0,06±0,58	Glikemija(mmol/l)	0,07±0,48	0,6**
*0,07	–0,43±1,33	HOMA	–0,79±1,48	0,02*

*p reikšmė apskaičiuota remiantis Wilcoxon testu priklausomoms imtims.
**p reikšmė apskaičiuota remiantis poriniu T testu.

Lyginant insulino, glikemijos ir HOMA indekso vidurkių pokytį (Δ) I-III vizitų metu tarp EE/DRSP ir EE/LNG, reikšmingo skirtumo nebuvo nustatyta.

4.3.2.1.3. Insulino, glikemijos ir HOMA indekso normų lyginimas tarp moterų, vartojančių antrosios bei ketvirtosios kartos sudėtines kontraceptines tabletes

Insulino normos reikšmingai nesiskyrė tarp moterų, vartojančių SKT su DRSP ir moterų, vartojančių SKT su LNG, I (p= Chi^2 ll 1,299; df=2; p=0,5) ir III vizitų metu (p=0,5).

Glikemijos normos reikšmingai nesiskyrė lyginant moteris, vartojančias SKT su DRSP ir moteris, vartojančias SKT su LNG I (p=0,1) ir III vizitų metu (p=0,7).

HOMA indekso normos reikšmingai nesiskyrė, lyginant moteris, vartojančias SKT su DRSP, ir moteris, vartojančias SKT su LNG, I (Chi^2 ll 2,714; df=3; p=0,4) ir III vizitų metu (Chi^2 ll 1,247; df=3; p=0,7).

4.3.2.2. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis lipidogramai

Lipidų koncentracijų vidurkiai reikšmingai skyrėsi tarp kontrolinės ir tiriamosios grupių I vizito metu (4.3.2.2.1 lentelė). Kontrolinės grupės moterų bendrojo cholesterolio (BCH) ir TG koncentracijų vidurkiai buvo reikšmingai didesni nei tiriamosios grupės moterų. DTL, MTL ir AK reikšmingų skirtumų I vizito metu tarp grupių nenustatyta.

Nustatyta, kad III vizito metu reikšmingai padidėjo SKT vartotojų BCH ir TG koncentracija nei I vizito metu. Tiriamosios grupės moterims DTL ir MTL koncentracija bei AK III vizito metu reikšmingai nepakito palyginus su I vizitu (4.3.2.2.2 lentelė).

4.3.2.2.1 lentelė. *Lipidogramos lyginimas tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių I vizito metu*

Rodiklis	Kontrolinė grupė (n=51) V±SN	Tiriamoji grupė (n=111) V±SN	p reikšmė
BCH (mmol/l)	5,13±0,84	4,76±0,83	0,01*
DTL (mmol/l)	1,71±0,33	1,65±0,34	0,3*
MTL (mmol/l)	2,86±0,74	2,64±0,78	0,9*
TG (mmol/l)	0,84±0,51	0,66±0,39	0,001**
AK	2,09±0,77	2,13±1,91	0,4**

*p reikšmė apskaičiuota Student T testu dviems nepriklausomoms imtims.
**p reikšmė apskaičiuota remiantis Mann-Whitney testu dviems nepriklausomoms imtims.

4.3.2.2.2 lentelė. *Lipidogramos lyginimas tiriamojoje grupėje I ir III vizitų metu*

Rodiklis	I vizitas n=111 V±SN	III vizitas n=58 V±SN	p reikšmė
BCH (mmol/l)	4,76±0,83	4,98±0,92	0,04*
DTL (mmol/l)	1,65±0,34	1,67±0,38	0,5*
MTL (mmol/l)	2,64±0,78	2,78±0,86	0,2*
TG (mmol/l)	0,66±0,39	0,98±0,55	<0,001**
AK	2,13±1,91	2,07±0,76	0,5**

*p reikšmė apskaičiuota Student T testu dviems nepriklausomoms imtims.
**p reikšmė apskaičiuota remiantis Mann-Whitney testu dviems nepriklausomoms imtims.

4.3.2.2.1. Lipidogramos lyginimas su norma tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse

Lyginant lipidogramos normas I vizito metu tarp kontrolinės ir tiriamosios grupių, nustatyti reikšmingi skirtumai. Tiriamojoje grupėje reikšmingai dažniau nustatyta BCH koncentracija, atitinkanti normą, nei kontrolinėje grupėje (79 (72,5 proc.) vs 28 (54,9 proc.)), p=0,03. DTL (p=1,0), MTL (p=1,0) ir TG (p=0,3) koncentracija bei AK (p=1,0) reikšmingai nesiskyrė tarp kontrolinės ir tiriamosios grupių, atsižvelgiant i normą.

4.3.2.2.2. Lipidogramos skirtumai tarp moterų, vartojančių antrosios ir ketvirtosios kartos sudėtines kontraceptines tabletes

I ir III vizitų metu lipidograma reikšmingai nesiskyrė tarp moterų, vartojančių SKT su DRSP, ir moterų, vartojančių SKT su LNG.

Nustatyti reikšmingi skirtumai lyginant lipidogramą tarp antrosios ir ketvirtosios SKT vartotojų. III vizito metu EE/DRSP grupėje nustatytas reikšmingai didesnis BCH koncentracijos vidurkis ir reikšmingai didsesnis TG koncentracijos vidurkis nei I vizito metu. EE/LNG grupėje III vizito metu nustatytas reikšmingai didesnis TG koncentracijos vidurkis nei I vizito metu (4.3.2.2.2.1 lentelė).

4.3.2.2.2.1 lentelė. *Lipidogramos lyginimas tarp moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes su drospirenonu, ir moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes su levonorgestreliu, I bei III vizitų metu*

EE/DRSP				EE/LNG		
p reikšmė*	**I vizitas (n=69) V±SN**	**III vizitas (n=43) V±SN**	**Lipidograma**	**I vizitas (n=42) V±SN**	**III vizitas (n=28) V±SN**	**p reikšmė***
0,001	4,64±0,77	5,19±0,79	BCH (mmol/l)	4,97±0,90	4,74±0,98	0,8
0,4	1,62±0,34	1,65±0,35	DTL (mmol/l)	1,71±0,35	1,69±0,42	0,9
0,2	2,56±0,75	2,89±0,83	MTL (mmol/l)	2,79±0,83	2,64±0,88	0,8
0,003	0,68±0,45	1,12±0,66	TG (mmol/l)	0,61±0,25	0,84±0,38	<0,0001
0,5	2,23±2,37	2,25±0,81	AK	1,98±0,69	1,88±0,68	0,6

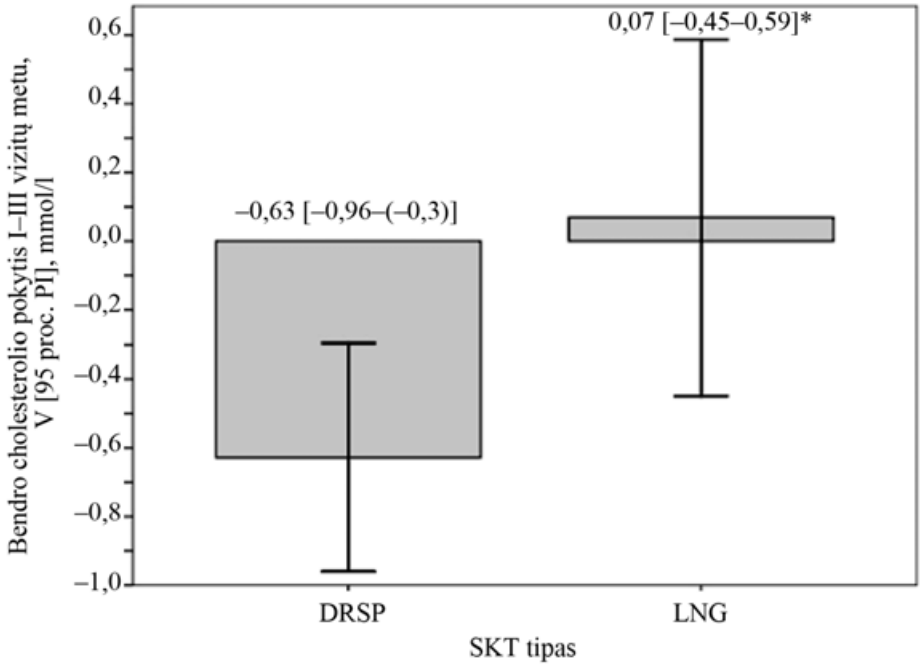
*p reikšmė skaičiuota remiantis neparametriniu Wilcoxon testu priklausomoms imtims.

Lyginant lipidogramos pokytį I–III vizitų metu tarp SKT grupių, nustatyta, kad BCH reikšmingai padidėjo EE/DRSP grupėje, o EE/LNG grupėje nežymiai sumažėjo, p=0,02 (4.3.2.2.2.1 pav.). DTL, MTL, TG, AK reikšmingai nekito (Δ) I–III vizitų metu tarp grupių (4.3.2.2.2.2. lentelė).

4.3.2.2.2.2 lentelė. *Lipidogramos pokyčio (Δ) I-III vizitų metu lyginimas tarp moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes su drospirenonu, ir moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes su levonorgestreliu*

Lipidogramos pokytis (Δ) I–III vizitų metu	**EE/DRSP Δ±SN**	**EE/LNG Δ±SN**	**p reikšmė**
BCH (mmol/l)	–0,63±0,87	0,07±1,34	0,02*
DTL (mmol/l)	–0,11±0,45	–0,02±0,61	0,6*
MTL (mmol/l)	–0,29±0,97	0,04±1,26	0,4*
TG (mmol/l)	–0,43±0,85	–0,25±0,31	0,3*
AK	0,41±3,64	0,08±0,99	0,3*

*p reikšmė apskaičiuota remiantis Student T testu dviems nepriklausomoms imtims.



4.3.2.2.2.1 pav. *Bendrojo cholesterolio pokyčio (Δ) I–III vizitų metu lyginimas tarp moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes su drospirenonu, ir moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes su levonorgestreliu*

*p=0,02; remiantis parametriniu Student T testu dviems nepriklausomoms imtims.

4.3.2.2.2.1. Lipidogramos normos lyginimas tarp moterų, vartojančių antrosios ir ketvirtosios kartos sudėtines kontraceptines tabletes

I vizito metu BCH koncentracija, atsižvelgiant į normos ribas, reikšmingai skyrėsi tarp moterų, vartojančių antrosios ir ketvirtosios kartos SKT. EE/DRSP grupėje reikšmingai dažniau nustatyta BCH koncentracija, atitinkanti normos ribas nei EE/LNG grupėje (54 (79,4 proc.) vs 25 (61,0 proc.), p=0,04). III vizito metu reikšmingų BCH koncentracijos skirtumų, atsižvelgiant į normos ribas, nebuvo nustatyta, p=1,0.

DTL, MTL ir TG koncentracija bei AK, atsižvelgiant į normos ribas, reikšmingai nesiskyrė, lyginant antrosios ir ketvirtosios kartos SKT vartotojas.

4.3.3. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis kraujo krešumo rodikliams

4.3.3.1. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis bendro kraujo vaizdo rodikliams

I vizito metu tarp grupių nustatyti reikšmingi BKV rodiklių skirtumai. Kontrolinėje grupėje eritrocitų (RBC *10e12/l) koncentracija ir vidutinė eritrocitų hemoglobino koncentracija (MCHC g/l) buvo reikšmingai didesni nei tiriamojoje grupėje, o vidutinė ląstelių tūrio (MCV fl) koncentracija kontrolinėje grupėje buvo reikšmingai mažesnė nei tiriamojoje grupėje. Kiti BKV rodikliai I vizito metu reikšmingai tarp grupių nesiskyrė (4.3.3.1.1 lentelė).

4.3.3.1.1 lentelė. *Bendro kraujo vaizdo lyginimas tarp grupių I vizito metu*

BKV	Kontrolinė grupė (n=51) V±SN	Tiriamoji grupė (n=111) V±SN	p reikšmė
Eritrocitai (RBC *10e12/l)	4,58±0,29	4,46±0,32	0,02*
Hemoglobinas (HGB g/l)	132,33±10,24	130,29±9,67	0,2*
Hematokritas (HCT %)	39,13±2,76	38,26±5,68	0,7**
Vidutinis ląstelių tūris (MCV fl)	85,42±4,51	87,51±4,06	0,004*
Vidutinis eritrocitų hemoglobino kiekis (MCH pg)	28,90±1,84	29,27±1,61	0,2*
Vidutinė eritrocitų hemoglobino koncentracija (MCHC g/l)	338,24±9,69	334,50±8,83	0,02*
Eritrocitų pasiskirstymas pagal dydį. Eritrocitų anizocitozės rodiklis, rodantis eritrocitų dydžio svyravimus (RDW %)	13,31±1,03	13,48±2,86	0,7**
Leukocitų kiekis (WBC *10e9/l)	5,88±1,49	6,05±1,56	0,5**
Neutrofilų dalis (NEUT %)	54,09±8,37	56,17±8,37	0,1*
Limfocitų dalis (LYMPH %)	34,87±7,54	32,44±7,41	0,06*
Monocitų dalis (MONO %)	8,05±1,78	8,20±2,02	0,6*
Eozinofilų dalis (EOS %)	2,48±1,89	2,66±1,76	0,6**
Bazofilų dalis (BASO %)	0,51±0,24	0,50±0,28	0,9**
Trombocitai (PLT *10e9/l)	261,41±54,79	250,10 ±43,56	0,5*

*p reikšmė skaičiuota remiantis Student T testu dviems nepriklausomoms imtims.
**p reikšmė skaičiuota remiantis Mann-Whitney testu dviems nepriklausomoms imtims.

III vizito metu tiriamojoje grupėje trombocitų (PLT *10e9/l) koncentracijos vidurkis buvo reikšmingai didesnis nei I vizito metu, p=0,04. Kiti BKV rodikliai tiriamojoje grupėje reikšmingai neskyrė I ir III vizitų metu (4.3.3.1.2 lentelė).

4.3.3.1.2 lentelė. *Tiriamosios grupės moterų bendro kraujo vaizdo rodiklių lyginimas tarp I ir III vizitų*

BKV	I vizitas n=111 V±SN	III vizitas n=58 V±SN	p reikšmė*
Eritrocitai (RBC *10e12/l)	4,46±0,32	4,41±0,28	0,1
Hemoglobinas (HGB g/l)	130,29±9,67	129,18±8,99	0,4
Hematokritas (HCT %)	38,26±5,68	37,11±7,59	0,2
Vidutinis ląstelių tūris (MCV fl)	87,51±4,06	86,79±4,95	0,4
Vidutinis eritrocitų hemoglobino kiekis (MCH pg)	29,27±1,61	29,31±1,45	0,6
Vidutinė eritrocitų hemoglobino koncentracija (MCHC g/l)	334,50±8,83	329,97±41,64	0,3
Eritrocitų pasiskirstymas pagal dydį. Eritrocitų anizocitozės rodiklis, rodantis eritrocitų dydžio svyravimus (RDW %)	13,48±2,86	17,90±37,76	0,7
Leukocitų kiekis (WBC *10e9/l)	6,05±1,56	6,34±1,99	0,2
Neutrofilų dalis (NEUT %)	56,17±8,37	56,33±10,28	0,4
Limfocitų dalis (LYMPH %)	32,44±7,41	32,42±9,13	0,6
Monocitų dalis (MONO %)	8,20±2,02	8,32±2,68	0,6
Eozinofilų dalis (EOS %)	2,66±1,76	2,43±1,61	0,8
Bazofilų dalis (BASO %)	0,50±0,28	0,48±0,29	0,5
Trombocitai (PLT *10e9/l)	250,10 ±43,56	259,15±52,05	0,04

*p reikšmė skaičiuota remiantis neparametriniu Wilcoxon testu priklausomoms imtims.

4.3.3.1.1. Bendro kraujo vaizdo rodiklių skirtumai tarp moterų, vartojančių antrosios ir ketvirtosios kartos sudėtines kontraceptines tabletes

BKV rodikliai I ir III vizitų metu reikšmingai nesiskyrė lyginant EE/DRSP ir EE/LNG grupes.

4.3.3.2. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis aktyvintam daliniam tromboplastino laikui, fibrinogeno koncentracijai, protrombino komplekso aktyvumui, tarptautiniam normalizuotam santykiui

4.3.3.2.1 lentelėje pateikiami kraujo krešumo rodikliai visoje tiriamojoje imtyje I vizito metu.

4.3.3.2.1 lentelė. *Kraujo krešumo rodikliai visoje tiriamojoje imtyje I vizito metu (n=162)*

Kraujo krešumo rodikliai	V±SN	Mediana	Min-max
Aktyviojo dalinio tromboplastino laikas (ADTL s)	36,19±3,67	35,80	27,10–49,70
Fibrinogeno koncentracija (g/l)	2,77±0,53	2,75	1,33–4,61
Protrombino komplekso aktyvumas (SPA proc.)	96,15±18,02	94,00	49,00–190,00
Tarptautinis normalizuotas santykis (TNS)	1,03±0,09	1,03	0,82–1,40

I vizito metu tiriamojoje grupėje nustatytas reikšmingai didesnis aktyviojo dalinio tromboplastino laikas (ADTL s) ir fibrinogeno koncentracija (g/l) nei kontrolinėje grupėje. I vizito metu protrombino komplekso aktyvumas (SPA proc.) ir tarptautinis normalizuotas santykis (TNS) reikšmingai nesiskyrė tarp grupių (4.3.3.2.2 lentelė).

4.3.3.2.2 lentelė. *Kraujo krešumo rodiklių lyginimas tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių I vizito metu*

Kraujo krešumo rodikliai	Kontrolinė grupė, n=51 V±SN	Tiriamoji grupė, n=111 V±SN	p reikšmė*
Aktyviojo dalinio tromboplastino laikas (ADTL s)	35,20±3,76	36,79±3,99	0,02
Fibrinogeno koncentracija (g/l)	2,58±0,51	2,86±0,55	0,02
Protrombino komplekso aktyvumas (SPA proc.)	98,35±18,98	93,07±18,11	0,3
Tarptautinis normalizuotas santykis (TNS)	1,02±0,07	1,05±26,99	0,2

*p reikšmė skaičiuota remiantis Student T testu dviems nepriklausomoms imtims.

III vizito metu triamojoje grupėje ADTL s, TNS buvo reikšmingai mažesni, o fibrinogeno koncentracija ir SPA proc. reikšmingai didesni nei I vizito metu (4.3.3.2.3 lentelė).

4.3.3.2.3 lentelė. *Tiriamosios grupės moterų kraujo krešumo rodiklių lyginimas tarp I irIII vizitų*

Kraujo krešumo rodikliai	I vizitas n=111 V±SN	III vizitas n= 58 V±SN	p reikšmė*
Aktyviojo dalinio tromboplastino laikas (ADTL s)	36,79±3,99	33,25±5,14	<0,001
Fibrinogeno koncentracija (g/l)	2,86±0,55	3,24±0,65	<0,001
Protrombino komplekso aktyvumas (SPA proc.)	93,07±18,11	108,48±26,99	<0,001
Tarptautinis normalizuotas santykis (TNS)	1,05±26,99	0,99±0,09	<0,001

*p reikšmė skaičiuota remiantis neparametriniu Wilcoxon testu priklausomoms imtims.

4.3.3.2.1. Kraujo krešumo rodiklių lyginimas su norma

Lyginant I vizito kraujo krešumo rodiklių normas tarp kontrolinės ir tiriamosios grupių, ADTL s (Chi^2 ll 5,470; df=2; p=0,7), fibrinogeno koncent-

racija (Chi^2 ll 4,529; df=2; p=0,1), SPA proc. (Chi^2 ll 1,226; df=2; p=0,6), TNS (Chi^2 ll 4,529; df=2; p=0,1) reikšmingai nesiskyrė (4.3.3.2.1.1 lentelė).

4.3.3.2.2. Aktyviojo dalinio tromboplastino laiko, fibrinogeno koncentracijos, protrombino komplekso aktyvumo, tarptautinio normalizuoto santykio skirtumai tarp moterų, vartojančių antrosios ir ketvirtosios kartos sudėtines kontraceptines tabletes

Lyginant kraujo krešumo rodiklių vidurkius tarp moterų, vartojančių SKT su DRSP ir moterų, vartojančių SKT su LNG, nustatyti reikšmingi ADTL skirtumai I vizito metu: ADTL s reikšmingai didesnis buvo EE/DRSP grupėje nei EE/LNG grupėje, p=0,008. Kitų reikšmingų I vizito krešumo rodiklių skirtumų tarp SKT grupių nenustatyta. III vizito metu nustatyti reikšmingi SPA proc. ir TNS vidurkių skirtumai: SPA proc. buvo reikšmingai didesnis EE/DRSP grupėje nei EE/LNG grupėje, o TNS reikšmingai mažesnis buvo EE/DRSP grupėje nei EE/LNG grupėje (4.3.3.2.2.1 lentelė).

4.3.3.2.2.1 lentelė. *Kraujo krešumo rodiklių lyginimas tarp moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes su drospirenonu, ir moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes su levonorgestreliu, I bei III vizitų metu*

Kraujo krešumo rodikliai	EE/DRSP	EE/LNG	p reikšmė
I vizitas	**n=69 V±SN**	**n=42 V±SN**	
Aktyviojo dalinio tromboplastino laikas (ADTL s)	37,36±3,92	35,55±2,47	0,008*
Fibrinogeno koncentracija (g/l)	2,85±0,55	2,89±0,49	0,5*
Protrombino komplekso aktyvumas (SPA proc.)	96,72±17,87	92,35±16,77	0,3*
Tarptautinis normalizuotas santykis (TNS)	1,03±0,09	1,05±0,09	0,3*
III vizitas	**n=34 V±SN**	**n=24 V±SN**	
Aktyviojo dalinio tromboplastino laikas (ADTL s)	33,89±3,72	32,21±6,47	0,4*
Fibrinogeno koncentracija (g/l)	3,25±0,72	3,24±0,52	0,8*
Protrombino komplekso aktyvumas (SPA proc.)	117,69±28,76	95,09±14,99	0,001*
Tarptautinis normalizuotas santykis (TNS)	0,96±0,10	1,03±0,07	0,001*

*p reikšmė skaičiuota remiantis neparametriniu Mann-Whitney testu dviems nepriklausomoms imtims.

Analizuojant kraujo krešumo rodiklių vidurkių pokytį (Δ) I–III vizitų metu tarp moterų, vartojančių SKT su DRSP, ir moterų, vartojančių SKT su LNG, nustatyta reikšmingai didesnis SPA proc. pokytis (p=0,006) EE/DRSP

grupėje nei EE/LNG grupėje (4.3.3.2.2.1 pav.). I–III vizitų metu TNS pokytis (Δ) EE/DRSP grupėje taip pat buvo reikšmingai didesnis nei EE/LNG grupėje (4.3.3.2.2.2 lentelė).

4.3.3.2.2.2 lentelė. *Kraujo krešumo rodiklių pokyčio (Δ) I-III vizitų metu lyginimas tarp moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes su drospirenonu, ir moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes su levonorgestreliu*

Kraujo krešumo rodikliai	EE/DRSP Δ±SN	EE/LNG Δ±SN	p reikšmė
Aktyviojo dalinio tromboplastino laikas (ADTL s)	3,59±3,98	3,47±6,62	0,6*
Fibrinogeno koncentracija (g/l)	–0,40±6,45	–0,36±0,45	0,6*
Protrombino komplekso aktyvumas (SPA proc.)	–22,32±24,22	–4,73±15,63	0,006*
Tarptautinis normalizuotas santykis (TNS)	0,08±0,08	0,03±0,07	0,02*

*p reikšmė skaičiuota remiantis Mann-Whitney testu dviems nepriklausomoms imtims.

4.3.3.2.2.1. Kraujo krešumo rodiklių normų skirtumai tarp moterų, vartojančių antrosios ir ketvirtosios kartos sudėtines kontraceptines tabletes

Lyginant krešumo rodiklių normas I ir III vizitų metu nustatyti reikšmingi skirtumai. I vizito metu EE/DRSP grupėje reikšmingai dažniau ADTL s buvo didesnis už normą nei EE/LNG grupėje (27 (40,3 proc.) vs 6 (15,0 proc.), p=0,006), o III vizito metu ADTL s reikšmingai nesiskyrė tarp SKT grupių. Fibrinogeno koncentracija I ir III vizitų metu reikšmingai nesiskyrė tarp EE/DRSP ir EE/LNG grupių, atsižvelgiant į normos ribas. SPA proc. normos ribos I vizito metu buvo panašios tarp SKT grupių (Chi^2 ll 2,205; df=2; p=0,4), o III vizito metu reikšmingai dažniau nustatytas SPA proc. didesnis už normos ribas EE/DRSP grupėje nei EE/LNG grupėje (Chi^2 ll 6,485; df=2; p=0,03). TNS normos ribos I vizito metu buvo panašios tarp EE/DRPS ir EE/LNG grupių (1,848; df=2), p=0,4. III vizito metu TNS, atitinkantis normos ribas, reikšmingai dažniau nustatytas EE/LNG grupėje nei EE/DRSP grupėje (21 (91,3 proc.) vs 21 (91,3 proc.), p=0,01), o TNS mažesnis už normos ribas, reikšmingai dažniau nustatytas EE/DRSP grupėje nei EE/LNG grupėje (12 (34,3 proc.) vs 1 (4,3 proc.), p=0,01).

4.3.4. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis lytinių hormonų koncentracijai

4.3.4.1 lentelėje pateikiami lytinių hormonų (T, LT, DHEAS, LHSB) ir LAI vidurkiai, mediana, mažiausia bei didžiausia reikšmės I vizito metu visoje tiriamojoje imtyje.

4.3.4.1 lentelė. *Lytiniai hormonai ir laisvasis androgenų indeksas visoje tiriamojoje imtyje I vizito metu*

Rodikliai	V±SN	Mediana	Min-max
LHSB (nmol/l), n=221	61,72±2,69	51,70	2,70–300,40
DHEAS (µmol/l), n=221	8,34±0,20	8,08	1,28–21,21
T (nmol/l), n=246	2,27±0,06	2,10	0,33–6,36
LT (pg/ml), n=103	1,60±0,76	1,33	0,12–7,47
LAI, n=101	3,68±1,59	2,94	0,11–10,90

I vizito metu reikšmingai skyrėsi LHSB, T ir LT koncentracija tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių, o DHEAS koncentracijos ir LAI reikšmingų skirtumų nenustatyta. I vizito metu kontrolinės grupės SHBG ir LT koncentracijų vidurkiai buvo reikšmingai didesni, o T koncentracijos vidurkis reikšmingai mažesnis nei tiriamosios grupės (4.3.4.2 lentelė).

4.3.4.2 lentelė. *Lytinių hormonų ir laisvojo androgenų indekso lyginimas tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių I vizito metu*

Rodiklis	Kontrolinė grupė (n=158) V±SN	Tiriamoji grupė (n=63) V±SN	p reikšmė
LHSB (nmol/l)	65,23±40,91	52,92±36,63	0,007*
DHEAS (µmol/l)	8,50±3,02	7,93±2,86	0,3*
T (nmol/l)	2,15±0,87	2,49±1,14	0,02*
LT (pg/ml)	1,79±1,24	1,11±0,55	<0,0001*
LAI	3,35±2,23	4,13±2,66	0,2*

*p reikšmė apskaičiuota remiantis Mann-Whitney testu dviems nepriklausomoms imtims.

Analizuojant tiriamosios grupės lytinių hormonų pokytį (Δ) I–III vizitų metu, nustatytas reikšmingas LHSB, DHEAS, T, LT, LAI pokytis (Δ): LHSB koncentracijos vidurkis reikšmingai padidėjo, o DHEAS,T, LT ir LAI vidurkiai reikšmingai sumažėjo (4.3.4.3 lentelė).

4.3.4.3 lentelė. *Lytinių hormonų ir laisvojo androgenų indekso pokytis (Δ) tiriamojoje grupėje I–III vizitų metu*

Rodiklis	Δ±SN	p reikšmė*
LHSB (nmol/l)	–57,56±66,55	<0,0001
DHEAS (µmol/l)	1,38±1,62	<0,0001
T (nmol/l)	0,76±0,88	<0,0001
LT (pg/ml)	0,45±0,53	<0,0001
LAI	2,06±2,76	<0,0001

*p reikšmė skaičiuota remiantis neparametriniu Wilcoxon testu priklausomoms imtims.

4.3.4.1. Lytinių hormonų lyginimas su norma tarp sudėtinių kontraceptinių tablečių vartotojų

I vizito metu LHSB koncentracijos normos reikšmingai nesiskyrė (p=0,09) tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių.

I vizito metu DHEAS koncentracijos normos reikšmingai nesiskyrė (p=0,08) tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių.

I vizito metu nustatyti reikšmingi T koncentracijos normos skirtumai tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių. Kontrolinėje grupėje reikšmingai dažniau nustatyta T koncentracija, atitinkanti normos ribas nei tiriamojoje grupėje (121 (76,6 proc.) vs 55 (62,5 proc.), p=0,04.

I vizito metu LT koncentracija mažesnė už normos ribas reikšmingai dažniau nustatyta tiriamojoje grupėje nei kontrolinėje grupėje (42,6 proc. vs 17,1 proc.). Kontrolinėje grupėje reikšmingai dažniau nustatyta LT koncentracija didesnė už normos ribas nei tiriamojoje grupėje (15,2 proc. vs 0,0 proc.).

I vizito metu LAI, atsižvelgiant į normos riabs, tarp grupių reikšmingai nesiskyrė, p=0,9.

4.3.4.2. Lytinių hormonų skirtumai tarp moterų, vartojančių antrosios ir ketvirtosios kartos sudėtines kontraceptines tabletes

I vizito metu LHSB, DHEAS, T, LT koncentracijos vidurkiai ir LAI reikšmingai nesiskyrė tarp moterų, vartojančių SKT su DRSP, ir moterų, vartojančių SKT su LNG.

III vizito metu reikšmingai skyrėsi LHSB koncentracijos vidurkiai ir LAI tarp antrosios ir ketvirtosios SKT kartos vartotojų: LHSB koncentracija reikšmingai didesnė buvo EE/DRSP grupėje nei EE/LNG grupėje (p< 0,0001), o LAI reikšmingai didesnis buvo EE/LNG grupėje nei EE/DRSP grupėje (p=0,009). III vizito metu DHEAS, T, ir LT reikšmingai nesiskyrė tarp SKT grupių (4.3.4.2.1 lentelė).

4.3.4.2.1. lentelė. *Lytinių hormonų ir laisvojo androgenų indekso lyginimas tarp moterų vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes su drospirenonu, ir moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes su levonorgestreliu I ir III vizitų metu*

Rodiklis	EE/DRSP	EE/LNG	p reikšmė
I vizitas	**n=40 V±SN**	**n=23 V±SN**	
LHSB (nmol/l)	54,22±42,44	50,69±24,11	0,8*
DHEAS (μmol/l)	7,69±3,14	8,38±2,28	0,4**
T (nmol/l)	2,59±1,24	2,30±0,91	0,3*
LT (pg/ml)	1,10±0,54	1,13±0,58	0,9*
LAI	3,95±2,71	4,42±2,62	0,4*
III vizitas	**n=36 V±SN**	**n=23 V±SN**	
LHSB (nmol/l)	137,33±68,58	64,28±35,47	<0,0001*
DHEAS (μmol/l)	6,20±3,02	7,23±2,45	0,2*
T (nmol/l)	1,68±0,92	1,46±0,64	0,5*
LT (pg/ml)	0,64±0,41	0,71±0,40	0,5*
LAI	1,89±1,99	3,20±2,59	0,009*

*p reikšmė apskaičiuota remiantis Mann-Whitney testu dviems nepriklausomoms imtims.
**p reikšmė apskaičiuota remiantis Student T testu testu dviems nepriklausomoms imtims.

4.4. Sudėtinių kontraceptinių tablečių vartojimo sąsajos su kiaušidžių ir skydliaukės tūrio pokyčiais

4.4.1. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis kiaušidžių tūriui

4.4.1.1 lentelėje pateikiami kiaušidžių tūrio vidurkiai visoje tiriamojoje imtyje I vizito metu.

4.4.1.1. lentelė. *Kiaušidžių tūrio vidurkis, mediana, mažiausia ir didžiausia reikšmės visoje tiriamojoje imtyje I vizito metu*

Kiaušidžių tūris	V±SN	Mediana	Min-max
Dešinioji kiaušidė (n=233)	4,59±2,36	3,75	1,81–17,63
Kairioji kiaušidė (n=233)	4,85±2,11	3,39	2,41–20,92

I vizito metu tiriamojoje grupėje dešiniosios ir kairiosios kiaušidžių tūrių vidurkiai buvo reikšmingai didesni nei kontrolinės grupės, p<0,0001 (4.4.1.2 lentelė).

Remiantis neparametriniu Wilcoxon priklausomų imčių testu, III vizito metu tiriamojoje grupėje dešiniosios kiaušidės ir kairiosios kiaušidės tūrių vidurkiai reikšmingai sumažėjo palyginus su I vizitu. Kiaušidžių vidurkių tūrio pokytis (Δ) I–III vizitų metu tiriamojoje grupėje taip pat buvo reikšmingas (4.4.1.3 lentelė).

4.4.1.2 lentelė. *Kiaušidžių tūrio lyginimas tarp tiriamosios ir kontrolinės grupės I vizito metu*

Kiaušidžių tūris	Kontrolinė grupė (n=95) V±SN	Tiriamoji grupė (n=138) V±SN	p reikšmė*
Dešinioji kiaušidė	3,29±0,49	5,49±2,86	<0,0001
Kairioji kiaušidė	3,40±0,55	5,71±4,94	<0,0001

*p reikšmė skaičiuota remiantis Mann-Whitney testu dviems nepriklausomoms imtims.

4.4.1.3 lentelė. *Kiaušidžių tūrio pokytis (Δ) I–III vizitų metu tiriamojoje grupėje*

Kiaušidžių tūris	Δ±SN	p reikšmė*
Dešinioji kiaušidė (n=86)	1,69±3,11	<0,0001
Kairioji kiaušidė (n=86)	2,15±4,99	<0,0001

*p reikšmė skaičiuota remiantis neparametriniu Wilcoxon testu priklausomoms imtims.

4.4.1.1. Kiaušidžių tūrio lyginimas tarp moterų, vartojančių antrosios ir ketvirtosios kartos sudėtines kontraceptines tabletes

Lyginant kiaušidžių tūrio vidurkius tarp moterų, vartojančių antrosios ir ketvirtosios kartos SKT, I vizito metu nustatytas reikšmingai mažesnis dešiniosios kiaušidės tūrio vidurkis EE/LNG grupėje nei EE/DRSP grupėje, p=0,04. Lyginant III vizito kiaušidžių tūrio vidurkius tarp moterų, vartojančių SKT su DRSP, ir moterų, vartojančių SKT su LNG, reikšmingų skirtumų nenustatyta (4.4.1.1.1 lentelė).

4.4.1.1.1 lentelė. *Kiaušidžių tūrio lyginimas tarp moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes su drospirenonu, ir moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes su levonorgestreliu, I bei III vizitų metu*

Kiaušidžių tūris	EE/DRSP V±SN	EE/LNG V±SN	p reikšmė*
I vizitas			
Dešinioji kiaušidė (n=69)	5,73±2,64	5,33±3,01	0,04
Kairioji kiaušidė (n=69)	5,24±2,61	6,03±6,04	0,2
III vizitas			
Dešinioji kiaušidė (n=35)	3,80±1,29	3,79±2,56	0,6
Kairioji kiaušidė (n=35)	3,55±1,47	3,56±1,18	0,1

*p reikšmė skaičiuota remiantis Mann -Whitney testu dviems nepriklausomoms imtims.

Dešiniosios ir kairiosios kiaušidžių tūrio pokytis (Δ) I–III vizitų metu buvo reikšmingas ir tarp moterų, vartojančių SKT su DRSP; ir tarp moterų, vartojančių SKT su LNG, p<0,0001 (4.4.1.1.2 lentelė).

Lyginant kiaušidžių tūrio pokytį (Δ) I–III vizitų metu tarp EE/DRSP ir EE/LNG grupių, reikšmingų skirtumų nenustatyta (4.4.1.1.2 lentelė).

4.4.1.1.2 lentelė. *Kiaušidžių tūrio pokyčio (Δ) I–III vizito metu lyginimas tarp moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes su drospirenonu, ir moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes su levonorgestreliu*

Kiaušidžių tūrio pokytis (Δ)	EE/DRSP Δ ±SN	p reikšmė	EE/LNG Δ±SN	p reikšmė
Dešinioji kiaušidė	1,93±2,19* ǂ	<0,0001*	1,53 ±3,62* ǂ	<0,0001*
Kairė kiaušidė	1,69±2,74* ǂǂ	<0,0001*	2,47±6,07* ǂǂ	<0,0001*

*p reikšmė skaičiuota remiantis neparametriniu Wilcoxon testu priklausomoms imtims.
ǂp=0,3; p reikšmė skaičiuota remiantis Mann-Whitney testu dviems nepriklausomoms imtims.
ǂǂp=0,8; p reikšmė skaičiuota remiantis Mann-Whitney testu dviems nepriklausomoms imtims.

4.4.2. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis skydliaukės tūriui

4.4.2.1 lentelėje nurodytas skydliaukės tūrio vidurkis, mediana, mažiausia ir didžiausia reikšmės visoje tiriamojoje grupėje I ir III vizitų metu. Bendras skydliaukės tūrio vidurkis reikšmingai sumažėjo tiriamojoje grupėje III vizito metu palyginus su I vizitu, p<0,0001 (4.4.2.1 lentelė). Remiantis neparametriniu Wilcoxon priklausomų imčių testu, bendro skydliaukės tūrio vidurkio pokytis (Δ) I–III vizitų metų buvo reikšmingas tiriamojoje grupėje (3,87±6,59; p<0,0001).

4.4.2.1 lentelė. *Skydliaukės tūrio vidurkis, mediana, mažiausia ir didžiausia reikšmės visoje tiriamojoje imtyje*

Rodiklis	V±SN	Mediana	Min-max	p reikšmė
I vizitas				<0,0001*
Bendras skydliaukės tūris (n=123)	10,47±7,72	8,90	2,41-15,73	
III vizitas				
Bendras skydliaukės tūris (n=63)	6,54±1,26	6,32	4,22-11,06	

*p reikšmė skaičiuota remiantis neparametriniu Wilcoxon testu priklausomoms imtims.

4.4.2.1. Skydliaukės tūrio skirtumai tarp moterų, vartojančių antrosios ir ketvirtosios kartos sudėtines kontraceptines tabletes

Bendras skydliaukės tūrio vidurkis reikšmingai nesiskyrė tarp SKT grupių I ir III vizitų metu, p=0,2 (4.4.2.1.1 lentelė).

4.4.2.1.1 lentelė. *Skydliaukės tūrio vidurkio lyginimas tarp moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes su drospirenonu, ir moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes su levonorgestreliu, I ir III vizitų metu*

Rodiklis	EE/DRSP n (V±SN)	EE/LNG n (V±SN)	p reikšmė*
I vizitas			
Bendras skydliaukės tūris	54 (10,41±7,14)	69 (10,52±8,20)	0,2
III vizitas			
Bendras skydliaukės tūris	21 (6,64±1,38)	42 (6,49±1,22)	0,2

*p reikšmė skaičiuota remiantis Mann-Whitney testu dviems nepriklausomoms imtims.

Bendro skydliaukės tūrio vidurkio pokytis (Δ) I–III vizitų metu buvo reikšmingas EE/DRSP ir EE/LNG grupėse, p<0,0001. I–III vizitų metu nebuvo nustatyta reikšmingų bendro skydliaukės tūrio vidurkio pokyčio (Δ) skirtumų tarp SKT grupių, p=0,4 (4.4.2.1.2 lentelė).

4.4.2.1.2 lentelė. *Skydliaukės tūrio vidurkio pokytis (Δ) I–III vizitų metu tarp moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes su drospirenon,u ir moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes su levonorgestreliu*

Rodiklis	EE/DRSP Δ±SN	p reikšmė	EE/LNG Δ±SN	p reikšmė
Bendras skydliaukės tūrio vidurkio pokytis (Δ) I–III	2,92±2,82*ǂ	<0,0001*	4,34±7,81*ǂ	0,001*

*p reikšmė skaičiuota remiantis neparametriniu Wilcoxon testu priklausomoms imtims.
ǂp reikšmė skaičiuota remiantis Mann-Whitney testu dviems nepriklausomoms imtims.

4.5. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis moterų nuotaikai ir seksualinio gyvenimo kokybei

4.5.1. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis moterų nuotaikai

PSO (5) geros savijautos rodiklio bendro balo vidurkis visoje tiriamojoje imtyje I vizito metu buvo 57,01±15,90 (4.5.1.1 lentelė). II ir III vizitų metu PSO (5) geros savijautos rodiklio bendro balo vidurkis visoje tiriamojoje imtyje reikšmingai padidėjo nuo 60,78±15,38 iki 62,89±15,96 (4.5.1.1 lentelė).

Remiantis neparametriniu Stjudent T nepriklausomų imčių testu, PSO (5) geros savijautos rodiklio bendro balo vidurkiai reikšmingai nesiskyrė tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių I, II, III vizitų metu.

4.5.1.1. lentelė. *PSO (5) geros savijautos rodiklio bendro balo vidurkis visoje tiriamojoje imtyje I, II, III vizitų metu*

PSO (5)	V±SN	Min-max	Mediana
I vizitas			
PSO (5) bendras balas (n=344)	57,01±15,90	12–96	56,00
II vizitas			
PSO (5) bendras balas (n=194)	60,78±15,38	20–100	60,00
III vizitas			
PSO (5) bendras balas (n=152)	62,89±15,96	20–96	64,00

Atlikus kiekybinę analizę, nustatyta, kad gyvenimo kokybės PSO (5) bendro balo vidurkis reikšmingai pakito (Δ) I–II ir I–III vizitų metu visoje tiriamojoje imtyje, kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse (4.5.1.2. lentelė). Gyvenimo kokybės PSO (5) bendro balo vidurkis reikšmingai nekito (Δ) II-III vizitų metu ir visoje tiriamojoje imtyje, ir kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse (4.5.1.2 lentelė).

4.5.1.2 lentelė. *PSO (5) geros savijautos rodiklio pokytis (Δ) visoje imtyje, kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse I–II, I–III, II–III vizitų metu*

PSO (5)	I–II Δ±SN	p reikšmė	I–III Δ±SN	p reikšmė*	II–III Δ±SN	p reikšmė*
Visa imtis	–4,02±17,14	0,001*	–6,39±16,27	<0,0001	–2,24±14,29	0,06
Kontrolinė grupė	–4,30±17,37ǂ	0,02*	–6,43±15,89♯	0,002	–1,31±15,71♯♯	0,5
Tiriamoji grupė	–3,75±16,99ǂ	0,03*	–6,36±16,62♯	0,001	–2,89±13,29♯♯	0,05

*p reikšmė skaičiuota remiantis Student T testu dviems nepriklausomoms imtims.
ǂp=0,8 lyginant Δ I-II vizitų metu tarp kontrolinės ir tiriamosios grupių.
♯p=0,9 lyginant Δ I-III vizitų metu tarp kontrolinės ir tiriamosios grupių.
♯♯p=0,6 lyginant Δ II-III vizitų metu tarp kontrolinės ir tiriamosios grupių.

Lyginant PSO (5) gyvenimo kokybės bendro balo vidurkio pokytį (Δ) tyrimo metu tarp kontrolinės ir tiriamosios grupių, nebuvo nustatyta reikšmingo skirtumo I–II (p=0,8; p reikšmė, nustatyta remiantis Student T testu), I–III (p=0,9; p reikšmė nustatyta, remiantis Student T testu) ir II–III (p=0,6; p reikšmė nustatyta, remiantis Mann-Whitney testu dviems nepriklausomoms imtims) vizitų metu (4.5.1.2 lentelė).

4.5.1.1. Moterų nuotaikos skirtumai tarp antrosios ir ketvirtosios kartos sudėtinių kontraceptinių tablečių vartotojų

Atlikus kiekybinių dydžių analizę, reikšmingų PSO (5) bendro balo vidurkio skirtumų nebuvo nustatyta tarp moterų, vartojančių SKT su DRSP, ir moterų, vartojančių SKT su LNG. III vizito metu PSO (5) bendro balo vidurkis buvo reikšmingai didesnis moterų, vartojančių SKT su LNG, grupėje nei moterų, vartojančių SKT su DRSP, p=0,02 (4.5.1.1.1 lentelė).

4.5.1.1.1 lentelė. *PSO (5) geros savijautos rodiklio bendro balo vidurkių lyginimas tarp moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes su drospirenonu, ir moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes su levonorgestreliu, I, II, III vizitų metu*

PSO (5)	EE/DRSP n (V±SN)	EE/LNG n (V±SN)	p reikšmė*
I vizitas			
PSO (5) bendras balas	65 (53,85±16,85)	70 (61,87±14,91)	0,1
II vizitas			
PSO (5) bendras balas	56 (61,64±15,29)	45 (58,58±14,48)	0,3
III vizitas			
PSO (5) Bendras balas	43 (58,70±15,31)	47 (69,95±14,96)	0,02

*p reikšmė skaičiuota remiantis Student T testu dviems nepriklausomoms imtims.

PSO (5) bendro balo vidurkis reikšmingai nekito (Δ) I–II vizitų metu EE/LNG grupėje, kai tuo tarpu EE/DRSP grupėje PSO (5) bendro balo vidurkis reikšmingai padidėjo, p<0,0001. I–III vizitų metu PSO (5) bendro balo vidurkis reikšmingai pakito (Δ) abiejose SKT grupėse: nustatytas balo vidurkio padidėjimas ir EE/DRSP (p=0,01), ir EE/LNG (p=0,02) grupėse. PSO (5) bendro balo vidurkis II–III vizitų metu EE/LNG grupėje reikšmingai padidėjo (p=0,002), o EE/DRSP grupėje reikšmingai nekito (Δ) (4.5.1.1.2 lentelė).

Lyginant PSO (5) bendro balo vidurkio pokytį (Δ) tarp EE/DRSP ir EE/LNG grupių nustatyta, kad I–II vizitų metų EE/DRSP grupėje PSO (5) bendro balo vidurkis reikšmingai padidėjo, p<0,0001 (p reikšmė nustatyta, remiantis Stjudent T testu). I–III vizitų metu PSO (5) bendro balo vidurkis reikšmingai nekito (Δ) EE/DRSP ir EE/LNG grupėse, p=0,8 (p reikšmė nustatyta, remiantis Stjudent T testu). II–III vizitų metu PSO (5) bendro balo vidurkis reikšmingai pakito (Δ) tarp moterų, vartojančių SKT su DRSP ir moterų, vartojančių SKT su LNG: LNG grupėje PSO (5) bendro balo vidurkis reikšmingai padidėjo, lyginant su EE/DRSP grupe, p=0,003 (p reikšmė nustatyta, remiantis neparametriniu Wilcoxon testu) (4.5.1.1.2 lentelė).

4.5.1.1.2. lentelė. *PSO (5) geros savijautos rodiklio bendro balo vidurkio pokyčio (Δ) lyginimas tarp moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes su drospirenonu, ir moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes su levonorgestreliu, I–II, I–III, II–III vizitų metu*

PSO (5)	I–II Δ±SN	p reikšmė*	I–III Δ±SN	p reikšmė*	II–III Δ±SN	p reikšmė*
EE/DRSP	–9,63±16,78ǂ	<0,0001	–6,93±16,37#	0,01	1,52±10,74##	0,4
EE/LNG	3,29±14,53ǂ	0,1	–5,87±16,99#	0,02	–7,41±14,21##	0,002

*p reikšmė skaičiuota remiantis Stjudent T testu dviems nepriklausomoms imtims. ǂp<0,0001 lyginant Δ I–II vizitų metu tarp DRSP ir LNG grupių. #p=0,8 lyginant Δ I-III vizitų metu tarp tarp DRSP ir LNG grupių. ##p=0,003 lyginant Δ II-III vizitų metu tarp DRSP ir LNG grupių.

4.5.2. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis HADS nerimui ir depresijai

Atlikus kiekybinių dydžių analizę nustatyta, kad visoje tiriamojoje grupėje HADS nerimo balo vidurkis I vizito metu buvo 13,07±1,62. HADS nerimo balo vidurkis II vizito metu nereikšmingai padidėjo iki 13,13±1,69 (p=0,3), o III vizito metu reikšmingai sumažėjo iki 12,50±1,87 (p=0,002, lyginant II–III vizitus). HADS depresijos balo vidurkis I vizito metu buvo 9,19±2,22. HADS depresijos balo vidurkis II vizito metu reikšmingai nekito, o III vizito metu reikšmingai sumažėjo iki 8,56±2,49 (p=0,007 lyginant II–III vizitus). HADS bendro balo vidurkis I vizito metu buvo 22,26±2,94**.** HADS bendro balo vidurkis II vizito metu sumažėjo iki 22,01±3,32, tačiau reikšmingumo lygmens nepasiekė, p=0,9. HADS bendro balo vidurkis III vizito metu reikšmingai sumažėjo iki 21,05±3,53 (p=0,02, lyginant II–III vizitus) (4.5.2.1 lentelė).

4.5.2.1 lentelė. *HADS bendras balas, nerimo ir depresijos balai visoje tiriamojoje imtyje I, II, III vizitų metu*

DAS poskalė	I vizitas n=347 V±SN	Min-max	II vizitas n=194 V±SN	Min-max	III vizitas n=151 V±SN	Min-max
		Mediana		Mediana		Mediana
HADS nerimas	13,07±1,62*ǂ	1–17	13,13±1,69*^	6–19	12,50±1,87ǂ^	6–17
		13,00		13,00		13,00
HADS depresija	9,19±2,22**#	4–17	8,87±2,42**^^	2–16	8,56±2,49## ^^	3–16
		9,00		9,00		8,00
HADS bendras balas	22,26±2,94***ǂǂǂ	5–32	22,01±3,32***^^^	12–35	21,05±3,53## ^^^	11–31
		22,00		22,00		21,00

* ǂ^ ** # ^^ *** ## ^^^ p reikšmė skaičiuota remiantis Student T testu dviems nepriklausomoms imtims.

*p=0,2 lyginant HADS nerimo balą I–II vizitų metu. ǂp=0,3 lyginant HADS nerimo balą I–III vizitų metu. ^p=0,002 lyginant HADS nerimo balą II–III vizitų metu. **p=0,3 lyginant HADS depresijos balą I–II vizitų metu. #p=0,02 lyginant HADS depresijos balą I–III vizitų metu. ^^p=0,007 lyginant HADS depresijos balą II–III vizitų metu; ***p=0,9 lyginant HADS bendrą I–II vizitų metu. ##p=0,09 lyginant HADS bendrą balą I–III vizitų metu. ^^^p=0,002 lyginant HADS balą bendrą II–III vizitų metu.

Analizuojant HADS nerimo skalę I, II ir III vizitų metu tarp grupių, skirstiniai netenkino normališkumo sąlygos, todėl p reikšmė apskaičiuota, remiantis Mann-Whitney testu. HADS nerimo balo vidurkis I ir II vizitų metu reikšmingai nesiskyrė tarp kontrolinės ir tiriamosios grupių, o III vizito metu tiriamojoje grupėje buvo reikšmingai mažesnis už kontrolinę grupę, p=0,005.

HADS depresijos balo vidurkis I vizito metu tiriamojoje grupėje buvo reikšmingai didesnis (p=0,04), o III vizito metu reikšmingai mažesnis (p=0,001), lyginant su kontroline grupe. II vizito metu HADS depresijos balo vidurkis tarp grupių reikšmingai nesiskyrė (p=0,9).

I vizito metu HADS bendro balo vidurkis reikšmingai didesnis buvo kontrolinėje grupėje nei tiriamojoje grupėje (p=0,001), II vizito metu nesiskyrė, III vizito metu didesnis buvo tiriamojoje grupėje, nors vidurkių skirtumas ir nebuvo reikšmingas (p=0,06).

Lyginant HADS nerimo, HADS depresijos balų ir HADS bendro balo vidurkių pokyčius (Δ) tarp kontrolinės bei tiriamosios grupių, nustayti reikšmingi skirtumai.

HADS nerimo balo vidurkis reikšmingai pakito (Δ) tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių I–II vizitų metu, o I–III ir II–III vizitų metu HADS nerimo balo vidurkis reikšmingai nekito (Δ).

Tiriamojoje grupėje HADS depresijos balo ir bendro balo vidurkiai reikšmingai sumažėjo I–III ir II–III vizitų metu, lyginant su kontroline grupe (4.5.2.2 lentelė).

4.5.2.2. lentelė. *HADS bendro balo, nerimo ir depresijos balų vidurkių pokyčių (Δ) lyginimas tarp kontrolinės ir tiriamosios grupių I, II, III vizitų metu*

Vizitai	**Kontrolinė grupė Δ±SN**	**Tiriamoji grupė Δ±SN**	**p reikšmė***
HADS nerimo balai			
I–II	0,23±1,85	–0,49±2,09	0,02
I–III	0,09±2,08	0,39±2,58	0,6
II–III	0,09±1,72	0,92±2,12	0,1
HADS depresijos balai			
I–II	0,09±2,40	0,25±2,54	0,6
I–III	–4,10±2,49	1,14±2,67	0,002
II–III	–0,10±2,02	0,85±1,89	0,01
HADS bendras balas			
I–II	0,33±3,19	–0,25±3,75	0,06
I–III	–0,31±3,17	1,53±4,44	0,01
II–III	–0,02±2,52	1,77±3,62	0,004

*p reikšmė skaičiuota remiantis Mann-Whitney testu dviems nepriklausomoms imtims.

4.5.2.1. HADS nerimo ir depresijos skirtumai tarp moterų, vartojančių antrosios bei ketvirtosios kartos sudėtines kontraceptines tabletes

Lyginant moteris, vartojančias SKT su DRSP, ir moteris, vartojančias SKT su LNG, reikšmingų HADS nerimo, HADS depresijos ir HADS bendro balų vidurkių skirtumų I, II, III vizitų metu nenustatyta (4.5.2.1.1 lentelė).

4.5.2.1.1. lentelė. *HADS bendro balo, nerimo ir depresijos balų vidurkių lyginimas tarp moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes su drospirenonu, ir moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes su levonorgestreliu, I, II, III vizitų metu*

HADS	EE/DRSP n (V±SN)	EE/LNG n (V±SN)	p reikšmė*
HADS nerimo balai			
I vizitas	67 (13,16±1,19)	70 (12,61±1,76)	0,07
II vizitas	49 (13,47±1,91)	52 (12,90±1,76)	0,2
III vizitas	33 (11,92±2,23)	53 (12,30±1,74)	0,4
HADS depresijos balai			
I vizitas	67 (9,67±2,35)	70 (9,61±2,29)	0,9
II vizitas	49 (9,33±2,71)	52 (8,92±2,74)	0,4
III vizitas	33 (8,00±2,69)	53 (8,47±2,64)	0,4
HADS bendras balas			
I vizitas	67 (22,84±2,97)	70 (22,23±3,01)	0,3
II vizitas	49 (21,80±4,07)	52 (21,83±3,77)	0,3
III vizitas	33 (19,92±4,19)	53 (20,77±3,68)	0,3

*****p reikšmė skaičiuota remiantis Mann - Whitney testu dviems nepriklausomoms imtims.

Lyginant HADS nerimo balų, HADS depresijos balų ir HADS bendro balo vidurkių pokyčius (Δ) tarp EE/DRSP ir EE/LNG grupių, nustatyti reikšmingi HADS nerimo balo ir bendro balo vidurkių pokyčių (Δ) skirtumai, o HADS depresijos balo vidurkis tyrimo metu reikšmingai nekito (Δ) lyginant SKT grupes.

EE/LNG grupėje II–III vizitų metu reikšmingai sumažėjo HADS nerimo balas ir bendras balas, lyginant su EE/DRSP grupe (4.5.2.1.2 lentelė).

4.5.2.1.2 lentelė. *HADS bendro balo, nerimo ir depresijos balų vidurkių pokyčių (Δ) lyginimas tarp moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes su drospirenonu, ir moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes su levonorgestreliu, I, II, III vizitų metu*

Vizitai	EE/DRSP Δ±SN	EE/LNG Δ±SN	p reikšmė*
HADS nerimo balai			
I–II	0,23±1,85	–0,49±2,09	0,5
I–III	0,09±2,08	0,39±2,58	0,06
II–III	0,09±1,72	0,92±2,12	0,03
HADS depresijos balai			
I–II	0,09±2,40	0,25±2,54	0,1
I–III	–4,10±2,49	1,14±2,67	0,09
II–III	–0,10±2,02	0,85±1,89	0,9
HADS bendras balas			
I–II	0,33±3,19	–0,25±3,75	0,06
I–III	–0,31±3,17	1,53±4,44	0,07
II–III	–0,02±2,52	1,77±3,62	0,03

*p reikšmė skaičiuota remiantis Mann-Whitney testu dviems nepriklausomoms imtims.

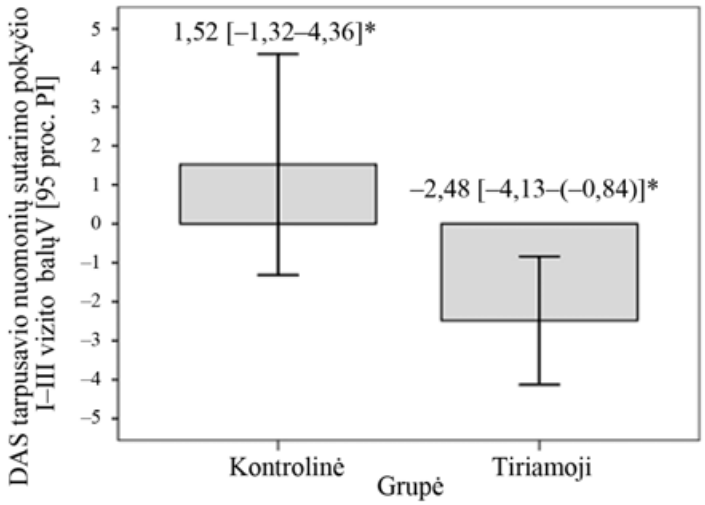
4.5.3. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis poros prisitaikymui

4.5.3.1 lentelėje pateikiami DAS balų ir DAS bendro balo vidurkiai, mediana ir mažiausia bei didžiausia reikšmės I, II, III vizito metu.

Lyginant DAS skalių balų ir DAS bendro balo vidurkių pokyčius (Δ) tyrimo metu tarp kontrolinės ir tiriamosios grupių, nustatytas tik DAS tarpusavio nuomonių sutarimo balų vidurkio reikšmingas skirtumas I–III vizitų metu: DAS tarpusavio nuomonių sutarimo balo vidurkis reikšmingai padidėjo tiriamojoje grupėje (p=0,01), lyginant su kontroline grupe (4.5.3.1 pav.). DAS abipusio pasitenkinimo, tarpusavio ryšio, meilės jausmų išraiškos balų ir bendro balo vidurkiai tyrimo metu reikšmingai nekito (Δ) lyginant kontrolinę ir tiriamąja grupes (4.5.3.2 lentelė).

4.5.3.1 lentelė. *DAS balų ir bendro balo vidurkiai, mediana, mažiausia ir didžiausia reikšmės visoje tiriamojoje imtyje I, II, III vizitų metu*

DAS	V±SN	Mediana	Min-max
DAS tarpusavio nuomonių sutarimo balai			
I vizitas (n=320)	51,02±7,33	52,00	18–65
II vizitas (n=184)	51,09±7,32	52,00	23–65
III vizitas (n=145)	52,08±7,21	53,00	23-65
DAS abipusio pasitenkinimo balai			
I vizitas (n=316)	38,72±7,25	40,00	11–49
II vizitas (n=182)	39,29±7,08	41,00	16–50
III vizitas (n=142)	39,54±7,17	41,00	15–50
DAS tarpusavio ryšio balai			
I vizitas (n=321)	18,70±3,79	19,00	6–24
II vizitas (n=187	18,66±3,66	19,00	3–25
III vizitas (n=145	19,10±3,94	19,00	3–25
DAS meilės jausmų išraiškos balai			
I vizitas (n=321)	9,65±2,08	10,00	1–18
II vizitas (n=185)	9,78±1,84	10,00	5–12
III vizitas (n=145)	9,88±1,83	10,00	5–12
DAS bendras balas			
I vizitas (n=314)	118,08±17,52	121,00	47–150
II vizitas (n=181)	118,68±17,49	122,00	52–150
III vizitas (n=142)	120,47±17,66	123,00	52–150



4.5.3.1 pav. *DAS tarpusavio nuomonių sutarimo pokyčio (Δ) pasiskirstymas I–III vizitų metu, atsižvelgiant į grupes*

*p=0,01, remiantis parametriniu Student T testu dviems nepriklausomoms imtims.

4.5.3.2 lentelė. *DAS balų ir bendro balo vidurkių pokyčių (Δ) lyginimas tarp kontrolinės ir tiriamosios grupių I–II, I–III, II–III vizitų metu*

Vizitai	Kontrolinė grupė Δ±SN	Tiriamoji grupė Δ±SN	p reikšmė
DAS tarpusavio nuomonių sutarimo balai			
I–II	0,72±7,62	–0,77±6,83	0,2*
I–III	1,52±9,77	–2,48± 7,82	0,01*
II–III	–0,34±8,48	–1,77±5,71	0,4*
DAS abipusio pasitenkinimo balai			
I–II	–0,45±5,85	–0,59±6,55	0,9**
I–III	–0,75± 9,86	–0,94± 6,66	0,9**
II–III	–1,45±8,07	–0,42±4,60	0,5*
DAS tarpusavio ryšio balai			
I–II	0,51±3,15	–0,40±3,64	0,09*
I–III	–0,11±4,83	–0,96±4,15	0,3*
II–III	–0,19±4,83	–0,59±3,14	0,8**
DAS meilės jausmų išraiškos balai			
I–II	–0,20±2,11	0,01±1,93	0,3**
I–III	–0,00± 2,53	–0,25± 2,08	0,4**
II–III	0,22±2,64	–0,32±1,54	0,1**
DAS bendras balas			
I–II	0,53±15,77	–1,54±15,93	0,4*
I–III	0,50± 23,93	–4,55± 17,16	0,2*
II–III	–1,45±21,04	–3,47±13,09	0,6*

*p reikšmė skaičiuota remiantis Student t testu dviems nepriklausomoms imtims.
**p reikšmė skaičiuota remiantis neparametriniu Mann-Whitney testu dviems nepriklausomoms imtims.

4.5.3.1. Poros prisitaikymo skirtumai tarp moterų, vartojančių antrosios ir ketvirtosios kartos sudėtines kontraceptines tabletes

Lyginant DAS balų ir bendro balo vidurkius tarp SKT grupių tyrimo metu, nustatyta, kad II vizito metu EE/LNG grupėje buvo reikšmingai mažesni DAS abipusio pasitenkinimo balų (p=0,03), tarpusavio ryšio balų (p=0,005) ir bendro balo (p=0,04) vidurkiai nei EE/DRSP grupėje. DAS tarpusavio nuomonių sutarimo ir meilės jausmų išraiškos balų vidurkiai reikšmingai nesiskyrė tarp EE/DRSP ir EE/LNG grupių tyrimo metu (4.5.3.1.1 lentelė).

4.5.3.1.1 lentelė. *DAS balų ir bendro balo vidurkių lyginimas tarp etinil-estradiolio/drospirenono ir etinilestradiolio/levonorgestrelio grupių I, II, III vizitų metu*

DAS balai	EE/DRSP n (V±SN)	EE/LNG n (V±SN)	p reikšmė
DAS tarpusavio nuomonių sutarimo balai			
I vizitas	68 (50,13±7,36)	70 (50,46±8,05)	0,8*
II vizitas	46 (52,87±7,05)	50 (50,46±7,49)	0,1*
III vizitas	36 (54,31±6,83)	53 (52,55±7,45)	0,3*
DAS abipusio pasitenkinimo balai			
I vizitas	67 (37,70±8,45)	70 (38,63±7,79)	0,6**
II vizitas	47 (40,49±8,22)	48 (37,81±7,83)	0,03**
III vizitas	36 (39,39±8,22)	51 (38,94±7,33)	0,5**
DAS tarpusavio ryšio balai			
I vizitas	68 (17,78±4,08)	70 (18,10±4,21)	0,7*
II vizitas	48 (19,60±3,84)	51 (17,47±3,53)	0,005*
III vizitas	36 (19,50±3,89)	53 (18,66±4,09)	0,3*
DAS meilės jausmų išraiškos balai			
I vizitas	68 (9,50±2,37)	70 (9,64±2,02)	0,9**
II vizitas	47 (9,94±1,93)	50 (9,48±1,92)	0,2**
III vizitas	36 (10,03±1,99)	53 (9,94±1,81)	0,7**
DAS bendras balas			
I vizitas	67 (115,52±18,56)	70 (116,83±19,22)	0,7*
II vizitas	46 (122,83±18,43)	48 (114,71±18,40)	0,04*
III vizitas	36 (123,22±17,77)	51 (119,71±18,61)	0,4*

*p reikšmė skaičiuota remiantis Student T dviems testu nepriklausomoms imtims.
**p reikšmė skaičiuota remiantis neparametriniu Mann-Whitney dviems nepriklausomoms imtims.

Lyginant DAS balų ir bendro balo vidurkių pokytį (Δ) tyrimo metu tarp SKT grupių, nustatyta, kad EE/LNG grupėje reikšmingai sumažėjo DAS abipusio pasitenkinimo balų vidurkis I–II vizitų metu (p=0,03), tarpusavio ryšyio balų vidurkis I–II vizitų metu (p=0,006), bendro balo vidurkis I–II vizitų metu (p=0,005), lyginant su EE/DRPS grupe (4.5.3.1.2 lentelė).

4.5.3.1.2 lentelė. *DAS balų ir bendro balo vidurkių pokyčių (Δ) lyginimas tarp etinilestradiolio/drospirenono ir etinilestradiolio/levonorgestrelio grupių I–II, I–III, II–III vizitų metu*

Vizitai	Kontrolinė grupė Δ±SN	Tiriamoji grupė Δ±SN	p reikšmė
DAS tarpusavio nuomonių sutarimo balai			
I–II	–2,02±6,35	0,38±7,11	0,09*
I–III	–3,69± 7,99	–1,66±7,67	0,2*
II–III	–1,53±6,29	–1,93±5,34	0,7*
DAS abipusio pasitenkinimo balai			
I–II	–2,46±6,74	1,21±5,89	0,03**
I–III	–2,06± 7,82	–0,16±5,66	0,3**
II–III	0,30±4,31	–0,95±4,78	0,3**
DAS tarpusavio ryšio balai			
I–II	–1,44±3,67	0,57±3,37	0,006*
I–III	–1,44±4,46	–0,62±3,92	0,3*
II–III	0,06±3,14	–1,06±3,08	0,1**
DAS meilės jausmų išraiškos balai			
I–II	–0,32±1,98	0,32±1,86	0,3**
I–III	–0,42±2,43	–0,13±1,82	0,7**
II–III	–0,21±1,79	–0,39±1,34	0,6**
DAS bendras balas			
I–II	–6,24±16,19	2,88±14,49	0,005*
I–III	–7,61± 19,08	–2,39±15,49	0,2*
II–III	–1,88±13,27	–4,64±12,99	0,4*

*p reikšmė skaičiuota remiantis Student t testu dviems nepriklausomoms imtims.
**p reikšmė skaičiuota remiantis neparametriniu Mann-Whitney dviems nepriklausomoms imtims.

4.5.4. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis moterų seksualinei funkcijai

4.5.4.1 lentelėje pateikiami FSFI balų ir bendro balo vidurkiai, mediana ir mažiausia bei didžiausia reikšmės I, II, III vizito metu.

4.5.4.1. lentelė. *FSFI balų ir bendro balo vidurkiai, mediana, mažiausia ir didžiausia reikšmės visoje tiriamojoje imtyje I, II, III vizitų metu*

Vizitai	V±SN	Mediana	Min-max
FSFI potraukio balai			
I vizitas (n=346)	4,10±1,03	4,20	1,2–6,0
II vizitas (n=192)	4,28±1,09	4,20	1,2–6,0
III vizitas (n=150)	4,48±1,15	4,80	1,2–6,0
FSFI susijaudinimo balai			
I vizitas (n=345)	4,03±1,82	4,80	0,0–6,0
II vizitas (n=160)	4,25±1,58	4,80	0,0–6,0
III vizitas (n=120)	4,37±1,68	4,80	0,0–6,0
FSFI lubrikacijos balai			
I vizitas (n=343)	4,58±2,04	5,40	0,0–6,0
II vizitas (n=191)	4,86±1,56	5,40	0,0–6,0
III vizitas (n=150)	4,89±1,79	5,70	0,0–6,0
FSFI orgazmo balai			
I vizitas (n=345)	3,75±1,88	4,40	0,0–6,0
II vizitas (n=191)	3,92±1,29	4,40	0,0–6,0
III vizitas (n=150)	3,85±1,46	4,40	0,0–6,0
FSFI pasitenkinimo balai			
I vizitas (n=326)	4,69±0,07	5,20	0,0–6,0
II vizitas (n=189	4,51±0,12	5,20	0,4–6,0
III vizitas (n=149)	4,92±0,11	5,60	0,4–6,0
FSFI skausmo balai			
I vizitas (n=340)	1,91±1,41	1,60	0,0–6,0
II vizitas (n=189)	2,37±1,65	2,00	0,0–6,0
III vizitas (n=)150	1,94±1,16	1,60	0,0–5,6
FSFI bendras balas			
I vizitas (n=323)	23,89±6,71	26,00	3,0–33,0
II vizitas (n=157)	24,15±6,10	26,00	2,0–33,0
III vizitas (n=119)	24,15±7,05	26,00	3,0–31,0

Lyginant FSFI balų ir bendro balo vidurkių pokyčius (Δ) tyrimo metu tarp kontrolinės ir tiriamosios grupių, nustatytas tik skausmo balo vidurkio reikšmingas skirtumas: skausmo balo vidurkis reikšmingai padidėjo tiriamojoje grupėje II–III viztų metu (p=0,002) palyginti su kontroline grupe. FSFI potraukio, susijaudinimo, lubrikacijos, orgazmo, pasitenkinimo, bendro balo vidurkių pokyčiai (Δ) nebuvo reikšmingi, lyginant kontrolinę ir tiriamąja grupes (4.5.4.2 lentelė).

4.5.4.2 lentelė. *FSFI balų ir bendro balo vidurkių pokyčio (Δ) lyginimas tarp kontrolinės bei tiriamosios grupių I-II, I-III, II-III vizitų metu*

Vizitai	Kontrolinė grupė Δ±SN	Tiriamoji grupė Δ±SN	p reikšmė*
FSFI potraukio balai			
I–II	–0,18±1,53	–0,19±1,04	0,09
I–III	–0,44± 1,55	–0,29± 1,08	0,09
II–III	–0,31±1,54	–0,10±0,85	0,09
FSFI susijaudinimo balai			
I–II	–0,31±2,14	–0,35±1,24	0,5
I–III	–0,34± 2,41	–0,35± 1,75	0,8
II–III	–0,21±1,78	0,05±1,19	0,2
FSFI lubrikacijos balai			
I–II	–0,46±2,45	–0,29±1,59	0,5
I–III	–0,17± 2,71	–0,46± 2,03	0,6
II–III	0,17±2,10	–0,09±1,18	0,9
FSFI orgazmo balai			
I–II	–0,27±2,36	–0,18±1,52	0,5
I–III	0,16± 2,23	–0,29± 2,00	0,07
II–III	0,40±1,81	–0,09±1,20	0,2
FSFI pasitenkinimo balai			
I–II	0,37±2,16	–0,11±1,30	0,1
I–III	0,28± 1,95	–0,34± 1,12	0,05
II–III	–0,64±1,85	–0,27±1,09	0,1
FSFI skausmo balai			
I–II	–0,81±2,63	–0,12±1,23	0,08
I–III	0,21± 1,58	–0,02± 1,39	0,3
II–III	1,37±2,28	–0,11±1,16	0,002
FSFI bendras balas			
I–II	–0,56±8,17	–0,29±5,13	0,2
I–III	1,13±8,28	–1,02± 6,98	0,2
II–III	0,74±7,14	0,14±5,27	0,6

*p reikšmė skaičiuota remiantis neparametriniu Mann-Whitney testu dviems nepriklausomoms imtims.

Atlikus kokybinių dydžių analizę nustatyta, kad seksualinės funkcijos sutrikimo rizika (FSFI≤ 26,55), iš visos tiriamosios grupės moterų, I vizito metu nustatyta 44,8 proc. moterų, II vizito metu rizika padidėjo iki 57,3 proc., o III vizito metu sumažėjo iki 51,3 proc., tačiau išliko didesnė už I vizito (4.5.4.3 lentelė).

4.5.4.3 lentelė. *Seksualinės funkcijos sutrikimo rizika (FSFI≤ 26,55) visoje tiriamojoje imtyje I, II, III vizitų metu*

FSFI bendras balas	I vizitas n (proc.)	II vizitas n (proc.)	III vizitas n (proc.)
≤ 26,55	145 (44,8)	90 (57,3)	61 (51,3)
>26,55	179 (55,2)	67 (42,7)	58 (48,7)

I vizito metu seksualinės funkcijos sutrikimo rizika (FSFI≤26,55) reikšmingai dažniau nustatyta kontrolinėje grupėje nei tiriamojoje grupėje (49,5 proc. vs 38,1 proc., p=0,04). Reikšmingų seksualinės funkcijos sutrikimo rizikos (FSFI≤ 26,55) skirtumų II ir III vizito metu nenustatyta tarp grupių.

4.5.4.1. Seksualinės funkcijos skirtumai tarp moterų, vartojančių antrosios ir ketvirtosios kartos sudėtines kontraceptines tabletes

Lyginant FSFI balų ir bendro balo vidurkius tarp SKT grupių tyrimo metu, nustatyta, kad III vizito metu EE/LNG grupėje buvo reikšmingai didesni potraukio (p=0,003), lubrikacijos (p=0,02), orgazmo (p=0,001), pasitenkinimo (p=0,004) ir bendro balo (p=0,04) vidurkiai nei EE/DRSP grupėje. FSFI susijaudinimo ir skausmo balų vidurkiai reikšmingai nesiskyrė tarp EE/DRSP ir EE/LNG grupių (4.5.4.1.1 lentelė).

4.5.4.1.1. lentelė. *FSFI vidurkių lyginimas tarp antrosios ir ketvirtosios kartos sudėtinių kontraceptinių tablečių vartotojų I, II, III vizitų metu*

Vizitai	EE/DRSP n (V±SN)	EE/LNG n (V±SN)	p reikšmė*
FSFI potraukio balai			
I vizitas	68 (4,13±0,99)	70 (4,43±1,00)	0,3
II vizitas	56 (4,47±0,90)	44 (4,35±1,04)	0,7
III vizitas	42 (4,19±1,04)	47 (4,86±1,13)	0,003
FSFI susijaudinimo balai			
I vizitas	68 (4,26±1,56)	70 (4,11±1,78)	0,9
II vizitas	46 (4,55±1,39)	23 (4,49±1,43)	0,8
III vizitas	36 (4,48±1,49)	23 (4,68±1,21)	0,9
FSFI lubrikacijos balai			
I vizitas	67 (4,74±1,77)	70 (4,76±1,81)	0,9
II vizitas	56 (5,05±1,15)	44 (4,95±1,43)	0,6
III vizitas	42 (4,83±1,51)	47 (5,45±1,22)	0,02
FSFI orgazmo balai			
I vizitas	68 (3,88±1,55)	70 (3,71±1,45)	0,4
II vizitas	56 (4,15±0,80)	44 (3,82±1,38)	0,5
III vizitas	42 (3,82±1,08)	47 (4,33±1,19)	0,001
FSFI pasitenkinimo balai			
I vizitas	67 (4,79±1,32)	68 (4,75±1,29)	0,8
II vizitas	56 (5,01±1,11)	44 (4,87±1,41)	0,9
III vizitas	42 (4,91±1,11)	47 (5,45±0,99)	0,004
FSFI skausmo balai			
I vizitas	67 (2,06±1,18)	68 (2,12±1,29)	0,7
II vizitas	56 (2,24±1,14)	44 (2,23±1,39)	0,8
III vizitas	42 (2,09±1,17)	47 (2,41±1,13)	0,09
FSFI bendras balas			
I vizitas	66 (24,17±5,87)	68 (24,09±6,16)	0,5
II vizitas	46 (25,35±4,06)	23 (24,90±5,42)	0,8
III vizitas	36 (24,69±5,40)	23 (26,38±5,56)	0,04

*p reikšmė skaičiuota remiantis neparametriniu Mann-Whitney testu nepriklausomoms imtims.

Lyginant FSFI balų ir bendro balo vidurkių pokyčius (Δ) tyrimo metu tarp SKT grupių, nustatyta, kad EE/LNG grupėje reikšmingai padidėjo lubrikacija I–III (p=0,002) ir II–III (p=0,001) vizitų metu, orgazmas I–III (p=0,006) ir II–III (p=0,004) vizitų metu bei pasitenkinimas I–III (p=0,006) ir II–III (p=0,003) vizitų metu, palyginti su EE/DRSP grupe (4.5.4.1.2 lentelė).

4.5.4.1.2. lentelė. *FSFI vidurkių pokyčio (Δ) lyginimas tarp etinilestradiolio/drospirenono bei etinilestradiolio/levonorgestrelio grupių I–II, I–III, II–III vizitų metu*

Vizitai	EE/DRSP Δ±SN	EE/LNG Δ±SN	p reikšmė*
FSFI potraukio balai			
I–II	–0,28±1,17	–0,08±0,84	0,3
I–III	–0,01± 1,23	–0,55± 0,86	0,3
II–III	0,23±0,74	–0,45±0,83	0,7
FSFI susijaudinimo balai			
I–II	–0,33±1,20	–0,39±1,33	0,6
I–III	–0,08± 1,52	–0,78± 2,02	0,3
II–III	0,17±1,26	–0,19±1,05	0,8
FSFI lubrikacijos balai			
I–II	–0,21±1,38	–0,38±1,85	0,8
I–III	0,11± 1,64	–0,96± 2,21	0,002
II–III	0,29±1,01	–0,49±1,23	0,001
FSFI orgazmo balai			
I–II	–0,14±1,33	–0,22±1,74	0,8
I–III	0,30± 1,84	–0,83± 2,01	0,006
II–III	0,27±1,14	–0,47±1,17	0,004
FSFI pasitenkinimo balai			
I–II	–0,16±1,20	–0,06±1,44	0,9
I–III	–0,10± 1,25	–0,57± 0,95	0,006
II–III	0,02±0,95	–0,57±1,16	0,003
FSFI skausmo balai			
I–II	–0,11±0,98	–0,13±1,49	0,9
I–III	0,15± 1,36	–0,19± 1,43	0,3
II–III	0,20±0,92	0,02±1,38	0,8
FSFI bendras balas			
I–II	–1,47±5,27	–0,93±4,95	0,8
I–III	0,34± 6,30	–3,08± 7,58	0,07
II–III	0,91±4,98	–1,35±5,62	0,05

*p reikšmė skaičiuota remiantis neparametriniu Mann-Whitney testu dviems nepriklausomoms imtims.

Atlikus kokybinių dydžių analizę, reikšmingų seksualinės funkcijos sutrikimo rizikos (FSFI≤ 26,55) skirtumų I, II, III vizitų metu tarp EE/DRSP ir EE/LNG grupių nenustatyta, p>0,05.

4.6. Hirsutismo, androgenų koncentracijos ir androgenų receptoriaus geno polimorfizmo sąsajos su seksualinės funkcijos pokyčiais tarp sudėtinių kontraceptinių tablečių vartotojų

4.6.1. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis kūno plaukuotumui

I vizito metu visoje tiriamojoje imtyje moterų kūno plaukuotumo, remiantis mF-G skale, bendro balo vidurkis buvo 3,43±3,84 (mediana 2,00; min – 0; max – 26). III vizito metu visoje tiriamojoje imtyje kūno plaukuotumo, remiantis mF-G skale, bendro balo vidurkis buvo reikšmingai mažesnis nei I vizito metu (1,57±2,92; mediana 2,00; min – 0; max – 20), p<0,0001 (p reikšmė apskaičiuota, remiantis neparametriniu Wilcoxon priklausomų imčių testu).

Kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse kūno plaukuotumo vertinimo, remiantis mF-G skale, kai vertina gydytojas–tyrėjas ir kai savįsivertina pati tiriamoji, bendro balo vidurkio pokytis (Δ) I–III vizitų metu buvo reikšmingi, p<0,0001 (4.6.1.1 lentelė).

4.6.1.1 lentelė. *Kūno plaukuotumo vertinimo, remiantis mF-G skale, bendro balo vidurkio pokytis (Δ) I–III vizitų metu tiriamojoje bei kontrolinėje grupėse, kai vertina gydytojas–tyrėjas ir kai save įsivertina pati tiriamoji*

Kontrolinė grupė		**Kūno plaukuotumo vertinimo, remiantis mF-G skale, pokytis (Δ) I–III vizitų metu**	**Tiriamoji grupė**	
p reikšmė*	**Δ±SN**		**Δ±SN**	**p reikšmė***
<0,0001	1,98±4,09	Gydytojo–tyrėjo vertinimas	1,62±3,65	<0,0001
<0,0001	1,92±5,91	Tiriamosios savįvertinimas	1,95±5,07	<0,0001

*p reikšmė skaičiuota remiantis neparametriniu Wilcoxon testu priklausomoms imtims.

4.6.1.1. Kūno plaukuotumo vertinimo skirtumai tarp moterų vartojančių antrosios ir ketvirtosios kartos sudėtines kontraceptines tabletes

EE/DRSP ir EE/LNG grupėse kūno plaukuotumo vertinimo, remiantis mF-G skale, bendro balo vidurkio pokytis (Δ), kai vertina gydytojas–tyrėjas ir kai savįsivertina pati tiriamoji, I–III vizitų metu buvo reikšmingi, p<0,0001 (4.6.1.1.1 lentelė).

Kūno plaukuotumo vertinimo, remiantis mF-G skale, bendro balo vidurkio pokytis (Δ) I-III vizitų metu, kai vertina gydytojas–tyrėjas, reikšmingai nesiskyrė tarp EE/DRSP ir EE/LNG grupių, tačiau kūno plaukuotumo, remiantis mF-G skale, kai save įsivertina pati tiriamoji, bendro balo vidurkio pokytis (Δ) I–III vizitų metu buvo reikšmingai mažesnis EE/LNG grupėje (4.6.1.1.2 lentelė).

4.6.1.1.1 lentelė. *Kūno plaukuotumo vertinimo, remiantis mF-G skale, bendro balo vidurkio pokytis (Δ) I–III vizitų metu etinilestradiolio/drospirenono bei etinilestradiolio/levonorgestrelio grupėse, kai vertina gydytojas–tyrėjas ir kai save įsivertina pati tiriamoji*

EE/DRSP		**Kūno plaukuotumo vertinimo, remiantis mF-G skale, pokytis (Δ) I–III vizitų metu**	**EE/LNG**	
p reikšmė*	**Δ±SN**		**Δ±SN**	**p reikšmė***
<0,0001	2,26±4,57	Gydytojo–tyrėjo vertinimas	0,88±1,94	<0,0001
<0,0001	3,41±5,85	Tiriamosios savivertinimas	0,28±3,31	<0,0001

*p reikšmė skaičiuota remiantis neparametriniu Wilcoxon testu priklausomoms imtims.

4.6.1.1.2 lentelė. *Kūno plaukuotumo vertinimo, remiantis mF-G skale, bendro balo vidurkio pokyčio (Δ) I–III vizitų metu lyginimas etinilestradiolio/drospirenono bei etinilestradiolio/levonorgestrelio grupėse, kai vertina gydytojas–tyrėjas ir kai save įsivertina pati tiriamoji*

Kūno plaukuotumo vertinimas pagal mF-G	**EE/DRSP Δ±SN**	**EE/LNG Δ±SN**	**p reikšmė**
I–III vizitas			
Gydytojo–tyrėjo vertinimas	2,26±4,57	0,88±1,94	0,08*
Tiriamosios savivertinimas	3,41±5,85	0,28±3,31	0,008*

*p reikšmė apskaičiuota remiantis Mann-Whitney testu dviems nepriklausomoms imtims.

4.6.1.2. Kūno plaukuotumo įtaka moterų seksualinei funkcijai tarp moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes

Analizuota kūno plaukuotumo įtaka moters seksualinei funkcijai. Remiantis Spearmano koreliacija, kūno plaukuotumas nebuvo susijęs su FSFI bendru balu I ir III vizitų metu bei su FSFI bendro balo pokyčiu (Δ) I–III vizitų metu kontrolinėje grupėje, tiriamojoje grupėje, EE/DRSP grupėje ir EE/LNG grupėje (4.6.1.2.1 lentelė).

4.6.1.2.1 lentelė. *FSFI ir kūno plaukuotumo vertinimo pagal mF-G skalę sąsajos I, III vizitų metu bei sąsajos su FSFI pokyčiu (Δ) I–III vizitų metu kontrolinėje grupėje, tiriamojoje grupėje, etinilestradiolio/drospirenono grupėje, etinilestradiolio/ levonorgestrelio grupėje*

Kūno plaukuotumo vertinimas, remiantis mF-G skale, kai vertina gydytojas–tyrėjas	FSFI bendras balas n (r)	p reikšmė
Kontrolinė grupė		
I vizitas	189 (–0,010)	0,9
III vizitas	60 (–0,080)	0,5
Pokytis (Δ) I–III vizitų metu	50 (0,076)	0,6
Tiriamoji grupė		
I vizitas	107 (–0,033)	0,7
III vizitas	59 (–0,165)	0,2
Pokytis (Δ) I–III vizitų metu	58 (–0,069)	0,6
SKT-EE/DRSP		
I vizitas	66 (–0,078)	0,5
III vizitas	36 (–0,269)	0,1
Pokytis (Δ) I–III vizitų metu	35 (–0,108)	0,5
SKT-EE/LNG		
I vizitas	41 (–0,004)	0,9
III vizitas	23 (–0,009)	0,9
Pokytis (Δ) I–III vizitų metu	23 (–0,089)	0,7

r – Spearmano koreliacija.

4.6.2. Androgenų koncentracijos sąsajos su seksualinės funkcijos pokyčiais tarp moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes

4.6.2.1. Moterų seksualinės funkcijos indekso ir testosterono sąsajos

Aptariant FSFI pokyčio (Δ) I–III viztų metu ir T pokyčio (Δ) I–III vizitų metu sąsajas visoje tiriamojoje imtyje, reikšmingų sąsajų nebuvo nustatyta (4.6.2.1.1 lentelė).

4.6.2.1.1 lentelė. *FSFI pokyčio (Δ) I–III viztų metu ir T pokyčio (Δ) I–III viztų metu sąsajos visoje tiriamojoje imtyje*

FSFI pokytis (Δ) I–III	Testosterono pokytis (Δ) I–III (r)	p reikšmė
Potraukio pokytis (Δ) I–III (n=59)	–0,087	0,5
Susijaudinimo pokytis (Δ) I–III (n=56)	–0,050	0,7
Lubrikacijos pokytis (Δ) I–III (n=56)	–0,162	0,2
Orgazmo pokytis (Δ) I–III (n=57)	0,051	0,7
Pasitenkinimo pokytis (Δ) I–III (n=57)	0,008	0,9
Skausmo pokytis (Δ) I–III (n=57)	0,121	0,4
Bendro FSFI pokytis (Δ) I–III (n=55)	–0,083	0,5

r – Spearmano koreliacija.

FSFI pokyčio (Δ) I–III viztų metu ir T pokyčio (Δ) I–III vizitų metu reikšmingos sąsajos buvo nustatytos SKT grupėse. EE/DRSP grupėje reikšmingų FSFI pokyčio (Δ) ir T pokyčio (Δ) I–III vizitų metu sąsajų nebuvo nustatyta. EE/LNG grupėje, remiantis Speramano koreliacija, nustatyta reikšmingai neigiamos lubrikacijos pokyčio (Δ) ir T pokyčio (Δ) I–III vizitų metu sąsajos: didėjant T pokyčiui sumažėjo lubrikacijos pokytis, p=0,009 (4.6.2.1.2 lentelė).

4.6.2.1.2 lentelė. *FSFI pokyčio (Δ) I–III vizitų metu ir T pokyčio (Δ) I–III vizitų metu sąsajos etinilestradiolio/drospirenono ir etinilestradiolio/levonorgestrelio grupėse*

FSFI pokytis (Δ) I–III	EE/DRSP testosterono pokytis (Δ) I–III n (r)	p reikšmė	EE/LNG testosterono pokytis (Δ) I–III n (r)	p reikšmė
Potraukio pokytis (Δ) I–III	36 (–0,154)	0,4	23 (–0,025)	0,9
Susijaudinimo pokytis (Δ) I–III	34 (0,081)	0,6	22 (–0,205)	0,4
Lubrikacijos pokytis (Δ) I–III	33 (0,189)	0,3	23 (–0,535)	0,009
Orgazmo pokytis (Δ) I–III	34 (–0,008)	0,9	23 (0,155)	0,5
Pasitenkinimo pokytis (Δ) I–III	34 (0,082)	0,6	23 (–0,051)	0,8
Skausmo pokytis (Δ) I–III	34 (0,279)	0,1	23 (–0,080)	0,7
Bendro FSFI pokytis (Δ) I–III	33 (0,098)	0,6	22 (–0,286)	0,2

r – Spearmano koreliacija.

4.6.3. Androgenų receptoriaus geno polimorfizmo sąsajos su seksualinės funkcijos pokyčiais tarp sudėtinių kontraceptinių tablečių vartotojų

Nustatytas AR geno CAG kopijų skaičiaus polimorfizmas visoje tiriamojoje imtyje: homozigočių trumpų–trumpų jungčių (SS) moterų buvo daugiausia – 51,6 proc. (n=98). Mažiausiai nustatyta heterozigočių trumpų–ilgų jungčių (SL) moterų – 18,4 proc. (n=35). Homozigočių ilgų–ilgų jungčių (LL) moterų rasta vidutiniškai – 30,0 proc. (n=57).

4.6.3.1 lentelėje nurodytas AR geno CAG kopijų skaičiaus polimorfizmas tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse. SS, SL, LL CAG tripletų kopijų skaičius reikšmingai nesiskyrė tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių, p=0,8.

4.6.3.1 lentelė. *AR geno CAG kopijų skaičiaus polimorfizmas kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse*

CAG	Kontrolinė grupė n (proc.)	Tiriamoji grupė n (proc.)	p reikšmė
SS	61 (50,8)	37 (52,9)	Chi^2 ll 0,551; df=2; p=0,8*
SL	24 (20,0)	11 (15,7)	
LL	35 (29,2)	22 (31,4)	

*p reikšmė skaičiuota remiantis asimptominiu reikšmingumo lygmeniu.

Analizuojant visą tiriamąją imtį, FSFI balo ir bendro balo pokyčio (Δ) I–II, I–III, II–III vizitų metu reikšmingų sąsajų su AR geno polimorfizmu (SS, SL, LL) nebuvo nustatyta.

Kontrolinėje grupėje nustatytos reikšmingos FSFI skausmo balų pokyčio (Δ) sąsajos su AR geno polimorfizmu. Remiantis Mann-Whitney testu, FSFI skausmo balų pokytis (Δ) I-II vizitų metu buvo reikšmingai neigiamai didesnis tarp homozigočių SS jungčių moterų (–0,84±3,13 vs 0,53±2,21; p=0,04) ir homozigočių LL jungčių moterų (–2,46±2,40 vs 0,53±2,21; p=0,002) nei heterozigočių SL moterų FSFI balų pokytis (Δ). FSFI potraukio, susijaudinimo, lubrikacijos, orgazmo, pasitenkinimo balų ir bendro balo pokyčio (Δ) I–II, I–III, II–III vizitų metu sąsajos su AR geno polimorfizmu kontrolinėje grupėje buvo nereikšmingos.

Tiriamojoje grupėje nustatytos reikšmingos FSFI potraukio balų pokyčio (Δ) sąsajos su AR geno polimorfizmu. Remiantis Mann-Whitney testu, homozigočių SS jungčių moterų FSFI potraukio balų pokytis (Δ) II–III vizitų metu buvo reikšmingai teigiamai didesnis nei homozigočių LL moterų FSFI potraukio balų pokytis (Δ): 1,72±0,78 vs 1,09±0,67; p=0,02. FSFI susijaudinimo, lubrikacijos, orgazmo, pasitenkinimo, skausmo balų ir bendro balo pokyčio (Δ) I–II, I–III, II–III vizitų metu sąsajos su AR geno polimorfizmu tiriamojoje grupėje buvo nereikšmingos.

Analizuojant FSFI balų pokyčio (Δ) I–II, I–III, II–III vizitų metu sąsajas su AR geno polimorfizmu, nustatyti reikšmingi FSFI potraukio balų ir bendro balo skirtumai tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių.

Moterims, vartojančioms SKT ir turinčioms trumpas SS AR geno CAG sekas, tyrimo metu padidėjo FSFI potraukis ir bendras FSFI balas, palyginti su BKP/NŠPM vartotojomis (4.6.3.2 lentelė).

4.6.3.2 lentelė. *FSFI pokyčio (Δ) I–II, I–III, II–III vizitų metu sąsajų su androgenų receptoriaus geno polimorfizmu lyginimas tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių*

AR	I–II FSFI n (Δ±SN)		p reikš-mė*	I–III FSFI n (Δ±SN)		p reikš-mė*	II–III FSFI n (Δ±SN)		p reikš-mė*
	Kontrolinė grupė	Tiriamoji grupė		Kontrolinė grupė	Tiriamoji grupė		Kontrolinė grupė	Tiriamoji grupė	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
FSFI potraukis									
SS	60 (1,96±1,14)	37 (2,17±0,96)	0,4	60 (0,96±1,14)	37 (1,17±0,96)	0,4	22 (0,60±1,46)	29 (–1,72±0,78)	0,003
SL	24 (2,30±0,91)	10 (2,32±0,97)	0,9	24 (1,30±0,91)	10 (1,32±0,97)	0,9	13 (1,39±0,89	9 (1,20±0,67)	0,7
LL	34 (1,92±0,99)	22 (2,04±0,95)	0,5	34 (0,92±0,99)	22 (1,04±0,95)	0,5	15 (1,04±1,37)	16 (1,09±0,67)	0,9
FSFI susijaudinimas									
SS	21 (–0,13±2,53)	26 (–0,49±1,19)	0,9	16 (–0,60±2,96)	16 (–0,69±1,56)	0,6	12 (–0,70±2,12)	16 (–0,02±0,80)	0,1
SL	13 (–0,07±0,88)	5 (–0,90±2,36)	1,0	7 (1,07±1,82)	5 (–1,68±3,56)	0,3	7 (0,77±1,52)	3 (–0,10±0,46)	0,4
LL	14 (–1,01±2,71)	13 (–0,28±1,01)	0,3	8 (–1,24±2,29)	10 (–0,75±1,99)	0,9	9 (–0,77±2,79)	9 (–0,40±2,30)	0,8
FSFI lubrikacija									
SS	21 (–0,44±2,71)	29 (–0,29±1,36)	0,9	16 (–0,69±3,29)	23 (–0,31±1,33)	0,8	12 (–0,30±2,13)	23 (–0,04±0,59)	0,3
SL	13 (–0,05±0,55)	9 (–0,87±2,74)	0,7	7 (0,99±1,85)	5 (–1,62±3,90)	0,9	7 (0,77±1,91)	5 (0,00±0,76)	0,9
LL	14 (1,35±2,88)	15 (–0,28±1,39)	0,8	8 (–1,43±2,64)	12 (–0,68±2,68)	0,4	9 (–0,50±2,67)	13 (–0,42±2,18)	0,8
FSFI orgazmas									
SS	21 (–0,53±2,90)	29 (–0,17±1,43)	0,7	16 (–0,40±3,03)	23 (–0,05±1,44)	0,8	12 (0,57±1,87)	23 (–0,14±1,01)	0,2
SL	13 (0,00±1,42)	9 (–0,89±1,86)	0,2	7 (1,31±1,77)	5 (–1,28±3,27)	0,3	7 (0,63±2,21)	5 (0,08±0,82)	0,8
LL	14 (–0,91±2,66)	16 (0,15±1,68)	0,4	8 (–0,25±2,42)	13 (–0,18±2,88)	0,9	9 (0,13±2,09)	13 (–0,31±1,86)	0,3
FSFI pasitenkinimas									
SS	16 (0,23±2,89)	29 (–0,43±1,47)	0,3	12 (0,60±2,52)	23 (–0,64±1,29)	0,05	11 (–1,24±2,02)	23 (–0,24±1,15)	0,3
SL	13 (0,12±2,03)	9 (–0,53±1,44)	0,4	7 (0,74±0,78)	5 (–1,04±2,07)	0,07	7 (–0,29±1,86)	5 (0,08±0,72)	0,9
LL	13 (0,15±1,9)	15 (0,05±1,23)	0,9	7 (0,06±1,34)	12 (–0,37±1,12)	0,6	9 (–1,02±2,44)	13 (–0,46±1,38)	0,3

4.6.3.2 lentelės tęsinys

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
FSFI skausmas									
SS	20 (–0,84±3,13)	29 (–0,14±0,95)	0,07	16 (0,08±2,09)	23 (–0,16±1,08)	0,9	12 (2,10±2,32)	23 (–0,10±0,85)	0,005
SL	12 (0,53±2,21)	9 (–0,67±0,80)	0,02	7 (0,51±0,97)	5 (–0,56±0,92)	0,09	6 (0,40±2,21)	5 (0,08±0,87)	0,5
LL	14 (–2,46±2,40)	15 (0,32±0,96)	0,01	8 (–0,80±1,56)	12 (0,20±1,83)	0,6	9 (2,09±3,03)	13 (–0,15±1,29)	0,04
FSFI bendras balas									
SS	16 (–0,59±11,16)	26 (–1,82±5,61)	0,6	12 (2,41±11,12)	16 (–2,30±6,69)	0,04	11 (1,35±7,41)	16 (–0,48±2,73)	0,6
SL	12 (0,20±3,06)	5 (–4,04±8,69)	0,5	7 (5,22±7,67)	5 (–5,94±13,86)	0,4	6 (0,63±1,69)	3 (1,23±1,99)	0,6
LL	13 (–5,06±9,47)	12 (0,12±3,49)	0,2	7 (–1,76±5,17)	9 (–0,88±8,35)	0,5	9 (–0,29±10,17)	9 (–2,02±10,12)	0,8

*Remiantis Mann-Whitney testu dviems nepriklausomoms imtims**.**

Visos tiriamosios imties moterų lytinės funkcijos sutrikimo (FSFI≤ 26,55) reikšmingų sąsajų su AR geno polimorfizmu nenustatyta I vizito (Chi^2 ll 0,321; df=2; p=0,9), II vizito (Chi^2 ll 1,994; df=2; p=0,4) ir III vizitų metu (Chi^2 ll 2,169; df=2; p=0,3).

4.6.3.1. Androgenų receptoriaus polimorfizmo sąsajos su seksualinės funkcijos pokyčiais tarp moterų, vartojančių antrosios ir ketvirtosios kartos sudėtines kontraceptines tabletes

4.6.3.1.1 lentelėje nurodytas AR geno CAG tripletų pasiskirtymas EE/DRSP ir EE/LNG grupėse. Abiejose SKT grupėse vyravo moterys, turinčios trumpas–trumpas (SS) jungtis.

4.6.3.1.1 lentelė. *Androgenų receptoriaus geno polimorfizmas etinilestradiolio/drospirenono ir etinilestradiolio/levonorgestrelio grupėse*

CAG	EE/DRSP subrupė n (proc.)	EE/LNG subrupė n (proc.)
SS	19 (46,3)	18 (62,1)
SL	8 (19,5)	3 (10,3)
LL	14 (34,1)	8 (27,6)

EE/DRSP grupėje moterų seksualinės funkcijos sutrikimo (FSFI≤26,55) reikšmingų sąsajų su AR geno polimorfizmu nenustatyta I vizito metu (Chi^2 ll 0,657; df=2; p=0,7), II vizito metu (Chi^2 ll 0,788; df=2; p=0,6) ir III vizito metu (Chi^2 ll 3,039; df=2; p=0,2).

EE/LNG grupėje moterų seksualinės funkcijos sutrikimų (FSFI≤26,55) reikšmingų sąsajų su AR geno polimorfizmu nenustatyta I vizito metu (Chi^2 ll 0,207; df=2; p=0,9), II vizito metu (Chi^2 ll 3,286; df=2; p=0,2) ir III vizito metu (Chi^2 ll 0,627; df=2; p=0,7).

EE/DRSP grupėje nustatytos reikšmingos FSFI lubrikacijos balų pokyčio (Δ) sąsajos su AR geno polimorfizmu. Remiantis Mann-Whitney testu, homozigočių SS jungčių moterų FSFI lubrikacijos pokytis (Δ) I–III vizitų metu buvo reikšmingai neigiamai didesnis nei heterozigočių SL moterų (–0,44±1,82 vs 1,20±0,79), p=0,03.

EE/LNG grupėje nustatytos reikšmingos FSFI lubrikacijos balų pokyčio (Δ) sąsajos su AR geno polimorfizmu. Remiantis Mann-Whitney testu, heterozigočių SL jungčių moterų FSFI potraukio balų pokytis (Δ) I–III vizitų metu buvo reikšmingai neigiamai didesnis nei homozigočių SS moterų (5,85±0,21vs –0,20±0,69), p=0,02.

Analizuojant FSFI pokyčio (Δ) I–II, I–III, II–III vizitų metu sąsajas su AR geno polimorfizmu, nustatyti reikšmingi FSFI lubrikacijos, orgazmo ir skausmo skirtumai tarp EE/DRSP ir EE/LNG grupių. FSFI lubrikacijos balų pokytis (Δ) I–III vizitų metu EE/LNG grupėje buvo reikšmingai neigiamai didesnis tarp homozigočių SS jungčių moterų ir I–III vizitų metu homozigočių LL jungčių moterų, palyginti su

EE/DRSP grupe. FSFI orgazmo pokytis (Δ) I–II vizitų metu EE/LNG grupėje tarp heterozigočių SL jungčių moterų buvo reikšmingai neigiamai didesnis, palyginti su EE/DRSP grupe. FSFI pasitenkinimo pokytis (Δ) I–III vizitų metu EE/LNG grupėje tarp homozigočių SS jungčių moterų buvo reikšmingai neigiamai didesnis, palyginti su EE/DRSP grupe (4.6.3.1.2 lentelė).

4.6.3.1.2. lentelė. *FSFI pokyčio (Δ) I–II, I–III, II–III vizitų metu sąsajų su androgenų receptoriaus geno polimorfizmu lyginimas tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių*

AR	I–II FSFI n (Δ±SN)		p reikšmė*	I–III FSFI n (Δ±SN)		p reikšmė*	II–III FSFI n (Δ±SN)		p reikšmė
	EE/DRSP	EE/LNG		EE/DRSP	EE/LNG		EE/DRSP	EE/LNG	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
FSFI potraukis									
SS	19 (2,04±0,91)	18 (2,30±1,01)	0,4	19 (1,04±0,91)	18 (1,30±1,01)	0,4	17 (1,59±0,85)	12 (1,90±0,67)	0,4
SL	7 (2,20±0,85)	3 (2,60±1,39)	0,5	7 (1,20±0,85)	3 (1,60±1,39)	0,5	7 (1,11±0,73)	2 (1,50±0,42)	0,7
LL	14 (1,94±1,04)	8 (2,20±0,79)	0,4	14 (0,94±1,04)	8 (1,20±0,79)	0,4	10 (1,14±0,66)	6 (1,00±0,73)	0,7
FSFI susijaudinimas									
SS	14 (–0,77±1,33)	12 (–0,18±0,98)	0,2	9 (–0,83±1,63)	7 (–0,51±1,56)	0,7	9 (0,17±0,58)	7 (–0,26±1,02)	0,5
SL	4 (0,15±0,30)	1 (–5,10±0,01)	0,4	3 (0,80±1,39)	2 (–5,40±0,85)	0,2	2 (–0,30±0,42)	1 (0,30±0,01)	0,7
LL	9 (–0,17±1,14)	4 (–0,53±0,71)	0,3	6 (–0,70±1,83)	4 (–0,83±2,53)	0,8	6 (–0,20±2,63)	3 (–0,80±1,91)	1,0
FSFI lubrikacija									
SS	17 (–0,60±1,57)	12 (1,50±0,87)	0,8	11 (–0,44±1,82)	12 (–0,20±0,69)	0,8	11 (0,30±0,55)	12 (–0,35±0,46)	0,01
SL	7 (0,43±1,04)	2 (–5,40±0,85)	0,06	3 (1,20±0,79)	2 (–5,85±0,21)	0,2	3 (0,30±0,52)	2 (–0,45±1,06)	0,8
LL	9 (0,10±0,65)	6 (–0,85±2,02)	0,3	7 (0,69±1,17)	5 (–2,58±3,15)	0,03	8 (0,19±1,69)	5 (–1,38±2,71)	0,4
FSFI orgazmas									
SS	17 (–0,40±1,49)	12 (0,17±1,33)	0,6	11 (0,29±1,83)	12 (–0,37±0,94)	0,08	11 (0,29±0,86)	12 (–0,53±0,99)	0,06
SL	7 (0,00±0,69)	2 (–4,00±0,00)	0,04	3 (1,07±0,83)	2 (–4,80±0,00)	0,08	3 (0,67±0,23)	2 (–0,80±0,00)	0,06
LL	10 (0,36±1,18)	6 (–0,20±2,38)	0,8	8 (0,70±2,34)	5 (–1,60±3,34)	0,3	8 (0,20±1,72)	5 (–1,12±1,97)	0,4
FSFI pasitenkinimas									
SS	17 (–0,78±1,26)	12 (0,07±1,65)	0,3	11 (–0,73±1,72)	12 (–0,57±0,81)	0,5	11 (0,18±0,70)	12 (–0,63±1,36)	0,046
SL	7 (0,00±1,11)	2 (–2,40±0,57)	0,05	3 (0,13±1,67)	2 (–2,80±1,13)	0,08	3 (0,40±0,69)	2 (–0,40±0,57)	0,2
LL	10 (–0,08±1,32)	5 (0,32±1,11)	0,3	8 (–0,30±1,20)	4 (–0,50±1,10)	0,7	8 (–0,20±1,57)	5 (–0,88±1,04)	0,2
FSFI skausmas									
SS	17 (–0,26±0,99)	12 (0,03±0,88)	0,8	11 (–0,18±1,09)	12 (–0,13±1,12)	0,7	11 (–0,04±0,77)	12 (–0,17±0,96)	0,6
SL	7 (–0,51±0,86)	2 (–1,20±0,00)	0,2	3 (–0,13±1,01)	2 (–1,20±0,00)	0,2	3 (0,13±1,22)	2 (0,00±0,00)	0,6
LL	10 (0,40±1,02)	5 (0,16±0,92)	0,7	8 (0,65±1,91)	4 (–0,70±1,43)	0,5	8 (0,25±1,42)	5 (–0,80±0,80)	0,1

4.6.3.1.2. lentelės tęsinys

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
FSFI bendras balas									
SS	14 (–3,33±6,71)	12 (–0,06±3,47)	0,8	9 (–3,36±8,47)	7 (–0,94±3,52)	0,6	9 (0,50±2,45)	7 (–1,74±2,70)	0,08
SL	4 (–0,18±1,02)	1 (–19,50±0,01)	0,5	3 (3,07±4,58)	2 (–20,65±2,19)	0,4	2 (1,65±2,62)	1 (0,40±0,01)	0,9
LL	8 (–0,20±3,85)	4 (0,75±3,09)	0,5	5 (1,70±6,50)	4 (–4,10±10,23)	0,5	6 (–0,03±10,34)	3 (–6,00±5,53)	0,7

*p reikšmė apskaičiuota remiantis Mann-Whitney testu dviems nepriklausomoms imtims.

4.7. Sudėtinių kontraceptinių tablečių vartojimo sąsajos su žmogaus papilomos viruso plitimu

ŽPV tyrimas buvo atliktas 133 moterims: 65 (48,9 proc.) moterims iš kontrolinės grupės ir 68 (51,1 proc.) moterims iš tiriamosios grupės. ŽPV burnoje aptikta 14 (10,5 proc.) moterų, gimdos kaklelyje – 58 (43,6 proc.) moterims.

ŽPV plitimas burnoje tarp grupių reikšmingai nesiskyrė (p=0,6), tačiau ŽPV gimdos kaklelyje reikšmingai dažniau nustatytas tarp moterų, vartojančių SKT nei tarp moterų, vartojančių nehormonines kontracepcijos priemones (p=0,02) (4.7.1 lentelė). Lyginant tarp SKT grupių, ŽPV plitimas reikšmingai nesiskyrė ir burnoje (p=0,7; p reikšmė apskaičiuota, remiantis asimptominiu reikšmingumo lygmeniu), ir gimdos kaklelyje (p=0,4; p reikšmė apskaičiuota, remiantis asimptominiu reikšmingumo lygmeniu).

4.7.1 lentelė. *Žmogaus papilomos viruso plitimas tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse*

ŽPV	Kontrolinė grupė n (proc.)	Tiriamoji grupė n (proc.)	p reikšmė*
Burna			
Taip	6 (9,2)	8 (11,8)	0,6
Gimdos kaklelis			
Taip	22 (32,8)	37 (53,6)	0,02

*p reikšmė skaičiuota remiantis asimptominiu reikšmingumo lygmeniu.

ŽPV plitimas burnoje ir gimdos kaklelyje reikšmingai didėjo, didėjant lytinių partnerių skaičiui (4.7.2 lentelė).

4.7.2 lentelė. *Žmogaus papilomos viruso plitimas, priklausantis nuo lytinių partnerių skaičiaus, tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse*

Lytinių partnerių skaičius	ŽPV		p reikšmė*
	Taip	Ne	
Burna			
n (V±SN)	45 (4,71±7,44)	49 (3,24±2,49)	0,02
Gimdos kaklelis			
n (V±SN)	11 (5,18±3,34)	82 (3,76±6,02)	0,04

*p reikšmė skaičiuota remiantis Mann-Whitney testu.

Tarp burnos gautų ŽPV teigiamų mėginių, dviem moterims (21,4 proc.) buvo nustatyta didelės rizikos ŽPV genotipų – 16, 33 ir 16, 66. Kitoms 12 moterų (78,6 proc.) nustatyti mažos rizikos ŽPV genotipai, kurie nebuvo identifikuoti. Didelės rizkos ŽPV genotipų plitimas burnoje reikšmingai

nesiskyrė tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių, p=0,4 (p reikšmė apskaičiuota remiantis, asimptominiu reikšmingumo lygmeniu).

Tarp gimdos kaklelyje gautų ŽPV teigiamų mėginių, 41 moteriai (70,2 proc.) nustatyta didelės rizikos ŽPV genotipų, o 17 moterų (29,8 proc.) – mažos rizikos ŽPV genotipų, kurie nebuvo identifikuoti. Dažniausiai nustatyta16 (n=11 moterų; 18,96 proc.), 66 (n=6 moterims; 10,34 proc.), 59 (n=4 moterims; 6,89 proc.), 56 (n=3 moterims; 5,17 proc.), 52 (n=3 moterims; 5,17 proc.), 51 (n=3 moterims; 5,17 proc.), 33 (n=3 moterims; 5,17 proc), 31 (n=3 moterims; 5,17 proc.), 18 (n=3 moterims; 5,17 proc) didelės rizikos ŽPV genotipų.

4.7.3 lentelėje nurodytas ŽPV genotipų pasiskirstymas kontrolinėje ir tiriamoje grupėse. Tiriamojoje grupėje reikšmingai dažniau diagnozuotos 16 ir 59 ŽPV geno rūšys, p=0,04.

4.7.3 lentelė. *Žmogaus papilomos viruso geno rūšių pasiskirstymas kontrolinėje ir tiriamoje grupėse*

ŽPV	**Kontrolinė grupė n (proc.)**	**Tiriamoji grupė (proc.)**	**p reikšmė**
Žemos rizikos	4 (19,0)	13 (36,1)	Chi^2 ll 33,110; df=21; p=0,04*
16	1 (4,8)	5 (13,9)	
16, 18	2 (9,5)	0 (0,0)	
16, 51	1 (4,8)	0 (0,0)	
16, 52	0 (0,0)	3 (8,3)	
16, 56	0 (0,0)	1 (2,8)	
16, 33	0 (0,0)	1 (2,8)	
18	2 (9,5)	1 (2,8)	
31	1 (4,8)	1 (2,8)	
31, 82	0 (0,0)	1 (2,8)	
33	1 (4,8)	0 (0,0)	
33, 66	1 (4,8)	0 (0,0)	
35	0 (0,0)	1 (2,8)	
35, 73	0 (0,0)	1 (2,8)	
39, 52	1 (4,8)	0 (0,0)	
39, 58	0 (0,0)	1 (2,8)	
51	1 (4,8)	1 (2,8)	
52	0 (0,0)	1 (2,8)	
56	1 (4,8)	0 (0,0)	
56, 35	0 (0,0)	1 (2,8)	
59	0 (0,0)	4 (11,1)	
66	5 (23,8)	0 (0,0)	

*p reikšmė skaičiuota remiantis asimptominiu reikšmingumo lygmeniu.

4.8. Randomizuoto sudėtinių kontraceptinių tablečių ir barjerinių kontraceptinių priemonių poveikio moterų seksualinei funkcijai tyrimo rezultatai

4.8.1. Randomizuoto tyrimo socialiniai-demografiniai veiksniai

1 lentelėje (žr. straipsnyje *„The effect of anti-androgenic progestin containing combined oral contraceptives on female sexual function: the prospective randomized study“*) nurodyti tiriamųjų siocialiniai–demografiniai duomenys. Nustatyta, kad reikšmingai daugiau rūkančių moterų buvo SKT grupėje nei ne hormonines kontracepcijos priemones vartojančių moterų grupėje (20 proc. vs 40 proc., p=0,04). Amžius, KMI, išsilavinimas, vedybinė padėtis, nėštumų ir vaikų skaičius reikšmingai nesiskyrė lyginant kontrolinę ir tiriamąją grupes, p>0,05.

4.8.2. Sudėtinių kontraceptinių tablečių, savo sudėtyje turinčių drospirenoną, poveikis moterų seksualinei funkcijai

4.8.2.1. Moterų seksualinė funkcija kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse

Nustatyta, kad SKT, savo sudėtyje turinčių DRSP, vartojimas 3 mėnesius reikšmingai blogino moterų seksualinę funkciją. Stebėtas FSFI potraukio (p=0,04), susijaudinimo (p=0,03) ir bendro balo sumažėjimas (p<0,0001), lyginant I vizitą su II vizitu. (2 lentelė, žr. straipsnyje *„The effect of anti-androgenic progestin containing combined oral contraceptives on female sexual function: the prospective randomized study“*). Priešingai, nehormoninių kontracepcijos priemonių vartojimas 3 mėnesius reikšmingai gerino moterų seksualinę funkciją. Nustatyta FSFI susijaudinimo (p=0,005), orgazmo (p=0,0004) ir bendro balo (p=0,02) padidėjimas tyrimo pabaigoje, lyginant su tyrimo pradžia (3 lentelė, žr. straipsnyje *„The effect of anti-androgenic progestin containing combined oral contraceptives on female sexual function: the prospective randomized study“*).

4.8.2.2. Moterų seksualinės funkcijos lyginimas tarp kontrolinės ir tiriamosios grupių

4 lentelėje (žr. straipsnyje *„The effect of anti - androgenic progestin containing combined oral contraceptives on female sexual function: the prospective randomized study“*) nurodytas FSFI vidurkių pokyčių (Δ) I–II vizitų metu lyginimas tarp BKP/NŠPM ir SKT vartotojų. Tiriamojoje grupėje nustatytas

reikšmingas FSFI potraukio (p=0,01), susijaudinimo (p=0,002) ir bendro balo (p<0,001) sumažėjimas, palyginus su kontroline grupe.

Duomenis analizuojant toliau, nustatyta, kad SKT su EE 0,03 mg/ DRSP 3 mg vartojimas reikšmingai didino seksualinės funkcijos sutrikimo rizką lyginant su BKP/NŠPM, p<0,001. Rezultatus koregavus pagal rūkymą, seksualinės funkcijos sutrikimo rizika išliko didesnė SKT vartojančių moterų grupėje nei nehormonines kontracepcijos priemones vartojančių moterų grupėje. SKT su EE 0,03 mg/ DRSP 3 mg vartojimas reikšmingai didino blogesnio FSFI potraukio, susijaudinimo ir bendro balo tikimybę, p<0,001 (5 lentelė, žr. straipsnyje *„The effect of anti-androgenic progestin containing combined oral contraceptives on female sexual function: the prospective randomized study“*)

Daugiau informacijos apie šį tyrimą galima rasti straipsnyje *„The effect of anti-androgenic progestin containing combined oral contraceptives on female sexual function: the prospective randomized study“*, kuris pateikiamas prie autoriaus publikuotų darbų.

5. REZULTATŲ APTARIMAS

5.1. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis antropometriniams, metaboliniams ir kraujo krešumo rodikliams bei lytinių hormonų koncentracijai

SKT, be reprodukcinės funkcijos reguliavimo, gali sukelti ir pašalinius nepageidaujamus reiškinius. Ypatingai išskiriamas dėmesys širdies ir kraujagyslių sistemai. SKT tiesiogiai veikia angliavandenių ir lipidų metabolizmą [42, 169, 237], pablogindamos gliukozės toleravimą bei insulino sekreciją ir padidindidamos serumo TG bei BCH kiekį [98, 303, 351]. Mokslininkai nesutaria ar SKT vartojimas turi įtakos širdies ir kraujagyslių sisetmos ligų išsivystymui [282].

5.1.1. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis arteriniam kraujo spaudimui ir širdies susitraukimų dažniui

SKT vartojimas padidina AH, miokardo infarkto ir insulto riziką [427]. Apie 5 proc. moterų, vartojančių SKT, stebimas ypatingai aukštas AKS. AKS pokyčius lemia amžius, SKT vartojimo trukmė ir rizikos veiksniai – rūkymas, nutukimas, anamnezėje buvę AH epizodai [67, 352].

SKT, aktyvindamos renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą, gali sukelti nepageidaujamus pašalinius reiškinius, sąlygodamos metabolinius pokyčius ir protrombotinį efektą [18]. Literatūroje ypatingas dėmesys kreipiamas didelių dozių SKT, t. y. savo sudėtyje turinčioms EE≥0,5 mg [479]. Moterims, sergančioms AH, SKT turėtų būti skiriamos vadovaujantis PSO rekomendacijomis dėl tromboembolinių komplikacijų išsivystymo rizkos [484]. Manoma, kad AKS pokyčiai priklauso nuo EE dozės, esančios SKT sudėtyje [116], tačiau AKS padidėjimas stebimas ir mažų dozių, t. y. naujosios kartos, SKT vartotojų grupėje [91]. EE stimuliuoja angiotenzino sintezę kepenyse, kuris didina aldosterono kiekį ir to pasekoje yra skatinamas natrio bei skysčių susilaikymas [116].

Tyrimų, vertinančių SKT poveikį AKS, skaičius yra ribotas ir daugelis autorių matuoja tik AKS, neatlikdami kitų rodiklių ištyrimo bei galimų rizikos veiksnių įvertinimo [204, 424].

Atliktame kohortiniame perspektyviniame tyrime kontrolinė ir tiriamoji grupės buvo homogeniškos amžiaus, KMI, L/K atžvilgiu. AKS buvo išmatuotas tyrimo pradžioje ir nebuvo nustatya AH atvejų. Remiantis anketine apklausa, tarp tyrimo dalyvių nebuvo nustatyta šeiminių tromboembolinių komplikacijų atvejų. Tyrimo rezultatai leido padaryti išvadas, kad SKT

vartojimas 6 mėnesius reikšmingai neigiamai veikia AKS, kadangi padidina SKS ir DKS. Atlikto tyrimo išvados skiriasi nuo pastaraisiais metais literatūroje publikuojamų dumenų apie SKT poveikį AKS. 2014 m. Airijoje atliktas perspektyvinis kontroliuojamas tyrimas (n=56) nerado SKT (EE 0,02 mg/DRSP 3 mg) vartojimo sąsajų su AKS pokyčiais [429]. 2013 m. Brazilijoje atliktas dar vienas perspektyvinis tyrimas (n=96) taip pat nenustatė SKT su EE 0,02 mg/DRSP 3 mg poveikio AKS [324]. Mūsų kohortinis perspektyvinis tyrimas kontroliuojamas ir didelės imties, kai tuo tarpu Brazilijoje ir Italijoje vykdyti tyrimai mažų imčių. Mūsų atliktame tyrime skirta EE dozė buvo didesnė lyginant su pastarasiais tyrimais (EE 0,03 mg vs EE 0,02 mg). EE yra vienas pagrindinių SKT komponentų, lemiančių AKS padidėjimą.

2013 m. Italijoje atliktas mažų imčių perspektyvinis tyrimas (n=18), vykdytas 6 mėnesius, neparodė SKT (EE 0,03 mg/DRSP 3 mg) vartojimo sąsajų su AKS pokyčiais [55], nors EE dozė buvo tokia pati kaip ir mūsų atlikto tyrimo.

2013 m. publikuotas didelės imties skerspjūvio tyrimas (n=3356) įrodė ilgalaikio SKT vartojimo riziką dėl širdies ir kraujagyslių sistemos ligų išsivystymo. Tyrimo dalyvės (amžius 35–55 m.) atrinktos naudojant Korėjos nacionalinės sveikatos ir mitybos duomenų bazę, vartojančios SKT 2007–2009 m. laikotarpiu. Nustatyta, kad SKT vartojimas ≥12 mėnesių 2,23 karto padidino ikihipertenzinės būklės iššivystymo riziką (95 proc. PI 1,28–3,90) ir 2,13 karto AH iššivystymo riziką (95 proc. PI 1,37–3,32) [193]. Panašūs duomenys gauti Vokietijoje, teigiantys, kad SKT vartojimas reikšmingai padidina SKS 3,6 mm HG gyvsidabrio stulpelio ir DKS 1,4 mm HG gyvsidabrio stulpelio palyginus su nehormoninių kontracepcijos priemonių vartotojomis [108]. Didžioje Britanijoje atliktas *„ENIGMA“* tyrimas, parodė SKT neigiamą poveikį SKS. Nustatytas 2 mm HG gyvsidabrio stulpelio padidėjimas tiriamojoje grupėje lyginant su kontroline grupe, tačiau nenustatyta DKS skirtumų [187]. Perspektyvinis kohortinis tyrimas, atliktas Jungtinėse Amerikos Valstijose, nustatė, kad SKT vartojimas didina SKS 0,7 mm HG gyvsidabrio stulpelio ir DKS 0,4 mm HG gyvsidabrio stulpelio lyginant su nehormonines kontracepcijos priemones vartojančiomis moterimis [69].

Pagal literatūros apžvalgos duomenis ir mūsų atlikto perspektyvinio kohortinio tyrimo rezultatus, galime teigti, kad tik remiantis didelių imčių, ilgos trukmės ir gerai kontroliuojamais tyrimais galima formuluoti patikimas išvadas apie SKT poveikį širdies ir kraujagyslių sistemos ligų iššsivystymui.

5.1.1.1. Arterinio kraujo spaudimo ir širdies susitraukimų dažnio skirtumai tarp moterų, vartojančių antrosios ir ketvirtosios kartos sudėtines kontraceptines tabletes

SKT gali padidinti širdies ir kraujagyslių sistemos ligų išsivystimo riziką priklausomai nuo EE dozės ir progestino androgeniškumo [144]. Teigiama, kad SKT su DRSP, dėl antimineralkortikoidinių savybybių, turi mažesnį neigiamą poveikį AKS pokyčiams ir renino, angiotenzino ir aldosterono sistemai [329]. Nustatytas didelis DRSP molekulės pajėgumas neutralizuoti EE sukeliamą renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos aktyvinimą tarp moterų, sergančių AH [249, 381]. Spironolaktonas blokuoja aldosterono receptorius ir ženkliai sumažina sergamumą bei mirštamumą nuo širdies nepakankamumo [285].

Atlikę randomizuotą tyrimą norėjome įvertinti kaip SKT su skirtingu progestinu veikia AKS ir ŠSD.

Atlikto tyrimo metu nustatėme, kad antrosios kartos SKT su LNG reikšmingai neigiamai įtakojo moterų ŠSD palyginus su ketvirtosios kartos SKT, savo sudėtyje turinčiomis natriuretinėmis savybėmis pasižymintį DRSP. ŠŠD reikšmingai didesnis buvo EE/LNG grupėje lyginant su EE/DRSP bgrupe praėjus 6 mėnesiams nuo SKT vartojimo pradžios.

Vertinant SKT su skirtingu progestinu poveikį AKS, nebuvo nustatyta DKS pokyčių palyginus su antrosiosios ir ketvirtosios kartos SKT vartotojas.

Įdomūs duomenys gauti lyginant SKS pokytį tarp moterų, vartojančių SKT su DRSP ir moterų, vartojančių SKT su LNG. SKS II ir III vizitų metu buvo reikšmingai didesnis EE/DRSP grupėje palyginus su EE/LNG grupe. Šiuos duomenis galima interpretuoti, remiantis paaiškinimu, kad SKS matuojamas širdies susitraukimo metu, esant didžiausiam kraujo spaudimui į sieneles, kai tuo tarpu DKS matuojamas širdies atsipalaidvimo metu, esant žemiausiam kraujo spaudimui į sieneles [358]. Literatūroje rašoma, kad SKS padidėjimą veikia patiriamas stresas ir įtampa [261]. Norint patvirtinti ar paneigti, jog SKT su DRSP padidina SKS, reikia įvertinti tyrimo dalyvių patiriamą streso lygį apsilankymo pas gydytoją metu, paprašant moteris užpildyti streso skalę [374]. Mūsų tyrimo metu streso skalė nebuvo naudojama, todėl negalime daryti išvadų apie SKT su DRSP poveikį SKS.

Tyrimų išvados apie SKT poveikį AKS nesutampa dėl skirtingų SKT formuluočių, vartojimo rėžimo ir trukmės. Labai svarbūs socialiniai bei ekonominiai veiksniai, tokie kaip rasė, etniškumas, kultūriniai skirtumai.

5.1.2. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis lipidogramai

Hiperlipidemija yra vienas iš pagrindinių veiksnių, lemiančių širdies vainikinių arterijų ligų išsivystymą. SKT poveikis lipidų profiliui literatūroje yra plačiai diskutuojama tema [425]. Tyrimų, vertinančių SKT poveikį lipidogramai, rezultatai nevienareikšmiai [405]. Mūsų tyrimo metu nustatyta, kad SKT vartojimas reikšmingai didina BCH ir TG koncentraciją, tačiau neturi įtakos DTL, MTL koncentracijai bei AK. Naz su bendraautoriais padarė išvadas, lygiaverčias mūsų tyrimo išvadoms, jog SKT vartojimas reikšmingai didina BCH ir TG koncentraciją palyginus su nehormonines kontracepcijos priemones vartojančiomis moterimis [320]. Mooren su bendraautoriais nerado SKT vartojimo ir lipidogramos pokyčių sąsajų [449]. Eilė atliktų darbų rodo SKT neigiamą poveikį lipidų profiliui, o tuo pačiu ir širdies bei kraujagyslių sistemai. Stebimas BCH ir TG [238, 329, 341], bei MTL koncentracijos padidėjimas [176]. Galima rasti publikuotų darbų, nurodančių SKT teigiamą poveikį lipidų profiliui. Kriplani su bendraautoriais nustatė, kad SKT su DRSP teigiamai veikia lipidų kiekio pokyčius. Tyrimo pabaigoje nustatytas reikšmingas DTL koncentracijos padidėjimas,o MTL sumažėjimas, palyginus su tyrimo pradžia [253].

Autorių atliktus darbus sunku vertinti ir lyginti SKT sukeliamą poveikį lipidogramai, kadangi tyrimuose analizuojami skirtingų tipų SKT, savo sudėtyje turinčios skirtingas EE dozes bei skirtingus progestinus. Be to skiriasi tyrimo dalyvių stebėjimo trukmė [389]. Didelių imčių, randomizuoti, gerai kontroliuojami tyrimai, lyginantys SKT vartotojas su nehormonines kontracepcijos priemones vartojančiomis moterimis, padėtų atsakyti apie SKT poveikį lipidų profiliui. Sunku metodologiškai teisingai atlikti tokius tyrimus dėl nehormoninių kontracepcijos metodų mažesnio efektyvumo palyginus su SKT. Taigi, literatūroje daugiausia publikuojami randomizuoti tyrimai, kurie vertina skirtingų SKT tipų poveikį lipidų profiliui, o nepalygina SKT poveikį su nehormoninėmis kontracepcijos priemonėmis.

5.1.2.1. Lipidogramos skirtumai tarp moterų, vartojančių antrosios ir ketvirtosios kartos sudėtines kontraceptines tabletes

SKT vartojimas turi įtakos adiponektino, leptino ir lipoproteinų produkcijai bei keičia insulino jautrumą, priklausomai nuo progestino, easnčio SKT sudėtyje, androgeninių ar antiandrogeninių savybių [56]. Progestinas, esantis SKT sudėtyje, neigiamai veikia EE sukeliamą teigiamą poveikį lipoproteinams, didindamas MTL ir mažindamas DTL [328]. Taigi, literatūroje diskusijų objektu išlieka skirtingų SKT tipų vartojimo sąsajos su lipidų profilio pokyčiais moters organizme.

Mūsų tyrimo metu, atsitiktinės atrankos būdu suskirstydami SKT vartotojas į EE 0,03 mg/DRSP 3 mg ir EE 0,03 mg/LNG 0,15 mg grupes, nustatėme, kad BCH koncentracija reikšmingai padidėjo EE/DRSP grupėje, o EE/LNG grupėje nežymiai sumažėjo. DTL ir MTL koncentracija, TG bei AK reikšmingai nekito I–III vizitų metu, atsižvelgiant į SKT grupes. 2015 m. El-Haggar su bendraautoriais atlikę skerspjūvio tyrimą (n=120) nustatė, kad trečiosios kartos SKT su GSD ar ketvirtosios kartos SKT su DRSP pasižymi teigiamu poveikiu lipidogramai, lyginant su antrosios kartos SKT, savo sudėtyje turinčiomis LNG. SKT su EE/GSD ar EE/DRSP reikšmingai padidino DTL ir sumažino MTL, lyginant su EE/LNG [117]. Haggar ir bendraautorių pasklebti dumenys skiriasi nuo mūsų tyrimo metu gautų rezultatų dėl kelių priežasčių. Visų pirma dėl tyrimo skerspjūvio dizaino negalima įvertinti lipidogramos rodiklių prieš pradedant vartoti SKT ir palyginti šių rodiklių pokyčius. Mūsų randomizuoto tyrimo metu lipidogramos pokyčiai vertinti lyginant I vizitą su III vizitu ir gauti reikšmingi skirtumai. Antra vertus, autoriai nurodo, kad SKT vartotojų imtis buvo per maža ir todėl negali būti reprezentatyvi, vertinant SKT poveikį lipidogramos pokyčiams. Mūsų darbo tiriamoji galia parodo pakankamą SKT vartotojų imtį, todėl rezultatai yra informatyvus ir galima patikimai formuoti išvadas apie SKT sukeliamą poveikį moters organizmui ir lipidų profiliui. Carmina 2013 m. publikuoto tyrimo duomenys sutampa su mūsų tyrimo duomenimis. Carmina, lygindama antrosios kartos SKT su CPA ir ketvirtosios kartos SKT su DRSP, nustatė, kad antrosios kartos SKT neturi neigiamo poveikio lipidų profiliui, kai tuo tarpu ketvirtosios kartos SKT vartojimas gali turėti įtakos širdies ir kraujagyslių sistemos ligų išsivystymui [59**].**

Mūsų tyrimo metu lipidogramos pokyčiai buvo analizuojami atskirai SKT grupėse. Gauti reikšmingi skirtumai. Nustayta, kad moterų, vartojančių SKT su EE 0,03 mg/DRSP 3 mg, BCH ir TG koncentracija tyrimo pabaigoje buvo reikšmingai didesnė palyginus su tyrimo pradžia. Moterų, vartojančių SKT su EE 0,03 mg/LNG 0,15 mg, TG koncentracija tyrimo pabaigoje taip pat buvo reikšmingai didesnė palyginus su tyrimo pradžia. Literatūros apžvalga rodo, kad SKT vartojimas turi labai mažą poveikį TG koncentracijai [412]. Torkzahrani su bendraautoriais, vertinadandami antrosios kartos SKT su LNG poveikį TG koncentracijai, negavo reikšmingų sąsasajų [435]. Mūsų atlikto tyrimo metu nenustatėme reikšmingų DTL, MTL ir AK koncentracijos pokyčių ir EE 0,03 mg/DRSP 0,03 mg, ir EE 0,03 mg/LNG 0,15 vartojančių moterų grupėse. 2012 m. Fallah su bendraautoriais paskelbė duomenis, kad SKT, savo sudėtyje turinčių EE 0,03 mg/LNG 0,15 mg, vartojimas neturi įtakos DTL koncentracijai, tačiau padidina BCH ir MTL koncentraciją, palyginus su moterimis, naudojančiomis nehormonines kontracepcijos priemones [125].

SKT neigiamas poveikis lipidogramai aiškinamas tuo, kad SKT laisvųjų radikalų metabolizmas ir patofiziologinis veikimo mechanizmas stimuliuoja adiponektino bei leptino molekulių susidarymą. Dėl to skatinamas naujų adipozitų brendimas ir sukeliamas aterogeniškas poveikis lipidų profiliui [144].

5.1.3. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis insulinui, glikemijai ir HOMA indeksui

Wiegratz ir bendraautorių atliktas perspektyvinis 12 mėnesių trukmės tyrimas (n=59) parodė, kad trečiosios kartos SKT su DNG vartojimas padidina insulino ir glikemijos koncentraciją kraujo serume bei HOMA indeksą. Šie duomenys gauti atlikus kraujo tyrimo analizę praėjus 3 mėnesiams nuo SKT vartojimo pradžios. Metaboliniai rodikliai sugrįžo į normą atlikus vertinimą praėjus 12 mėnesių nuo tyrimo pradžios [478]. Atlikto kohortinio tyrimo metu nustatėme, kad SKT vartojimas reikšmingai padidino insulino koncentraciją ir HOMA indeksą lyginant I vizitą su III vizitu. Analizuojant SKT vartojančių moterų insulino ir glikemijos koncentracijos bei HOMA indekso pokytį I–III vizitų metu, insulino ir HOMA indekso vidurkių pokytis reikšmingai padidėjo, o glikemijos vidurkio pokytis reikšmingai nekito. Negalime įvetinti kaip pakito tyrimo dalyvių metabolinių rodiklių koncentracija ilgiau vartojant SKT bei šių duomenų lyginti su Wiegratz ir bendraautorių atliktu perspektyviniu tyrimu, kadangi mūsų atliktas perspektyvinis tyrimas vykdytas 6 mėnesius. Loss ir bendraautoriams nepavyko nustatyti reikšmingų SKT vartojimo ir glikemijos, isnulino bei HOMA indekso pokyčio sąsajų, tačiau nustatytas reikšmingas TG koncentracijos padidėjimas ir DTL koncentracijos sumažėjimas [272].

5.1.3.1. Insulino, glikemijos ir HOMA indekso skirtumai tarp moterų, vartojančių antrosios bei ketvirtosios kartos sudėtines kontraceptines tabletes

Randomizuoto tyrimo metu lyginome antrosios kartos ir ketvirtosios kartos SKT poveikį metaboliniams rodikliams. Negavome reikšmingų sąsajų su SKT ir metaboliniais rodikliais: insulino, glikemijos, HOMA indekso vidurkiai I–III vizitų metu ir insulino, glikemijos bei HOMA indekso vidurkių pokyčiai I–III vizitų metu reikšmingai nesiskyrė palyginus moteris, vartojančias antrosios ir ketvirtosios kartos SKT.

2015 m. Yildizhan su bendraautoriais, atlikęs 24 mėnesių trukmės randomizuotą tyrimą, palygino dvi naujosios kartos SKT tipus (EE 0,03 mg/ DRSP 3 mg ir EE 0,03 mg/CMA 2 mg) su skirtingu progestinu. Nustatė, kad

SKT su DRSP pasižymi teigiamu poveikiu širdies ir kraujagyslių sistemai vartojant ilgą laiką. SKT su EE 0,03 mg/DRSP 3 mg vartojančių moterų grupėje nustatytas reikšmingas HOMA indekso sumažėjimas palyginus su moterimis, vartojančiomis EE 0,03 mg/ CMA 2 mg [203].

Analizavome insulino, gliukemijos ir HOMA indekso vidurkių pokytį I–III vizitų metu atskirai EE 0,03 /DRSP 3 mg ir EE 0,03 mg/LNG 0,15 mg vartojančių moterų grupėse. Nustatėme, kad EE/DRSP grupėje reikšmingai padidėjo insulino koncentracijos vidurkis, o EE/LNG grupėje – HOMA indekso vidurkis.

5.1.4. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis bendro kraujo vaizdo ir krešumo rodikliams

Pastaraisiais metais SKT preparatų gausa suteikia plačias pasirinkimo galimybes kontracepcijos pageidaujančioms moterims [315]. SKT vartojimo saugumui ypatingai didelis dėmesys pradėtas kreipti po 2012 m. Prancūzijoje įvykusio moters, vartojančios trečiosios kartos SKT, mirties atvejo [440].

Estrogeninio komponento doze kinta nuo 0,15 mg iki 0,35 mg, o progestinas kinta priklausomai pagal atsiradimo laikotarpį ir suskirstymą į kartas.

Antrosios kartos SKT su LNG ir norgestreliu, T derivatu, pasižymi skirtingomis androgeninėmis savybėmis ir estrogeniniu aktyvumu. Trečiosios kartos SKT su DSG, GSD ir NGM buvo sukurti siekiant sumažinti androgenines hormoninių preparatų savybes. Naujausios SKT su CMA, progesterono derivatu, ir DRSP, aldosterono antagonistu – spironoloaktino analogu, pasižymiu stipriu antiadrogeniniu poveikiu, nesukelia skysčių susilaikymo ir neturi įtakos KMI [315]. Be pageidaujamo kontraceptinio efekto, SKT vartojimas sukelia ir nepageidaujamus pašalinius reiškinius, skatindamos venų ir arterijų tromboembolines komplikacijas, ypatingai didindamos venų trombozę [152, 200, 266, 426, 455]. SKT vartojimas padidina venų trombozės išsivystimo riziką 6,29 karto 10 000 moterų per 1 metus, kai tuo tarpu venų trombozės išsivystimo rizika tarp moterų, nevartojančių hormoninių preparatų, sudaro 3,01 karto (10 000 moterų per 1 metus) [426]. Yra žinoma, kad tromboembolinių komplikacijų rizika priklauso nuo estrogeno dozės. Sumažinus EE dozę nuo 0,5 mg iki 0,2–0,3 mg, VTE rizika ženkliai sumažėja [140]. Manoma, kad VTE išsivystymui didelį vaidmenį atlieka SKT esantis progestinas, tačiau patofiziologinis mechanizmas išlieka neaiškus. Teigiama, kad trečiosios kartos SKT sukelia didesnę VTE komplikacijų riziką lyginant su antrosios kartos SKT [230, 426].

Mūsų atliktas tyrimas patvirtino neigiamą SKT poveikį kraujo krešėjimo sistemai. Nustatyta, kad ilgalaikais SKT vartojimas t. y. 6 mėnesiai, reikšmingai didina trombocitų koncentraciją, SPA (proc.), fibrinogeno koncent-

raciją ir reikšmingai sumažina ADTL s bei TNS. Publikuojami skerspjūvio tyrimai prisideda prie mūsų tyrimo gautų išvadų, jog SKT vartojimas veikia prokrešuminę ir antikrešuminę sistemas, neigiamai veikdamos ADTL s bei INR [160, 229]. Didelių imčių atvejo kontrolės tyrimai taip pat vienareikšmiai parodo SKT vartojimo sukeliamą VTE riziką, pabrėždami naujosios kartos SKT neigiamą poveikį krešumo sistemai [459].

5.1.4.1. Bendro kraujo vaizdo ir krešumo rodiklių skirtumai tarp moterų, vartojančių antrosios bei ketvirtosios kartos sudėtines kontraceptines tabletes

Bendro kraujo vaizdo ir kraujo krešumo rodiklių pokyčiai buvo lyginami tarp moterų, vartojančių SKT su DRSP ir moterų, vartojančių SKT su LNG. Atliktas randomizuotas tyrimas patvirtino literatūros duomenins, kad naujosios kartos SKT su DRSP reikšmingai neigiamai veikia kraujo krešumo sistemą lyginant su senosios kartos SKT, savo sudėtyje turinčiomis LNG. III vizito metu SPA proc. išraiška buvo reikšmingai didesnė, o TNS kiekis reikšmingai mažesnis tarp moterų, vartojančių EE/DRSP lyginant su EE/LNG vartojančiomis moterimis. Pastarojo tyrimo rezultatai sutampa su didelies imties (n=3284) atvejo ir kontrolės *„MEGA“* tyrimu, kuris įrodė, kad VTE išsivystymui svarbi ne tik EE dozė, tačiau ir progestinas, esantis SKT sudėtyje. Nustyta, kad SKT su LNG padidina 3,6 karto (95 proc. PI 2,9–4,6) VTE išsivystymo riziką, SKT su GSD – padidina 5,6 karto (95 proc. PI 3,7–8,4), SKT su DSG – padidina 7,3 karto (95 proc. PI 5,3–10,0), SKT su CPA padidina – 6,8 karto (95 proc. PI 4,7–10,0), SKT su DRSP – padidina 6,3 karto (95 proc. PI 2,9–13,7). *„MEGA“* tyrimas taip pat parodė stiprias rūkymo ir KMI sąsajas su VTE išsivystymu SKT vartotojų grupėje. Šeimoje buvusių VTE komplikacijų atvejai padidino VTE atiradimo riziką tarp moterų, vartojančių SKT. Nustatyta, kad VTE rizika tarp SKT vartotojų sudarė 5,0 (95 proc. PI 4,2–5,8), tačiau koregavus duomenis pagal rūkymą ir KMI, VTE rizika padidėjo iki 5,4 (95 proc. PI 4,5–6,4). Nustatyta, kad didžiausia VTE išsivystymo rizika yra pirmieji 3 SKT vartojimo mėnesiai (ŠS 12,6 95 proc. PI 7,1–22,4) [450].

2011 m. publikuotas kohortinis tyrimas (n=29 995) pateikė išvadas, kad ketvirtosios kartos SKT su DRSP sukeliama VTE rizika yra didesnė už trečiosios kartos SKT (RR 1,43; 95 proc. PI 1,15–1,78) bei antrosios kartos SKT (RR 1,65; 95 proc. PI 1,02–2,65). Nenustyta SKT, savo sudėtyje turinčių DRSP, vartojimo sąsajų su galvos arterijų tromboembolinėmis komplikacijomis. Nustatyta, kad didžiausia tromboembolinių komplikacijų atsiradimo rizika yra pirmieji 4 SKT vartojimo mėnesiai [170].

Nors ir literatūroje rašoma, kad didžiausia VTE išsivystimo rizika yra pirmieji 3–4 SKT vartojimo mėnesiai, dėl finansavimo trūkumų BKV ir kraujo krešumo rodiklių ištyrimą atlikome tyrimo pradžioje, t. y. prieš paskiriant SKT, ir praėjus 6 mėnesiams nuo tyrimo pradžios. Taigi, negalime vertinti kaip pakito laboratoriniai rodikliai pirmųjų SKT vartojimo mėnesių laikotarpyje ir lyginti su literatūroje pateikiamais duomenimis.

5.1.5. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis lytinių hormonų koncentracijai

SKT vartojimas efektyviai sumažina cirkuliuojančių androgenų koncentraciją dėl folikulogenezės slopinimo ir hipofizės gonadotropinų sekrecijos blokavimo [364]. Publikuojami tyrimai rodo, kad SKT poveikis lytinių hormonų koncentracijos pokyčiams stebimas 6–12 mėnesių laikotarpyje, priklausomai nuo SKT tipo [176, 338]. Mes atlikome perspektyvinį 6 mėnesių trukmės tyrimą ir nustatėme, kad SKT vartojimas reikšmingai padidina LHSB koncentraciją bei reikšmingai sumažina T, LT, LAI, DHEAS koncentraciją. Lenkijoje Banaszewska ir bendraautorių atliktas 6 mėnesių trukmės perspektyvinis tyrimas prisideda prie mūsų tyrimo rezultatų, patvirtindamas, kad SKT vartojimas reikšmingai sumažina T, tačiau padidina BCH ir TG koncentraciją [21]. Pehlivanov su bendraautoriais publikavę 2007 m. perspektyvinio tyrimo (n=20) duomenis, nurodė panašias išvadas, teigdami, kad SKT su EE 0,03 mg/ DRSP 3 mg reikšmingai sumažina T ir padidina LHSB, tačiau neveikia LAI, glikemijos bei HOMA indekso. Remiantis mF-G skale, autoriai pastebėjo teigiamą SKT, savo sudėtyje turinčių DRSP, poveikį hirsutizmui: nustatytas reikšmingas kūno plaukuotumo sumažėjimas praėjus 6 mėnesiams nuo tyrimo pradžios [347].

Didžioji dalis tyrimų, analizuojančių SKT poveikį androgenų koncentracijai, vertina moteris, sergančias PKS, ar moteris su klinikine hiperandrogenizmo išraiška, t. y. akne ar hirsutizmu [90]. Trūksta tyrimų, vertinančių SKT poveikį lytinių hormonų poslinkiams sveikų moterų populiacijoje. Mūsų atliktas tyrimas išsiskiria iš mokslinėje literatūroje publikuojamų tyrimų, kadangi tirtos sveikos moterys, neturinčios lėtinių neinfekcinių ligų, tokių kaip PKS ar hiperandrogenizmas.

5.1.5.1. Lytinių hormonų skirtumai tarp moterų, vartojančių antrosios ir ketvirtosios kartos sudėtines kontraceptines tabletes

SKT poveikis lytinių hormonų koncentracijai kraujo serume buvo tiriamas suskirstant moteris atsitiktinės atrankos būdu į antrosios kartos ir ketvirtosios kartos SKT grupes. Nustatėme, kad III vizito metu, t. y. tyrimo pabaigoje,

LHSB koncentracija buvo reikšmingai didesnė tarp moterų, vartojančių ketvirtosios kartos SKT su EE 0,03 mg/DRSP 3 mg, palyginus su moterimis, vartojančiomis antrosios kartos SKT, savo sudėtyje turinčiomis EE 0,03 mg/LNG 0,15 mg. Vertindami lytinių hormonų pasiskirtsymą pagal standartizuotas normas, astsižvelgiant į SKT tipus, gavome, kad III vizito metu EE/DRSP grupėje reikšmingai dažniau nustatyta LHSB koncentracija, viršijanti normą, lyginant su EE/LNG grupe. T koncentracija ir LAI, atsižvelgiant į normas, reikšmingai nesiskyrė tarp SKT grupių I ir III vizitų metu.

Antrosios kartos SKT, savo sudėtyje turinčių LNG, vartotojų grupėje nustatyta mažesnė LHSB koncentracija, kadangi LNG didelis androgeninis aktyvumas neutralizuoja EE poveikį, priešingai nei ketvirtosios kartos SKT su DRPS, pasižyminčiu antiandrogeninėmis savybėmis [126, 127].

III vizito metu EE/LNG grupėje LAI buvo reikšmingai didesnis palyginus su EE/DRSP grupe. Šiuos radinius paaiškina SKT esančio progestino besiskiriančios formuluotės.

5.2. Sudėtinių kontraceptinių tablečių vartojimo sąsajos su kiaušidžių ir skydliaukės tūrio pokyčiais

5.2.1. Sudėtinių kontraceptinių tablečių vartojimo sąsajos su kiaušidžių tūrio pokyčiais

T ir androstenedionas yra pagrindiniai kiaušidžių sekretuojami androgenai, kai tuo tarpu DHEAS yra antikščių gamybos produktas [92]. SKT vartojimas mažina šių androgenų sintezę [126], sukeldamas kiaušidžių tūrio pokyčius [256]. Bentzen su bendraautoriais, atlikęs didėlės imties (n=532) skerspjūvio tyrimą nustatė, kad SKT vartojimas sumažina kiaušidžių tūrį 42,2 proc. (95 proc. PI 37,8-46,3 proc.) lyginant su nehormonines kontracepcijos priemones vartojančiomis moterimis [38].

Atlikę perspektyinį kohortinį tyrimą nustatėme, kad ilgalaikis SKT vartojimas reikšmingai sumažina kiaušidžių tūrį. Ultragarsinis kiaušidžių tyrimas parodė, kad tarp moterų, vartojančių SKT, reikšmingai sumažėjo abiejų kiaušidžių tūrių vidurkių pokytis I–III vizitų metu.

5.2.1.1. Kiaušidžių tūrio skirtumai tarp moterų, vartojančių antrosios ir ketvirtosios kartos sudėtines kontraceptines tabletes

Randomizuoto tyrimo rezultatai neparodė kiaušidžių tūrio pokyčio skirtumų tarp moterų, vartojančių SKT su EE 0,03 mg/LNG 0,15 mg ir EE 0,03 mg/DRSP 3 mg. Dešiniosios ir kairiosios kiaušidžių tūrio vidurkiai I ir III

vizitų metu, bei vidurkių pokytis I–III vizitų metu buvo reikšmingi lyginant moteris, vartojančias SKT su DRSP ir moteris, vartojančias SKT su LNG.

5.2.2. Sudėtinių kontraceptinių tablečių vartojimo sąsajos su skydliaukės tūrio pokyčiais

Mokslinėje literatūroje publikuojamų tyrimų, vertinančių SKT poveikį skydliaukės funkcijai, labai trūksta [250]. Autoriai ieško sąsajų su kraujo rodikliais ir skydliaukės funkcijos pokyčiais tarp moterų, vartojančių SKT [109]. Sanger su bendraautoriais ištyrė 59 moteris ir nustatė, kad SKT su DNG vartojimas 30–40 proc. padidina TT3 bei TT4 koncentraciją, tačiau neturi įtakos FT4 koncentracijos pokyčiams. Taip pat nustatytas reikšmingas T ir LT koncentracijos sumažėjimas, o LHSB – padidėjimas [387].

Senai yra žinomos nėštumų ir gimdymų skaičiaus sąsajos su skydliaukės tūrio pokyčiais [147]. Dėl nėščiosios moters organizme vykstančių ženklių lytinių hormonų koncentracijos pokyčių lemiamas skydliaukės tūrio padidėjimas [243]. Duomenų apie SKT ilgalaikio vartojimo sukeliamą įtaką skydliaukės tūrio pokyčiams iš tiesų mažai [383, 457].

Atlikome tyrimą, vertindami SKT sąsajas su skydliaukės tūrio ultragarsiniais pokyčiais 6 mėnesių laikotarpyje. Remdamiesi atlikto tyrimo duomenimis, galime daryti išvadas, kad SKT vartojimas reikšmingai sumažina skydliaukės tūrį. Nustatya, kad SKT vartojančių moterų grupėje skydliaukės tūrio vidurkis III vizito metu buvo reikšmingai mažesnis palyginus su I vizitu ir skydliaukės tūrio vidurkio pokytis I–III vizitų metu taip pat buvo reikšmingai mažėjantis.

Analizuojant atskirai SKT grupėse, nustatyta, kad skydliaukės tūris III vizito metu buvo reikšmingai sumažėjęs ir SKT su EE 0,03 mg/DRSP 3 mg, ir SKT su EE 0,03 mg/LNG 0,15 mg grupėse, lyginant su tyrimo pradžia.

Nenustatėme reikšmingų skydliaukės tūrio pokyčio skirtumų lygindami antrosios kartos ir ketvirtosios kartos SKT vartotojas.

5.3. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis moterų nuotaikai ir seksualinio gyvenimo kokybei

5.3.1. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis moterų nuotaikai ir gyvenimo kokybei

SKT yra plačiai vartojamos visame Pasaulyje ir didžioji dalis SKT vartojančių moterų nurodo puikią savijautą, galėdamos mėgautis pilnaverčiu lytiniu gyvenimu [43]. Be teigiamo efekto, SKT gali sukelti ir nepageidaujamus pašalinius reiškinius [228]. Apie 30 proc. SKT vartojančių moterų

nutraukia hormoninių preparatų vartojimą dėl atsiradusių nuotaikos pokyčių ir padidėjusio dirglumo [386]. Atlikto perspektyvinio kohortinio tyrimo metu moterys buvo prašomos užpildyti kontracepcijos priemonės priimtinumo klausimyną 2 kartus, t. y. praėjus 3 mėnesiams ir 6 mėnesiams nuo tyrimo pradžios. Vertinant kontracepcijos priemonės priimtinumo klausimyną, tyrimo metu reikšmingai keitėsi tik moterų nuomonė apie menstruacinio kraujavimo pobūdį. III vizito metu moterys nurodė sumažėjusį menstauacinį kraujavimą palyginus su II vizitu ir dėl to pageidavo tęsti SKT vartojimą. Nacionalinėje medicinos bibliotekoje ir biomedicininių-farmakologinių tyrimų duomenų bazėje publikuotų tyrimų apžvalgose teigiama, kad SKT efektyviai sumažina menstruacinį kraujavimą ir yra rekomenduojamos kaip vienas iš pagrindinių gausaus menstruacinio kraujavimo gydymo priemonių [44].

Nustatyta, kad 32–34 proc. moterų nutraukia SKT vartojimą arba pakeičia SKT į kitus preparatus pirmųjų 6 mėnesių laikotarpyje dėl atsiradusių nuotaikos pokyčių [379]. Mūsų tyrimo metu pagrindinės priežastys, privertusios nutraukti SKT vartojimą, buvo padidėjęs nerimas, nuotaikos pokyčiai, nemiga ir galvos skausmai. Kelios moterys pasitraukė iš tyrimo dėl padidėjusio kūno svorio, tačiau mes nenustatėme reikšmingų KMI ir L/K skirtumų tarp moterų, vartojančių SKT ir moterų, vartojančių nehormoninės kontracepcijos priemones. 2011 m. Goretzlehner ir bendraautorių publikuoto tyrimo duomenys nenustatė SKT neigiamo poveikio KMI ir paneigė visuomenėje sklandančius mitus apie SKT sukeliamą svorio prieaugį [154].

Tyrimų rezultatai, vertinantys SKT poveikį moters nuotaikos pokyčiams, yra kontraversiški: stebimas nuotaikos ir emocinės būklės pagerėjimas, pablogėjimas arba nerandama jokio poveikio [327].

2011 m. Caruso ir bendraautorių atliktas randomizuotas tyrimas parodė SKT su EE 0,02 mg/ DRSP 3 mg teigiamą poveikį moters gyvenimo kokybei. 18–37 m. amžiaus moterys (n=115) buvo paprašytos užpildyti gyvenimo kokybės klausimyno (angl. *Quality of life questionnaire, QoL*) trumpąją versiją (*angl. Short Form-36, SF-36*) bei trumpąjį asmeninės patirties klausimyną (angl. *Short Personal Experience Questionnaire, SPEQ*) prieš paskiriant SKT ir praėjus 6 mėnesiams. Nustatyta, jog gyvenimo kokybės klausimyno ir trumpojo asmeninės patirties klausimyno balai reikšmingai pagerėjo tyrimo pabaigoje, palyginus su tyrimo pradžia [64]. 2013 m. Nyberg su bendraautoriais publikavo tyrimo rezultatus, skelbiančius, kad trečiosios kartos SKT su EE0,035 mg/NRGM 0,25 mg vartojimas reikšmingai sumažina negatyvių minčių dažnį ir pagerina gyvenimo kokybę [325].

Atliktame kohortiniame tyrime moterų nuotaiką ir gyvenimo kokybę vertinome naudodami PSO (5) geros savijautos rodiklio klausimyną bei HADS. Mūsų perspektyvinio kohortinio tyrimo duomenys sutapo su Caruso atliktu randomizuotu tyrimu bei Nyberg tyrimu. Nustatėme, kad SKT tei-

giamai veikia moterų savijautą ir sumažina nerimą bei depresiją. 2013 m. publikuotas didelės apimties tyrimas (n=6654), vykdytas Jungtinėse Amerikos Valstijose, taip pat parodė SKT naudą gydant depresijos sukeliamus simptomus bei savižudybių skaičių 25–34 m. amžiaus moterų grupėje.

Atlikus kiekybinių dydžių analizę negavome PSO (5) bendro balo vidurkių reikšmingų skirtumų, palyginant SKT vartojančias moteris su BKP/NŠPM vartojančiomis moterimis. SKT vartojimas reikšmingai sumažino HADS nerimo bei depresijos poskalių balų vidurkius. III vizito metu, t. y. tyrimo pabaigoje, tarp SKT vartojančių moterų HADS nerimo bei HADS depresijos poskalių balų vidurkiai buvo reikšmingai mažesni palyginus su BKP/NŠPM vartojančiomis moterimis. HADS nerimo bei depresijos poskalių balų vidurkių pokyčiai tyrimo metu buvo reikšmingai teigiami tarp hormoninių kontracepcijos priemonių vartotojų palyginus su nehormonines kontracepcijos priemones vartojančiomis moterimis. HADS bendro balo vidurkis reikšmingai pakito lyginant tiriamąja ir kontrolinę grupes I–II bei I–III vizitų metu: tiriamojoje grupėje moterų savijauta reikšmingai pagerėjo, palyginus su kontrolinės grupės moterų savijauta, kadangi sumažėjo tiriamosios grupės HADS bendras balas, o kontrolinės – padidėjo.

2007 m. Jarva ir Oinonen publikuodami tyrimo rezultatus paneigė SKT teigiamą poveikį moters nuotaikai ir gerai savijautai. Nustatytas reikšmingas gyvenimo kokybės paplogėjimas trečiosios kartos SKT vartojančių moterų grupėje [212]. 2015 m. Čekijoje atliktas tyrimas nenustatė SKT reikšmingo poveikio moters gyvenimo kokybei, nors ir buvo stebėtos moterų savijautos pagerėjimo tendencijos. Šio tyrimo išvados turi mažą mokslinę vertę dėl mažos tiriamųjų imties (n=30) bei skerspjūvio dizaino [337]. 2013 m. Australų publikuotas tyrimas nerado sąsajų tarp SKT vartojimo ir nuotaikos pokyčių bei depresijos atsiradimo rizikos [110].

5.3.1.1. Moterų nuotaikos ir gyvenimo kokybės skirtumai tarp antrosios ir ketvirtosios kartos sudėtinių kontraceptinių tablečių vartotojų

Yra žinoma, kad moterų organizme padidėjusi androgenų koncentracija sukelia nuotaikos sutrikimus [82]. Padidinta LT, bioaktyvaus T forma, koncentracija stebima moterims, besiskundžiančioms stipriai išreikštu priešmenstruaciniu sindromu [82] bei sergančioms depresija [19]. Siekiant sumažinti nepageidaujamų pašalinių reiškinių atsiradimo dažnį, SKT buvo tobulinamos daugelį metų [353]. Tyrimai rodo, kad nuotaikos pokyčius veikia progestinas ir EE dozė, esantys SKT sudėtyje [404]. Nustatyta, kad naujosios kartos SKT su antiandrogeniniu progestinu, DRSP ar DSG, pasižymi teigiamu poveikiu moters nuotaikai, palyginus su antrosios kartos SKT, savo sudėtyje turin-

čiomis androgeniškai veikiantį progestiną – LNG [353]. Atsitiktinės atrankos būdu skirdami moterims SKT su LNG ir DRSP, siekėme įvertinti ar senosios kartos SKT poveikis moters nuotaikai ir gyvenimo kokybei skiriasi palyginus su naujosios kartos SKT.

Literatūroje gausu publikuotų tyrimų, teigiančių, kad antrosios kartos SKT su LNG blogina moters gerą savijautą, padidindamos negatyvių minčių dažnį [178, 205, 209]. 2013 m. M. Gingnell ir bendraautorių atliktas dvigubai aklas randomizuotas placebo kontroliuojamas tyrimas patvirtino SKT su LNG neigiamą poveikį moters nuotaikai ir gyvenimo kokybei [143].

Mūsų atliktas tyrimas prieštarauja literatūroje publikuojamiems duomenims, kadangi antrosios kartos SKT vartojimas reikšmingai pagerino moterų nuotaiką ir gyvenimo kokybę, didindamos PSO (5) bendro balo vidurkį ir mažindamos HADS nerimo ir depresijos balus.

Tyrimo metu PSO (5) bendro balo vidurkis reikšmingai pagerėjo abiejose SKT grupėse: nustatytas PSO (5) bendro balo vidurkio didėjimas tiek EE/DRSP, tiek EE/LNG grupėse. Tačiau lyginant SKT grupes tarpusavyje, nustyta, kad PSO (5) bendro balo vidurkis reikšmingai didesnis buvo tarp moterų, vartojančių antrosios kartos SKT palyginus su moterimis, vartojančiomis ketvirtosios kartos SKT. II–III vizitų metu PSO (5) bendro balo vidurkis reikšmingai pakito palyginant moteris, vartojančias SKT su DRSP ir moteris, vartojančias SKT su LNG. Nustatytas PSO (5) bendro balo vidurkio padidėjimas EE/LNG grupėje palyginus su EE/DRSP grupe.

HADS nerimo ir depresijos balo vidurkis reikšmingai nekito palyginus EE/DRSP ir EE/LNG grupes, tačiau HADS bendro balo vidurkis reikšmingai pakito palyginus EE/DRSP ir EE/LNG grupes II–III vizitų metu. Nustatyta, kad EE/LNG grupėje moterų savijauta reikšmingai pagerėjo, palyginus su kontrolinės grupės moterų savijauta, kadangi HADS bendras balas EE/LNG grupėje sumažėjo, o EE/DRSP – padidėjo.

Reikalingi didelės imties placebo kontroliuojami randomizuoti tyrimai, norint patvirtini ar paneigti šiuos kontraversiškus duomenis, gautus mūsų atlikto kohortinio tyrimo metu.

5.3.2. Sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikis moterų seksualinei funkcijai

SKT yra viena iš šiuolaikinių kontracepcijos priemonių, padedančių moterims išvengti nepageidaujamo nėštumo baimės ir dėl to mėgautis seksualiniu gyvenimu [149]. Seksualinis gvenimas yra svarbi žmogaus gyvenimo dalis ir neatsiejama nuo geros savijautos [465]. PSO seksualinę sveikatą apibrėžia kaip psichinę, emocinę, protinę ir socialinę gerovę bei seksualinių troškimų buvimą, kuriuos neigiamai veikia liga ar negalia [139]. Moters

seksualinės sveikatos samprata vis dar išlieka dideliu iššūkiu mokslinėje visuomenėje [115]. Manoma, kad lytiniam potraukiam turi įtakos įvairūs veiksniai, įskaitant kultūrinius, psichologinius, socialinius bei kontracepcijos priemonių vartojimas [335].

Literatūroje galima rasti duomenų apie SKT vartojimo sąsajas su seksualinės funkcijos sutrikimais [45], tačiau veikimo mechanizmas išlieka neaiškus [481]. Dalis SKT vartojančių moterų nurodo lytinio potraukio sustiprėjimą, kitos – skundžiasi lytinio potraukio sumažėjimu, yra moterų, kurios nepastebi lytinio potraukio pokyčių [236]. Remiantis sistematine tyrimų, atliktų nuo 1978 m. iki 2011 m. (n=13673), analize, SKT vartojimas turi įtakos moters seksualinei funkcijai, ypatingai išskiriamas dėmesys lytiniam potraukiui ir susijaudinimui. 22 proc. SKT vartototojų (n=1826) nurodė padidėjusį lytinį susijaudinimą, 15 proc. (n=1238) moterų skundėsi sumažėjusiu lytiniu susijaudinimu ir 63 proc. (n=5358) moterų nepastėbėjo lytinio potraukio ir susijaudinimo pokyčių [342].

2015 m. Stambule atliktas perspektyvinis tyrimas (n=215) atskleidė SKT teigiamą poveikį moters seksualinei funkcijai. Moterys, vartojančios SKT su EE/DRSP, EE/LNG ir EE/GSD, nurodė geresnę seksualinę funkciją, lyginant su moterimis, vartojančiomis nehormonines kontracepcijos priemones – nustatytas bendro FSFI balo vidurkio padidėjimas praėjus 6 mėnesiams nuo tyrimo pradžios [336]. 2013 m. Caruso ir bendraautorių tyrimo rezultatai patvirtino faktą, kad SKT vartojimas padidina moterų lytinį potraukį ir pagerina seksualinę funkciją [65]. Mūsų atliktas tyrimas prisideda prie mokslinės literatūros duomenų apie SKT teigiamą poveikį moterų seksualinei funkcijai. Pagrindinis lytinės funkcijos vertinimo instrumentas buvo FSFI klausimynas. Tyrimo dalyvės taip pat buvo prašytos užildyti DAS klausimyną, siekiant įvertinti lytinių partnerių tarpusavio sutarimą. Žinoma, jog geras lytinių partnerių suderinamumas teigiamai veikia gyvenimo kokybę ir seksualinę funkciją [258].

Perspektyvus kontroliuojamas kohortinis tyrimas parodė, kad SKT vartojimas reikšmingai padidina FSFI pasitenkinimo balo vidurkį palyginus su moterimis, vartojančiomis nehormonines kontracepcijos priemones. Graham ir bendraautorių atliktas randomizuotas placebo kontroliuojamas tyrimas įrodė neabejotiną SKT neigiamą poveikį moters seksualinei funkcijai [157], tačiau trumpas stebėjimo laikotarpis, t. y. 3 mėnesiai, kelia diskusijas dėl tyrimo išvadų ir skatina atlikti ilgesnės trukmės kontroliuojamus perspektyvinius tyrimus, kurių rezultatai patikimai atsakytų apie SKT sukeliamą poveikį moters seksualinei funkcijai.

Analizuojant DAS pokyčius nustatyta, kad SKT vartojimas teigiamai įtakojo poros tarpusavio suderinamumą. DAS tarpusavio nuomonių sutarimo su lytiniu partneriu balo vidurkis III vizito metu buvo reikšmingai didesnis

tarp SKT vartojančių moterų palyginus su BKP/NŠPM vartotojomis. SKT vartojančių moterų grupėje padidėjo DAS bendro balo vidurkis, kai tuo tarpu nehormoninių kontracepcijos priemonių vartotojos nenurodė DAS pokyčių. Mūsų atlikto tyrimo metu gautą SKT teigiamą poveikį poros tarpusavio suderinamumui sunku lyginti su kitais moksliniais darbais, kadangi didžioji dalis tyrimų vertina atskirai moterų arba vyrų seksualinę funkciją, nebanalizuodami partnerių tarpusavio sutarimo įtakos seksualinės funkcijos pokyčiams [198]. Literatūroje galima rasti ir tokių duomenų, teigiančių, jog moterys, turinčios nepastovų lytinį partnerį, patiria 2 kartus didesnį lytinį potraukį palyginus su moterimis, turinčiomis pastovų lytinį partnerį [279]. Vienas iš įtraukimo kriterijų mūsų tyrimo metu buvo pastovaus lytinio partnerio turėjimas, todėl negalime pateikti lyginamųjų duomenų kaip SKT vartojimas veikia moterų, neturinčių pastovaus lytinio partnerio, seksualinę funkciją.

Nepaisant mūsų tyrimo duomenų, jog SKT gerina seksualinę funkciją, kontroversiški rezultatai gauti analizuojant skausmą, patiriamą lytinių santykių metu. Tyrimo dalyvės, vartojančios SKT, nurodė didesnį skausmą lytinio akto metu praėjus, 6 mėnesiams nuo tyrimo pradžios, palyginus su moterimis, vartojančiomis BKP/NŠPM. Literatūroje rašoma, kad skausmą lytinių santykių metu gali sukelti lėtinės neinfekcinės ligos, tokios kaip endometriozė [308], tačiau tyrimo dalyvės anketinėje apklausoje buvo prašomos atžymėti esamas ligas ir nei viena moteris nepaminėjo, jog serga endometrioze. Taigi, padidėjęs skausmas lytinių santykiu metu atliktame kohortiniame tyrime gali būti aiškinamas vieninteliu mechanizmu, kuris yra susijęs su makšties sausumu, atsiradusiu dėl lytinių hormonų pokyčių SKT vartojančių moterų organizme [382]. SKT sumažina cirkuliuojančių androgenų koncentraciją tiesiogiai slopindamos androgenų produkciją kiaušidėse ir padidindamos kepenyse sintezuojamo LHSB koncentraciją, kuris yra pagrindinis baltymas, surišantis kraujyje cirkuliuojančius androgenus [477].To pasekoje sumažėja laisvojo ir biologiškai aktyvaus T koncentraciją [464, 438], kuris būtinas reguliuoti kraujo pritekėjimą į lytinius organus ir užtikrinti genitalijų struktūrinį-funkcinį vientisumą [257, 373]. 2014 m. Battaglia su bendraautoriais atliko tyrimą, kurio metu vertino moterų (n=40), vartojančių SKT, klitorio arterijų kraujotaką, naudodami ultragarsinę domplerometriją. Nustatyta, kad moterys, vartojančios SKT 6 mėnesius, tyrimo pabaigoje nurodė retesnius lytinius santykius, rečiau patiriamą orgazmą ir didesnį skausmą lytinių santykių metu palyginus su tyrimo pradžia. SKT vartotojų grupėje nustatytas sumažėjusi T ir estradiolo koncentracija, padidėjusi LHSB koncentracija, išmatuota sulėtėjusi kraujotaka klitorio užpakalinėje arterijoje bei sumažėjęs pulsacijos indeksas [31]. 2011 m. Lee su bendraautoriais atliko tyrimą, kurio metu vertino klitorio temperatūros, vibracijos ir skausmo po-

kyčius tarp SKT vartojų. Tyrimo autoriams nepavyko patvirtinti SKT vartojimo sąsajų su dispareunija ir makšties prieangio skausmu lytinių santykių metu, kadangi duomenys nepasiekė statistinio reikšmingumo lygmens [263].

5.3.2.1. Moterų seksualinės funkcijos skirtumai tarp antrosios ir ketvirtosios kartos sudėtinių kontraceptinių tablečių vartotojų

Atlikus perspektyinį kontroliuojamą kohortinį tyrimą, nustatytas teigiamas SKT poveikis moters seksualinei funkcijai, tačiau buvo įdomu sužinoti ar senosios ir naujosios kartos SKT, savo sudėtyje turinčios skirtingą progestiną, vienodai veikia moterų seksualinę funkciją. Taigi, seksualinė funkcija vertinta tyrimo dalyves atsitiktinės atrankos būdu suskirstant į SKT grupes.

Vertinant seksualinės funkcijos pokyčius ir metodologiškai lyginant SKT grupes tarpusavyje, padarytos išvados, kad antrosios kartos SKT su EE 0,03 mg/ LNG 0,15 mg reikšmingai padidino FSFI potraukį, lubrikaciją, orgazmą, pasitenkinimą ir bendrą balą palyginus su moterimis, vartojančiomis SKT su EE 0,03 mg/ DRSP 3 mg. Tyrimo išvados patvirtino mokslinėje literatūroje keliamas hipotezes, kad SKT su antiandrogeniniu progestinu labiau blogina moterų lytinę funkciją, negu SKT su androgeniniu veikimu pasižyminčiu progestinu. 2013 m. Davis SR ir bendraautorių atliktas multicentrinis randomizuotas dvigubai aklas tyrimas (n=213) nustatė, kad senosios kartos SKT su LNG pagerina moterų lytinę funkciją. Moterims, vartojančioms 6 mėnesius SKT su LNG, tyrimo pabaigoje nustatytas FSFI potraukio, susijaudinimo, lubrikacijos, orgazmo, pasitenkinimo, skausmo ir bendro balo ženklus pagerėjimas palyginus su tyrimo pradžia [84]. Negalima vienareikšmiai teigti, kad SKT su androgeniniu komponentu pagerina moterų seksualinę funkciją, kadangi seksualinės funkcijos pokyčiai priklauso nuo progestino dozės. Šį faktą patvirtino Strufaldi su bendraautoriais 2010 m. atlikę randomizuotą tyrimą, kurio metu vertino dviejų skirtingų EE dozių SKT poveikį moters seksualinei funkcijai: EE 0,03 mg/LNG 0,15 mg ir EE 0,02 mg/LNG 0,01 mg. Tyrimas vykdytas 6 mėnesius, moterų seksualinė funkcija vertinta naudojant FSFI klausimyną. Moterys, vartojančios SKT su mažesne hormonų doze, nurodė seksualinės funkcijos pagerėjimą ir potraukio padidėjimą, kai tuo tarpu moterų, vartojančių SKT su didesne hormonų doze, seksualinė funkcija nepakito [423].

Analizuojant atskirai grupėse, nustatyta, kad antrosios kartos SKT su LNG teigiamai įtakojo moterų seksualinę funkciją, reikšmingai pagerindamos potraukį, lubrikaciją, orgazmą ir pasitenkinimą palyginus II vizitą su III vizitu. Tuo tarpu ketvirtosios kartos SKT su DRSP reikšmingai sumažino FSFI potraukio ir lubrikacijos balo vidurkį, palyginus II vizitą su III vizitu. Mūsų tyrimo duomenys sutampa su Battaglia ir bedraautorių atlikto tyrimo

rezultatais, kurie parodė SKT su EE 0,03 mg/DRSP 3 mg neigiamą poveikį moters lytinei funkcijai. SKT su DRSP vartojimas 3 mėnesius padidino skausmo riziką lytinių santykių metu, mažino lytinių santykių ir patiriamo orgazmo dažnumą [30].

Analizuojant DAS klausimyną, nustatytas teigiamas hormoninės kontracepcijos poveikis partnerių tarpusavio suderinamumui ir antrosios kartos, ir ketvirtosios kartos SKT vartotojų grupėse. SKT su EE/DRSP padidino DAS tarpusavio nuomonių sutarimo balo vidurkį I–II bei I–III vizitų metu ir DAS bendro balo vidurkį I–II bei I–III vizitų metu. SKT su EE/LNG taip pat reikšmingai padidino DAS tarpusavio nuomonių sutarimo balo vidurkį II–III vizitų metu, tarpusavio ryšio balo vidurkį II–III vizitų metu ir bendro balo vidurkį II–III vizitų metu. Lyginant SKT su LNG ir SKT su DRSP, reikšmingų skirtumų nenustatyta.

Oranratanaphan su bendraautoriais 2006 m. atliko dvigubai aklą kontūroliuojamą randomizuotą tyrimą, siekdami įrodyti, kad SKT su EE 0,03 mg/ DRSP 3 mg vartojimas neigiamai veikia moterų seksualinę funkciją, tačiau tyrimo duomenys buvo kontraversiški. EE/DRPS turėjo teigiamą poveikį lytiniam potraukiui, susijaudinimui ir pasitenkinimui [335]. 2008 m. Lenkijoje atlikto tyrimo duomenys taip pat paneigė faktą, kad SKT su DRPS neigiamai veikia moteryseksualinę funkciją. Atlikę atvejo ir kontrolės tyrimą ir apklausę 65 moteris, vartojančias SKT su EE 0,03 mg/ DRSP 3 mg, mokslininkai padarė išvadas, kad SKT pagerina moterų seksualinę funkciją, ypatingai padidindamos lytinį susijaudinimą [406].

2015 m. Irane Shahnazi ir bendraautorių atliktas ramdomizuotas dviguvai aklas placebo kontroliuojamas tyrimas (n=82) lygino antrosios ir trečiosios kartos SKT poveikį moterų seksualinei funkcijai naudodami FSFI klausimyną. Tyrimo metu gauti duomenys, jog trečiosios kartos SKT reikšmingai pagerino moterų seksualinę funkciją palyginus su antrosios kartos SKT [20]. Šios išvados prieštarauja mūsų tyrimo išvadoms, kurios teigia, kad senosios kartos SKT reikšmingai padidina FSFI potraukį, lubrikaciją, orgazmą, pasitenkinimą ir bendrą balą palyginus su naujosios kartos SKT. Kita vertus, Shahnazi M ir bendraautorių gautus rezultatus sunku lyginti su mūsų tyrimo duomenimis, kadangi Irane atlikto tyrimo metu buvo lyginama antrosios ir trečiosios kartos SKT, kai tuo tarpu mes lyginome antrosios ir ketvirtosios kartos SKT poveikį moters seksualinei funkcijai. 2016 m. perspektyvinio tyrimo metu buvo lyginama 3 skirtingų rūšių SKT poveikis moters seksualinei fukcijai su nehormoninėmis kontracepcijos priemonėmis. Nustatyta, kad SKT su EE 0,02 mg/GSD 0,75 mg, SKT su EE 0,035 mg/ CPA 2,00 mg ir SKT su EE 0,03 mg/DRSP 3 mg poveikis moters seksualinei funkcijai nesiskyrė nuo nehormoninių kontracepcijos priemonių [115].

Atliktas tyrimas parodė, kad antrosios kartos SKT su LNG reikšmingai pagerina moterų seksualinę funkciją, palyginus su ketvirtosios kartos SKT, savo sudėtyje turinčiomis DRSP, neįtakodamos poros tarpusavio sutarimo.

5.4. Hirsutizmo, androgenų koncentracijos, androgenų receptoriaus geno polimorfizmo sąsajos su seksualinės funkcijos pokyčiais tarp moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes

5.4.1. Kūno plaukuotumo įtaka seksualinei funkcijai tarp sudėtinių kontraceptinių tablečių vartotojų

Literatūroje plačiai rašoma apie kūno plaukuotumo įtaką moters seksualinei funkcijai [113]. Remiantis sistematine tyrimų apžvalga teigiama, kad SKT ilgalaikis vartojimas sumažina kūno plaukuotumą, dėl to efektyviai pagerina moterų gyvenimo kokybę ir teigiamai veikia moterų seksualinę funkciją [298]. SKT esantis estrogeninas padidina LHSB sintezę kepenyse ir sumažina cirkuliuojančių androgenų koncentraciją, o progestinas sumažina kiaušidžių androgenų sintezę, slopindamas GnRh koncentraciją [32]. SKT taip pat sumažina antinkščių androgenų produkciją ir blokuoja androgenų jungimąsi prie receptorių [287].

Mūsų atlikto kohortinio tyrimo metu patvirtintas SKT teigiamas poveikis hirsutizmui. Gydytojas–tyrėjas ir pačios tyrimo dalyvės reikšmingai mažesniais balais vertino kūno plaukuotumą tyrimo pabaigoje, palyginus su tyrimo pradžia. Nors ir SKT vartojimas sumažino kūno plaukuotumą, tačiau kohortinio tyrimo metu nebuvo nustatyta reikšmingų sąsajų tarp moters seksualinės funkcijos pokyčių ir kūno plaukuotumo. 2013 m. Morotti ir bendraautorių atliktas tyrimas taip pat parodė, kad kūno plaukuotumas neturi įtakos moterų gyvenimo kokybei bei seksualinei funkcijai [312]. Kiti autorių atliktų mokslinių darbų rezultatai rodo, kad hirsutizmas sukelia psichologinį distresą ir neigiamai veikia moterų seksualinę funkciją [211].

Mokslinėse diskusijose analizuojama naujosios ir senosios kartos SKT įtaka kūno plaukuotumui [43]. Manoma, kad senosios ir naujosios kartos SKT poveikis hirsutizmui įvairiopas dėl SKT sudėtyje esančių skirtingų progestinų [222]. Literatūroje rašoma, kad SKT au antiandrogeniniu komponentu efektyviai mažina androgenizacijos simptomus, tokius kaip akne ir hirsutizmas [391]. Remiantis atlikto tyrimo rezultatais, negalime teigti, kad SKT su antiandrogeniniu komponentu reikšmingai efektyviau sumažina kūno plaukuotumą, palyginus su SKT, pasižyminčiomis androgeniniu veikimu. Nenustatyta ir seksualinės funkcijos skirtumų, tarp SKT su DRSP ir SKT su LNG.

5.4.2. Androgenų koncentracijos sąsajos su seksualinės funkcijos pokyčiais tarp moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes

Žinomos T sąsajos su moterų seksualine funkcija [400]. Postmenopauzės metu skiriant T terapiją moterims, stebimas reikšmingas seksualinės funkcijos pagerėjimas [402]. 2002 m. buvo pasiūlytas terminas *„moterų androgenų nepakankamumo sindromas“*, apibrėžiantis sumažėjusios androgenų koncentracijos moters organizme, sukeliamą nuovargį, depresines mintis ir pablogėjusią seksualinę funkciją [47]. Everhov ir bendraautorių 2016 m. pasklebti pilotinio tyrimo rezultatai neparodė reikšmingų moterų seksualinės funkcijos pokyčių sąsajų su sumažėjusia androgenų koncentracija [122]. Trūksta duomenų įrodančių, kad T, LT ir DHEAS koncentracijos pokyčiai moters organizme turi įtakos seksualinei funkcijai [88].

Norėdami įvertinti lytinių hormonų poveikį moterų seksualinei funkcijai, analizavome FSFI pokyčio ir T pokyčio I–III vizitų metu sąsajas SKT grupėse. Nustatėme, kad EE 0,03 mg/LNG 0,15 mg vartojimas neigiamai veikia moterų lubrikaciją: didėjant T koncentracijai, blogėja moterų lubrikacija. Negavome reikšmingų lytinių hormonų pokyčių sąsajų su moterų seksualine funkcija tarp moterų, vartojančių SKT su EE 0,03 mg/DRSP 3 mg.

Sumažėjusi lubrikacija, didėjant T, galima dėl neigiamo androgenų poveikio į lytinių organų gleivinę [62].

5.4.3. Androgenų receptoriaus geno polimorfizmo sąsajos su seksualinės funkcijos pokyčiais tarp moterų, vartojančių sudėtines kontraceptines tabletes

Manoma, kad AR geno CAG sekos veikia pagumburio-hipofizės grįžtamojo ryšio mechanizmą. Stebimas sustiprėjęs androgenų receptorių jautrumas ir to pasekoje padidėjusi cirkuliuojanti androgenų koncentracija tarp moterų, turinčių ilgas AR geno CAG tripletų ilgas sekas. Akne ir hirsutizmu besiskundžiančioms moterims būdingos ilgos AR geno CAG pasikartojančios sekos [78, 388, 466].

Didžioji dalis AR geno polimorfzimą tiriančių darbų atlikta tarp moterų, sergančių PKS [97, 234, 397] ar krūties vėžiu [153]. Galima rasti nemažai tyrimų, vertinančių vyrų seksualinės funkcijos sąsajas su AR geno polimorfizmu [433], tačiau duomenų apie AR geno polimorfizmo įtaką moterų seksualinei funkcijai labai trūksta [112]. Publikuota nedaug tyrimų, vertinančių SKT ir AR geno polimorfizmo sąsajas su moterų seksualine funkcija [301].

Lietuvos moterų AR geno polimorfizmas nėra tirtas. Atlikto tyrimo metu nustatėme sveikų Lietuvos moterų AR geno polimorfizmą ir įvertinome SKT vartojimo sąsajas su AR geno CAG kopijų skaičiaus polimofizmu. Tiriamo-

joje ir kontrolinėje grupėse dominavo homozigotės trumpų-trumpų jungčių (SS) 51,6 proc. Mažiausiai nustatyta heterozigočių trumpų – ilgų jungčių (SL) moterų – 18,4 proc. Homozigočių ilgų–ilgų jungčių (LL) moterų rasta vidutiniškai – 30,0 proc. (n=57).

Kohortinis perspektyvinis tyrimas parodė, kad AR geno CAG tripletų trumpos jungtys (SS) pagerina potraukio tikimybę SKT vartojančių moterų grupėje, palyginus su nehormonines kontracepcijos priemones vartojančiomis moterimis. Tiriamojoje grupėje nustatytos reikšmingos FSFI potraukio pokyčio sąsajos su AR geno polimorfizmu. Homozigočių SS jungčių moterų FSFI potraukio pokytis II–III vizitų metu buvo reikšmingai didesnis palyginus su homozigočių LL moterų FSFI potraukio pokyčiu. 2012 m. Elaut E su bendraautoriais publikavo randomizuoto tyrimo (n=55), vykdyto 3 mėnesius, duomenis apie hormoninės kontracepcijos vartojimo sąsajas su AR geno CAG tripletų sekų pasikartojimu. Randomizavę moteris į 3 grupes, t. y. SKT su EE 0,02 mg/ DSG 0,15 mg vartotojas, progestininių tablečių su DSG 0,75 mg vartotojas ir makšties žiedo su EE 0,15 mg/etonogestreliu 0,12 mg vartotojas, prisidėjo prie mokslininkų išvadų, kad hormonines kontracepcijos priemones vartojančios AR geno trumpas CAG sekas turinčios moterys patiria didesnį lytinį potraukį [114].

Mūsų atlikto tyrimo metu gauti kontraversiški duomenys, vertinant skausmą, patiriamą lytinių santykių metu. Nustatyta, kad AR geno CAG tripletų SS jungtys padidina skausmą lytinių santykių metu, palyginus kontrolinę ir tiriamąją grupes. 2014 m. Goldstein AT ir bendraautorių pasklebti duomenys nesutampa su mūsų atlikto duomenimis. Autoriai, ištyrę 30 moterų, iš kurių kontrolinę grupę sudarė (n=17) BKP vartojančios moterys, o tiriamąją grupę sudarė (n=13) moterys, vartojančios SKT su DRSP, įvertino skausmo, patiriamo lytinių santykiu metu, sąsajas su AR geno CAG tripletų sekomis. Goldstein su bendraautoriais padarė išvadas, kad didesnį skausmą lytinių santykių metu patiria SKT vartojančios moterys, turinčios AR geno ilgų sekų CAG tripletus, palyginus su BKP vartojančiomis moterimis [150]. Pasatorojo tyrimo maža imtis nėra reprezentatyvi, kai tuo tarpu mūsų atlikto tyrimo metu buvo ištirta 190 moterų, iš kurių kontrolinę grupę sudarė 120 moterų, vartojančių BKP/NŠPM, o tiriamąją grupę – 70 moterų, vartojančių SKT. Didelė tyriamųjų imtis ir ilgalaikis tyrimo dalyvių seksualinės funkcijos vertinimas, naudojant validizuotus klausimynus, leidžiai formuoluoti patikimas išvadas apie SKT vartojimo sąsasajas su AR geno polimorfizmu.

5.4.3.1. Androgenų receptoriaus polimorfizmo sąsajų su moterų seksualine funkcija skirtumai tarp moterų, vartojančių antrosios ir ketvirtosios kartos sudėtines kontraceptines tabletes

Atlikus randomizuotą tyrimą, nustatytos reikšmingos AR geno CAG tripletų ir SKT tipo sąsajos. Nustatyta, kad moterims, turinčioms AR geno trumpas SS sekas, antrosios kartos SKT vartojimas pagerina lytinį pasitenkinimą ir lubrikaciją palyginus su ketvirtosios kartos SKT vartotojomis. Analizuodami mokslinę literatūrą, neradome publikacijų, vertinančių skirtingų SKT tipų sąsajas su AR geno polimorfizmu, todėl savo randomizuoto tyrimo metu gautų išvadų negalime analizuoti ir lyginti su kitų autorių atliktais darbais.

5.5. Sudėtinių kontraceptinių tablečių vartojimo sąsajos su žmogaus papilomos viruso plitimu

ŽPV yra plačiai paplitusi lytinių organų infekcija tarp reprodukcinio amžiaus moterų. ŽPV atsiradimas, progresavimas ir regresavimas priklauso nuo kofaktorių, įtakojančių lytinių organų gleivinės pokyčius ir imuninio atsako afinitetą [269]. Pirmieji ŽPV plitimo tyrimai, atlikti Lietuvoje parodė didelį jaunų moterų (18–35 metų) infekuotumą ŽPV (29,3 proc.) [50,173, 239]. Tačiau nebuvo atliekami išsamesni tyrimai, padedantys identifikuoti ŽPV genotipus bei nustatyti ŽPV plitimą sukeliančius rizikos veiksnius [239]. 2012 m. Lietuvoje atlikto perspektyvinio tyrimo (n=169) metu buvo vertinama 15–22 metų merginų rūkymo ir seksualinės elgsenos įtaka didelės rizikos ŽPV užsikrėtimui. Nustatytas didelis infekuotumas (23,1 proc.) aukštos onkogeninės rizikos ŽPV geno rūšimis ir padarytos išvados, jog ŽPV plitimas reikšmingai susijęs su lytinių partnerių skaičiumi, kontracepcijos metodu bei rūkymu [173].

Mūsų vykdytas tyrimas molekulinės hibridizacijos metodo pagalba ištyrė ŽPV plitimą ne tik gimdos kaklelyje, tačiau ir burnoje. Nustatyta, kad 18–40 amžiaus lietuvių moterų grupėje ŽPV infekuotumas burnoje sudarė 10,5 proc., gimdos kaklelyje – 43,6 proc. Burnoje dominavo žemos rizikos ŽPV geno rūšys, o gimdos kaklelyje – didelės onkogeninės rizikos ŽPV geno rūšys. Literatūroje rašoma, kad labiausiai paplitę didelės onkogeninės rizikos ŽPV geno rūšys yra 16, 18, 45, 58, 81 [314]. Mūsų tyrimo metu dažniausiai gimdos kaklelyje identifikuotos ŽPV geno rūšys buvo 16 (19,0 proc. moterų), 66 (10,3 proc. moterų) ir 59 (6,9 proc. moterų).

ŽPV infekcijos rizika prasideda su seksualiniu debiutu ir išlieka visą gyvenimą. Seksualinė elgsena turi įtakos infekcijos plitimui. Jaunų moterų imlumas lytiškai plintančioms infekcijoms aiškinamas gimdos kaklelio

nesubrendimu (cilindrinis epitelis ir transformacijos zona yra egzocervikse) ir nepakankama apsauginių gimdos kaklelio gleivių gamyba [173, 462]. Lytinių partnerių kaita susijusi su padidėjusia lytiškai plintančių infekcijų rizika [368], ką statistiškai patikimai patvirtina ir mūsų tyrimo duomenys. Teigiama, kad ≥2 pastovių lytinių partnerių turėjimas gyvenimo eigoje padidina ŽPV užsikrėtimo riziką 3,00 karto (95 proc. PI 1,21–7,45), o atsitiktinių lytinių partnerių turėjimas – 3,05 karto (95 proc. PI 1,26–7,37) [419]. Mūsų tyrimo duomenimis ŽPV plitimas reikšmingai priklausė nuo lytinių partnerių skaičiaus: didėjant lytinių partnerių skaičiui, didėjo ŽPV infekcijos plitimas burnoje ir gimdos kaklelyje.

Perspektyviniai tyrimai rodo, kad ilgalaikis SKT vartojimas ŽPV užsikrėtimo riziką padidina 1,35 karto (95 proc.; PI 1,13-1,63) [283] ir ši rizika didėja priklausomai nuo SKT vartojimo trukmės [284]. Epidemiologinės-biologinės sąsajos tarp lytinių hormonų bei ŽPV infekcijos atsiradimo yra aiškinamos sumažėjusia interferono γ, interleukino 12p70 bei audinių nekrozės faktoriaus α produkcija [224] ir to pasekoje pablogėjusiu žmogaus imuniniu atsaku [310]. Mūsų atliktas kohortinis perspektyvinis tyrimas parodė, kad SKT vartojimas 6 mėnesius taip pat reikšmingai padidina riziką užsikrėsti lytiškai plintančiomis infekcijomis. Remiantis pastarojo tyrimo duomenimis galime teigti, kad infekuotumas ŽPV dažniau nustatomas tarp moterų, vartojančių SKT, palyginus su moterimis, vartojančiomis BKP/ NŠPM. Tyrimo metu nenustatėme reikšmingumo tarp SKT vartojimo ir ŽPV infekcijos plitimo burnoje. 2011 m. Morganm M su bendraautoriais, atlikę didelės imties (n=1135) perspektyinį tyrimą, negaudami reikšmingų SKT vartojimo ir ŽPV užsikrėtimo sąsajų, paneigė plačiai publikuojamą nuomonę apie didelę SKT sukeliamą ŽPV užsikrėtimo riziką [392]. Schmeink su bendraautoriais, atlikę 12 mėn. trukmės didelės apimties (n=2065) perspektyinį tyrimą, taip pat negalėjo patvirtinti SKT sukeliamos padidintos rizikos ŽPV infekcijos atsiradimui palyginus su nehorminines kontracepcijos priemones vartojančiomis moterimis.

Tyrimų duomenys, vertinantys SKT sukeliamą ŽPV infekcijos užsikrėtimo ir persistavimo riziką, plačiai kinta priklausomai nuo amžiaus, seksualinės elgesenos, rasinių-kultūrinių skirtumų, socialinės-ekonominės padėties, tyrimo dizaino ir trukmės [307]. Analizuojama rūkymo, išsilavinimo, gimdymo skaičiaus įtaka ŽPV infekcijos atsiradimo rizikai tarp SKT vartotojų [463]. Mūsų atliktame tyrime tiriamoji ir kontrolinė grupės buvo homogeniškos amžiaus, socialinės-ekonominės padėties, rūkymo, išsilavinimo ir gimdymų skaičiaus atžvilgiu, todėl negalime prognozuoti apie šių veiksnių įtaką ŽPV plitimui tarp SKT vartojančių moterų,vartojančių SKT.

Literatūroje galima rasti ir tokių duomenų, jog prezervatyvų naudojimas neapsaugo nuo ŽPV plitimo. Šie radiniai aiškinami tuo, kad lytinius santykius

turinčios moterys nepastoviai vartoja BKP ir tai didina ŽPV infekcijos atsiradimo riziką. Savo tyrimo metu dalyvių neskirtstėme į BKP ir NŠPM grupes, todel negalime daryti išvadų kaip skiriasi ŽPV plitimas tarp moterų, vartojančių BPK ir NŠPM. Kita vertus, kohortinio tyrimo tikslas buvo įvertinti SKT sukeliamą ŽPV atsiradimo riziką palyginus su nehormonines kontracepcijos priemones vartojančiomis moterimis. Gautos reikšmingos SKT vartojimo sąsajos su LPI atsiradimu [194, 369].

Savo rezultatų apie ŽPV plitimą burnoje SKT vartojančių moterų grupėje negalime lyginti su kitų autorių publikuotais darbais, kadangi tokių tyrimų nepavyko rasti. Nors ir nenustatėme reikšmingų sąsasjų su SKT vartojimu ir ŽPV infekcijos atsiradimu bei persistavimui burnos gleivinėje, padarėmė išvadas, kad ŽPV yra plačiai paplitęs ne tik gimdos kaklelyje, tačiau ir burnoje.

5.6. Randomizuoto perspektyvinio kontroliuojamo tyrimo rezultatų aptarimas

Atlikę randomizuotą tyrimą nustatėme, kad SKT vartojimas reikšmingai pagerina moterų seksualinę funkciją, tačiau padidina skausmą lytinių santykių metu. Atsitiktinės atrankos būdu suskirstydami tyrimo dalyves į SKT grupes, norėjome išsiaiškinti ar seksualinės funkcijos pokyčiai reikšmingi, palyginus ketvirtosios kartos SKT su EE 0,03 mg/DRSP 3 mg ir antrosios kartos SKT su EE 0,03 mg/LNG 0,15 mg vartotojas. Randomizuotas 6 mėnesių trukmės tyrimas parodė, kad SKT su DRSP vartojimas reikšmingai pablogina moterų lytinę funkciją, palyginua su antrosios kartos SKT vartotojomis. Taigi, išsikėleme naujus uždavinius ir, siekdami patvirtinti ar atmesti hipotezę, kad ketvirtosios kartos SKT pablogina moterų seksualinę funkciją, atlikome 3 mėnesių trukmės randomizuotą tyrimą. Ilgesnės trukmės gerai kontroliuojamą perspektyinį tyrimą sudėtinga atlikti, kadangi sunku įkalbinti kontrolinės grupės moteris vartoti BKP ar NŠPM ilgiau nei 3 mėnesius.

Literatūroje teigiama, kad SKT vartojimas lemia T koncentracijos svyravimus ir to pasekoje sukelia seksualinės funkcijos, ypatingai lytinio sujaudimo ir potraukio [18], pokyčius moters organizme [489]. Naujosios kartos SKT su DRSP pasižymi antiandrogeninėmis savybėmis, sukeldamos ženklius androgenų koncentracijos pokyčius ir neigiamai įtakoja moterų seksualinę funkciją [87].

Atlikę 3 mėnesių randomizuotą perspektyinį tyrimą nustatėme, kad SKT su EE 0,03 mg/DRPS 3 mg vartojimas reikšmingai pablogina moterų seksualinę funkciją. Lyginant FSFI balo vidurkių pokyčius I–II vizitų metu nustatyta, kad tarp SKT vartojančių moterų reikšmingai sumažėjo FSFI bendras balas, potraukis bei susijaudinimas palyginus su BKP/NŠPM grupe.

FSFI lubrikacijos, orgazmo, pasitenkinimo ir skausmo balų pokyčių I-II vizitų metu reikšmingų skirtumų tarp nehormoninių ir hormoninių kontracepcijos priemonių vartotojų nebuvo nustatyta.

Padarėmė išvadas, kad SKT į kurių sudėtį įeina EE 0,03 mg/DRSP 3 mg vartojimas reikšmingai padidina seksualinės funkcijos sutrikimo tikimybę 2,9 karto palyginus su nehormonines kontracepcijos priemones vartojančiomis moterimis. SKT su DRSP vartojimas reikšmingai padidino blogesnio FSFI potraukio, susijaudinimo ir bendro balo tikimybę.

Analizuojant atskirai grupėse, gavome rezultatus, patvirtinančius ankstesnius radinius. SKT, į kurių sudėtį įeina EE 0,03 mg/DRSP 3 mg, vartojimas reikšmingai pablogina moterų seksualinę funkciją, kadangi nustatytas FSFI bedro balo ir visų skalių, išskyrus skausmą, balo sumažėjimas.

Atlikto randomizuoto tyrimo metu mustatėme, kad BKP/NŠPM vartojimas reikšmingai pagerina moterų seksualinę funkciją, padidindimas FSFI bendrą balą ir potraukio, susijaudinimo, orgazmo, pasitenkinimo balus.

Panašūs rezultatai demonstruojami Battaglia ir bedraautorių 2012 m. publikuotame bandomajame tyrime. SKT, į kurių sudėtį įeina EE 0,03 mg/ DRSP 3 mg, vartotojimas 3 mėnesius reikšmingai pablogino potraukį, susijaudinimą, orgamą bei lytinių santykių dažnį [30]. Battaglia ir bedraautorių tyrimo duomenų negalime lyginti su mūsų tyrimo duomenimis, kadangi skiriasi tyrimo dizainas ir dalyvių skaičius. Battaglia ir bedraautoriai ištyrė 22 moteris, vartojančias SKT, į kurių sudėtį įeina DRSP, ir vertino seksualinės funkcijos pokyčius, palygindami I vizitą su II, t. y. tyrimo pabaiga. Mūsų atlikto tyrimo metodiškai teisingas atsitiktinės atrankos dizainas, kai lyginta hormoninių ir nehormoninių kontracepcijos priemonių vartotojos, bei stipri tiriamoji galia, prisideda prie mokslinės literatūros reikšmingų ir patikimų išvadų apie ketvirtosios kartos SKT su DRPS neigiamą poveikį moters seksualinei funkcijai. Mūsų nuomone tyrimas turi ir keletą ir trūkumų. Visų pirma, negalėjome įvertinti moterų išankstinės nuomonės apie SKT preparatų vartojimą, kuri galėjo įtakoti tolimesnius tyrimo rezultatus. Taip pat trumpa atlikto mokslinio darbo trukmė galėjo būti nepakankama, vertinant seksualinės funkcijos pokyčius tarp moterų, vartojančių SKT.

Kiti autoriai neranda SKT vartojimo sąsąjų su lytinės funkcijos pokyčiais [546], tačiau Martin-Loeches diskuotoja, jog SKT vartojimas gali įtakoti moterų nuotaiką bei seksualines mintis ir fantazijas [289].

Atsitiktinių imčių, multicentriniai, gerai kontroliuojami tyrimai yra būtini, norint atsakyti ne visai suprantamas SKT vartojimo sąsajas su seksualinės funkcijos pokyčiais moters oraganizme.

IŠVADOS

1. Tyrimo metu nustatytas reikšmingas arterinio kraujo spaudimo ir kūno masės indekso padidėjimas moterims, vartojančioms sudėtines kontraceptines tabletes.
   I–III vizitų metu nustatytas reikšmingas HOMA indekso, insulino, lytinius hormonus sujungiančio baltymo, bendrojo cholesterolio, trigliceridų, fibrinogeno koncentracijos, protrombino komplekso aktyvumo, trombocitų skaičiaus padidėjimas ir bendrojo testosterono, laisvojo testosterono, laisvojo androgenų indekso, dihidroepiandrosterono sulfato, aktyviojo dalinio tromboplastino laiko ir tarptautinio normalizuoto santykio sumažėjimas sudėtines kontraceptines tabletes vartojančių moterų grupėje.
   Laisvasis androgenų indeksas reikšmingai padidėjo antrosios kartos sudėtinių kontraceptinių tablečių vartotojoms, palyginus su moterimis, vartojančiomis ketvirtosios kartos sudėtines kontraceptines tabletes.
2. I–III vizitų metu nustatytas reikšmingas kiaušidžių ir skydliaukės tūrio sumažėjimas moterims, vartojančioms sudėtines kontraceptines tabletes.
3. Šešių mėnesių laikotarpyje reikšmingai sumažėjo hospitalinės nerimo ir depresijos skalės depresijos ir bendras balas, pagerėjo poros tarpusavio nuomonių sutarimas, tačiau padidėjo skausmas lytinių santykių metu sudėtines kontraceptines tabletes vartojančių moterų grupėje palyginus su nehormonines kontracepcijos priemones vartojančiomis moterimis.
   II–III vizitų metu geros savijautos rodiklio klausimyno bendras balas reikšmingai padidėjo, o hospitalinės nerimo ir depresijos skalės nerimo bei bendras balas reikšmingai sumažėjo antrosios kartos sudėtinių kontraceptinių tablečių vartojančių moterų grupėje palyginus su ketvirtosios kartos sudėtinių kontraceptinių tablečių vartotojomis.
4. Nenustatėme reikšmingų kūno plaukuotumo ir androgenų koncentracijos sąsajų su seksualinės funkcijos pokyčiais sudėtinių kontraceptinių tablečių vartotojų grupėje.
   Moterims, vartojančioms sudėtines kontraceptines tabletes ir turinčioms trumpas–trumpas androgenų receptoriaus geno citozinas-adenozinas-guaninas sekas, tyrimo metu padidėjo potraukis ir moterų seksualinės funkcijos indekso bendras balas, palyginus su barjerinių kontracepcijos priemonių ir natūralių šeimos planavimo metodų vartotojomis.
   Moterims, vartojančioms antrosios kartos sudėtines kontraceptines tabletes ir turinčioms ilgas–ilgas androgenų receptoriaus geno citozinas-adenozinas–guaninas sekas, tyrimo metu padidėjo lubrikacija palyginus su ketvirtosios kartos sudėtinių kontraceptinių tablečių vartotojomis.

5. Sudėtines kontraceptines tabletes vartojančių moterų gimdos kaklelyje dažniau nustatyta žmogaus papilomos viruso infekcija, ypač 16, 59 ir 66 žmogaus papilomos viruso didelės vėžio rizikos rizikos geno rūšių, palyginus su barjerinių kontracepcijos priemonių ir natūralių šeimos planavimo metodų vartotojomis.
6. Randomizuotas perspektyvinis kontroliuojamas tyrimas patvirtino neigiamą ketvirtosios kartos sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikį moters seksualinei funkcijai. Trijų mėnesių laikotarpyje ketvirtosios kartos sudėtinių kontraceptinių tablečių su drospirenonu vartotojoms sumažėjo moterų lytinės funkcijos indekso potraukio, susijaudinimo balai ir bendras balas.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Vertinant šio tyrimo rezultatus, galime pateikti keletą praktinių rekomendacijų:

1. Rekomenduojame apsvarstyti arterinio kraujo spaudimo nustatymą prieš skiriant sudėtines kontraceptines tabletes.
2. Neigiami lipidogramos ir angliavandenių apykaitos poslinkiai, nustatyti tiriamojoje grupėje, prisideda prie tarptautinių rekomendacijų, teigiančių, kad šių rodiklių vertinimas yra naudingas sudėtinių kontraceptinių tablečių vartotojoms, priklausančioms didelės rizikos grupei.
3. Kraujo krešumo rodiklių, prieinamų klinikinėje praktikoje, ištyrimas gali būti vertingas, stebint galimus homeostazės pokyčius moterims, vartojančioms sudėtines kontraceptines tabletes. Tačiau šių rodiklių klinikinę naudą gali pavirtinti ar paneigti tik didelės imties tyrimai.
4. Antrosios kartos sudėtinių kontraceptinių tablečių, su etinilestradiolio 0,03 mg ir levonorgestrelio 0,15 mg, neigiamas poveikis kraujo krešėjimo sistemai mažesnis, palyginus su ketvirtosios kartos sudėtinėmis kontraceptinėmis tabletėmis.
5. Sudėtinių kontraceptinių tablečių vartojimas gali sąlygoti moterų seksualinės funkcijos sutrikimus, todėl būtinas tinkamas konsultavimas hormoninių preparatų vartotojoms.
6. Sudėtines kontraceptines tabletes vartojančioms moterims rekomenduojama naudoti papildomas barjerines kontracepcijos priemones, norint išvengti užsikrėtimo žmogaus papilomos viruso infekcija.

BIBLIOGRAFIJOS SĄRAŠAS

1. Adukauskienė D, Miliauskienė V. Sudėtinės kontraceptinės tabletės ir hiperkoaguliacija. Kaunas: Medicina 2010;46(4).p.293-7.
2. Agren UM, Anttila M, MAenpAA-Liukko K, Rantala ML, Rautiainen H, Sommer WF, Mommers E. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17 β-oestradiol in comparison to one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on markers of endocrine function. The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care 2011; 16:458-467.
3. Alessio AM, Höehr NF, Siqueira LH, Ozelo MC, de Pádua Mansur A, Annichino-Bizzacchi JM. Association between estrogen receptor alpha and beta gene polymorphisms and deep vein thrombosis. Thromb Res 2007;120 (5):639-45.
4. Alexander GM, Sherwin BB, Bancroft J, Davidson DW. Testosterone and sexual behavior in oral contraceptive users and nonusers: A prospective study. Horm Behav 1990;24:388–402.
5. Alexander GM, Sherwin BB. Sex steroids, sexual behavior, and selection attention for erotic stimuli in women using oral contraceptives. Psychoneuroendocrinology 1993; 18(2):91-102.
6. Ambrozaitis A. Infekcinių ligų vadovas. Vilnius: UAB „Vaistų žinios"; 2010. p.467-75.
7. Anastasios K M. Role of human papillomavirus in the pathogenesis of oral squamous cell carcinoma. World J Exp Med 2012 Aug 20; 2(4):65–69.
8. Anil KC, Hormuzd AK, Hildesheim A, Cecilia AR, Quint W, Schiffman M, et al. Human Papillomavirus Infection with Multiple Types: Pattern of Coinfection and Risk of Cervical Disease JID 2011 April:203.
9. Arain SA, Shah MH, Meo SA, et al. Estrogen receptors in human thyroid gland: an immunohistochemical study. Saudi Med J 2003; 24:174.
10. Arias-Loza PA, Hu K, Schafer A, et al. Medroxyprogesterone acetate but not drospirenone ablates the protective function of 17 beta-estradiol in aldosterone salt-treated rats. Hypertension 2006;48:994–1001.
11. Association of public health observatories. Body Mass Index as a measure of obesity. June 2009. Available at: http://www.noo.org.uk/uploads/doc789_40_noo_BMI.pdf.
12. Aubeny E, Buhler M, Colau JC, Vicaut E, Zadikian M, Childs M. The Coraliance study: non-compliant behavior. Results after a 6-month follow-up of patients on oral contraceptives. Eur J Contracept Reprod Health Care 2004;9(4):267–77.
13. Awata S, Bech P, Yoshida S, Hirai M, Suzuki S, Yamashita M, Ohara A, Hinokio Y, Matsuoka H, Oka Y: Reliability and validity of the Japanese version of the World Health Organization-Five Well-Being Index in the context of detecting depression in diabetic patients. Psychiatry Clin Neurosci 2007;61:112-11.
14. Awtry, Eric H.; Jeon, Cathy; Ware, Molly G. Blueprints cardiology (2nd ed.). Malden, Mass.: Blackwell 2006.p.93.
15. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, Taylor K, Boots LR. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:453–462.
16. Azziz R. The Evaluation and Management of Hirsutism. Obstetrics and gynecology 2003; 101(5)1:995-1007.
17. Bagchi G, Moniri NH, Daaka Y. Androgen receptor 2006. Available from: URL: http://www.signaling-gateway.org/molecule/query?afcsid=A003790&type=abstract.

18. Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler GE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease; a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:3863–70.
19. Baischer W, Koinig G, Hartmann B, Huber J, Langer G. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis in depressed premenopausal women: elevated blood testosterone concentrations compared to normal controls. Psychoneuroendocrinology 1995;20(5):553–9.
20. Bayatipayan S, Khalili AF, Kochaksaraei FR, Jafarabadi MA, Banoi KG., Nahaee J. Comparing the effects of the second-and third-generation oral contraceptives on sexual functioning. Iran J Nurs Midwifery Res 2015 Jan-Feb;20(1):47-55.
21. Banaszewska B, Spaczynski RZ, Ozegowska K, Pawelczyk L. The influence of low-dose oral contraceptive pill on clinical and metabolic parameters in young women with polycystic ovary syndrome. Ginekol Pol 2011 Jun;82(6):430-5.
22. Bancroft J, Sanders D, Davidson D, Warner P. Mood, sexuality, hormones, and the menstrual cycle III. Sexuality and the role of androgens. Psychosom Med 1983;45:09–516.
23. Bancroft J, Sherwin BB, Alexander GM, Davidson DW, Walker A. Oral contraceptives, androgens, and the sexuality of young women: I. A comparison of sexual experience, sexual attitudes, and gender role in oral contraceptive users and nonusers. Arch Sex Behav 1991 Apr;20(2):105-20.
24. Bancroft J. Oral contraceptives, androgens and the sexuality of young women: I. A comparison of sexual experience, sexual attitudes and gender role in oral contraceptive users and nonusers. Archives of Sexual Behavior 1991;20:105-120.
25. Bancroft J. Oral contraceptives, androgens and the sexuality of young women: II. The role of androgens. Archives of Sexual Behavior 1991;20:121-135.
26. Barrere X, Valeix P, Preziosi P, et al. Determinants of thyroid volume in healthy French adults participating in the SU.VI.MAX cohort. Clin Endocrinol 2000;52:273.
27. Bart CJ. Fauser M, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS,Balen AH, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Fertility and sterility 2012;97(1):28-38.
28. Basson R, Berman J, Burnett A, Derogatis L, Ferguson D, Fourcroy J et al. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. J Urol 2000;163:888–93.
29. Basson R. Women's sexual dysfunction: revised and explained definitions. CMAJ 2005;172(10): 1327-33.
30. Battaglia C, Battaglia B, Mancini F, Busacchi P, Paganotto MC, Morotti E, Venturoli S. Sexual behavior and oral contraception: a pilot study. J Sex Med 2012 Feb; 9(2):550-557.
31. Battaglia C, Morotti E, Persico N, Battaglia B, Busacchi P, Casadio P, Paradisi R, Venturoli S. Clitoral vascularization and sexual behavior in young patients treated with drospirenone-ethinyl estradiol or contraceptive vaginal ring: a prospective, randomized, pilot study. J Sex Med 2014 Feb;11 (2):471-80.
32. Batukan C, Muderris II, Ozcelik B, Ozturk A. Comparison of two oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate in the treatment of hirsutism. Gynecol endocrinol 2007; 23:38–44.
33. Bech P, Gudex C, Johansen KS: The WHO (Ten) Well-Being Index: validation in diabetes. Psychother Psychosom 1996;65:183-190.

34. Bech P, Olsen LR, Kjoller M, Rasmussen NK: Measuring well-being rather than the absence of distress symptoms: a comparison of the SF-36 Mental Health subscale and the WHO-Five Well-Being Scale. Int J Methods Psychiatr Res 2003;12:85-91.
35. Bedoya AM, Gaviria AM, Baena A, Borrero M, Duarte DF, Combita AL, Castano J, Grisales H, Sanchez GI.Age-specific seroprevalence of human papillomavirus 16, 18, 31, and 58 in women of a rural town of Colombia. Int J Gynecol Cancer 2012 Feb;22(2):303-10.
36. Benagiano G, Primiero FM, Farris M. Clinical profile of contraceptive progestins. Eur J Contracept Reprod Health Care 2004;9:182–93.
37. Benson S, Hahn S, Tan S, Mann K, Janssen OE, Schedlowski M, et al. Prevalence and implications of anxiety in polycystic ovary syndrome: results of an internet-based survey in Germany. Hum Reprod 2009;24:1446-1451.
38. Bentzen JG, Forman JL, Pinborg A, Lidegaard O, Larsen EC, Friis-Hansen L, Johannsen TH, Nyboe Andersen A. Ovarian reserve parameters: a comparison between users and non-users of hormonal contraception. Reprod Biomed Online 2012 Dec;25(6):612-9. Available at: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1472648312005329
39. Bergendal A, Persson I, Odeberg J et al. Association of Venous Thromboembolism With Hormonal Contraception and Thrombophilic Genotypes. Obstet Gynecol 2014; 124(3):600–9.
40. Berglund AL, Nigaard L, Rylander E. Vulvar pain, sexual behavior and genital infections in a young population: A pilot study. Acta Obstet Gynecol Scand 2002;81:738–42.
41. Berman JR. Physiology of female sexual function and dysfunction. Int J Impot Res 2005;17:44-51.
42. Bernstein P, Pohost G. Progesterone, progestins, and the heart. Rev Cardiovasc Med 2010;11:228-36.
43. Bhattacharya SM, Jha A comparative study of the therapeutic effects of oral contraceptive pills containing desogestrel, cyproterone acetate, and drospirenone in patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2012 (98):1053–1059.
44. Bitzer J, Heikinheimo O, Nelson AL, Calaf-Alsina J, Fraser IS. Medical management of heavy menstrual bleeding: a comprehensive review of the literature. Obstet Gynecol Surv 2015 Feb;70(2):115-30.
45. Bitzer J. Contraception and sexuality. Ther Umsch 1994;51:110-114.
46. Blanc AK, Way AA. Sexual behavior and contraceptive knowledge and use among adolescents in developing countries. Stud Fam Plann 1998;29(2):106–116.
47. Braunstein GD. Androgen insufficiencyin women :summary of critical issiues. Fertil Steril 2002; 77(4):94.
48. Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. Nutr Res Rev 2010 Dec;23(2):247-269.
49. Brum IS. Association Between Androgen Receptor Gene CAG Repeat Polymorphism and Plasma Testosterone Levels in Postmenopausal Women. Reproductive Sciences 2005;12(2):135-141.
50. Bumbulienė Ž, Jonas Ališauskas A, Šepetienė A, Vilkevičienė R. Lytinės jaunų moterų elgsenos įtaka didelės rizikos ŽPV ir C.TracHOMAtis užsikrėtimui. Medicinos teorija ir praktika 2012; 18(1):18-25.
51. Bunevičius R. Žilėnienė S. Lyginamasis MMPI ir HAD skalių įvertinimas. Lietuvos aukštųjų mokyklų mokslo darbai. Psichologija 1991;11:95-102.

52. Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S, Franco EL. Chapter 6: epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. Vaccine 2006;24(Suppl 3):52-61
53. Cagnacci A, Arangino S, Renzi A, et al. Insulin sensitivity in women: a comparison among values derived from intravenous glucose tolerance tests with different sampling frequency, oral glucose tolerance test or fasting. Eur J Endocrinol 2001;145:281–7.
54. Cagnacci A, Ferrar S, Tirelli A, Zanin R, Volpe A. Route of administration of contraceptives containing desogestrel/etonorgestrel and insulin sensitivity: a prospective randomized study. Contraception 2009;80:34–39.
55. Cagnacci A, Ferrari S, Napolitano A, Piacenti I, Arangino S, Volpe A. Combined oral contraceptive containing drospirenone does not modify 24 h ambulatory blood pressure but increases heart rate in healthy young women: prospective study. Contraception 2013;88:413–417.
56. Cagnacci A, Piacenti I, Zanin R, Xholli A, Tirelli A. Influence of an oral contraceptive containing drospirenone on insulin sensitivity of healthy women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 (178):48–50.
57. Canale D , Caglieresi C, Moschini C, Liberati CD, Macchia E, Pinchera A and Martino E. Androgen receptor polymorphism (CAG repeats) and androgenicity. Clinical Endocrinology 2005; 63(3):356–361.
58. Carmina E, Rosato F, Janni A, et al. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2–6.
59. Carmina E. Oral contraceptives and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. J Endocrinol Invest 2013 May;36(5):358-63.
60. Caruso S, Agnello C, Intelisano G, Farina M, Di Mari L, Cianci A. Sexual behavior of women taking low-dose oral contraceptive containing 15 microgethinylestradiol/60 microg gestodene. Contraception 2004;69:237–40.
61. Caruso S, Agnello C, Intelisano G, Farina M, Di Mari L, Sparacino L, Cianci A. Prospective study on sexual behavior of women using 30 microg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone oral contraceptive. Contraception 2005;72:19–23.
62. Caruso S, Agnello C, Romano M, Cianci S, Lo Presti L, Malandrino C, Cianci A. Preliminary study on the effect of four-phasic estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) oral contraceptive on the quality of sexual life. J Sex Med 2011 Oct;8(10):2841-50.
63. Caruso S, Cianci S, Malandrino C, Cicero C, Lo Presti L, Cianci A. Hyperandrogenic women treated with a continuous-regimen oral contraceptive. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013 Dec;171(2):307-10.
64. Caruso S, Iraci Sareri M, Agnello C, Romano M, Lo Presti L, Malandrino C, Cianci A. Conventional vs. extended-cycle oral contraceptives on the quality of sexual life: comparison between two regimens containing 3 mg drospirenone and 20 μg ethinyl estradiol. J Sex Med 2011 May;8(5):1478-85.
65. Caruso S, Malandrino C, Cicero C, Ciancio F, Cariola M, Cianci A. Quality of sexual life of women on oral contraceptive continued-regimen: pilot study. J Sex Med 2013 Feb;10(2):460-6.
66. Caruso S, Rugolo S, Agnello C, Romano M, Cianci A. Quality of Sexual Life in Hyperandrogenic Women Treated with an Oral Contraceptive Containing Chlormadinone Acetate. J Sex Med 2009; 6:3376–3384.
67. Centers for Disease Control and Prevention. U S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010. Adapted from the World Health Organization medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th edition. MMWR Early release 2010;59:p.1–6.

68. Chabbert-Buffet LN, Jamin C, Lello S, Lobo P, Nappi RE, Pintiaux A. Haemostatic and metabolic impact of estradiol pills and drospirenone-containing ethinylestradiol pills vs. levonorgestrel-containing ethinylestradiol pills: A literature review. The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care 2015;20:329–34.
69. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, Colditz GA, Stampfer MJ. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. Circulation 1996 Aug 1;94(3):483-9.
70. Chrisandra L, Shufelt MD et al. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2009;53(3):221–31.
71. ChristensenJT, Boldsen J, Westergaard JG. Ovarian volume in gynecologically healthy women using no contraception, or using IUD or oral contraception. Acta Obstet Gynecol Scand 1997; 76:784-789.
72. Chuan Z, Jie D, Hao X, Junhua B, Mengjing G, Liguo P, Yousheng Y, Hong L and Zhenghao H. Associations between androgen receptor CAG and GGN repeat polymorphism and recurrent spontaneous abortions in Chinese women. Indian J Med Res 2014:730-736.
73. Chung CH, Bagheri A, D'Souza G. Epidemiology of oral humanpapillomavirus infection. Oral Oncol 2014;50:364-9.
74. Clark OH, Gerend PL, Davis M, Goretzki PE, Hoffman Jr PG. Estrogen and thyroid-stimulating hormone (TSH) receptors in neoplastic and nonneoplastic human thyroid tissue. J Surg Res 1985; 38:89–96.
75. Clement PB. Ovary. Histology for pathologists, Raven Press New York 1991:765-795.
76. Coenen CM, THOMAs CM, Bonn GF, Hollanders JM, Rolland R. Changes in androgens during treatment with four low-dose contraceptives. Contraception 1996; 53:171–6.
77. Conard J. Biological coagulation fi ndings in third-generation oral contraceptive pills. Hum Reprod Update 1999;5(6):672-80.
78. Crabbe P, Bacquer D, Goemaere S, Zmierczak H, Kaufman JM. Part of the inter-individual variation in serum testosterone levels in the healthy men reflects differences in androgen sensitivity and feeback set point: contribution of the androgen receptor poglutamine tract polymorhphism. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:3604-10.
79. Curtis KM, Jamieson DJ, Peterson HB, Marchbanks PA. Adaptation of the World Health Organisation's medical eligibility criteria for contraceptive use for use in the United States. Contraception 2010;82:3–9.
80. Čiaplinskienė L, Bumbulienė Ž, Vasjanova V, Žilaitienė B.. Hormoninė kontracepcija ir moters seksualinė funkcija.Seksualinė medicina 2013(1):43-48.
81. Čiaplinskienė L, Kazanavičienė B, Kozlovienė D, Stončiūtė G, Kalvelytė I, Krikš-čiūnienė R, Žalinkevičius R, Žilaitienė B. Challenges in clinical assessment of hirsutism using modified Ferriman-Gallwey scale. Baltic Endocrinology 2014;8 (1,2):1-9.
82. Dalton ME. Sex hormone-binding globulin concentrations in women with severe premenstrual syndrome. Postgrad Med J 1981;57(671):560–1.
83. Davis AR, Castano PM. Oral contraceptives and libido in women. Annu Rev Sex Res 2004;15:297-320.
84. Davis SR, Bitzer J, Giraldi A, Palacios S, Parke S, Serrani M, Mellinger U, Nappi RE. Change to either a nonandrogenic or androgenic progestin-containing oral contraceptive preparation is associated with improved sexual function in women with oral contraceptive-associated sexual dysfunction. J Sex Med 2013 Dec;10 (12):3069-79.
85. Davis SR, Davison SL, Donath S, Bell RJ. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. JAMA 2005 Jul 6;294(1):91-6.

86. Davis SR, Guay AT, Shifren JL, Mazer NA. Endocrine Aspects of Female Sexual Dysfunction. J Sex Med 2004;1(1):82-6.
87. Davis SR, Tran J. Testosterone influences libido and well- being in women. Trends Endocrinol Metab 2001;12:33–7.
88. Davis SR, Worsley R, Miller KK, Parish SJ, Santoro N. Androgens and Female Sexual Function and Dysfunction-Findings From the Fourth International Consultation of Sexual Medicine. J Sex Med 2016 Feb;13(2):168-78.
89. Davison SL, Bell RJ, LaChina M, Holden SL, Davis SR. Sexual function in well women: Stratification by sexual satisfaction, hormone use, and menopause status. J Sex Med 2008; 5:1214–22.
90. De Leo V, Di Sabatino A, Musacchio MC, Morgante G, Scolaro V, Cianci A, Petraglia F. Effect of oral contraceptives on markers of hyperandrogenism and SHBG in women with polycystic ovary syndrome. Contraception 2010 Sep;82(3):276-80.
91. De Leo V, La Marca A, Morgante G, et al. Evaluation of plasma levels of renin-aldosterone and blood pressure in women over 35 years treated with new oral contraceptives. Contraception 2001;64:145–8.
92. De Leo V, La Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. Endocr Rev 2003;24:633–67.
93. Denny L, Kuhn L, De Souza M, et al. Screen-andtreat approaches for cervical cancer prevention in low-resource settings: a randomized controlled trial. JAMA 2005;294: 2173–2181.
94. Department of Reproductive Health,World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010 (Fourth edition): 16-27.
95. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. Endocr Rev 2000;21:363–92.
96. Dhont M. History of oral contraception. Eur J Contracept Reprod Health Care 2010;15 Suppl 2 (12):12–8.
97. Diaz M, Lopez-Bermejo A, Petry CJ, de ZF, Ibanez L. Efficacy of metformin therapy in adolescent girls with androgen excess: relation to sex hormone-binding globulin and androgen receptor polymorphisms. Fertil Steril 2010;94:2800e1–3e1.
98. Dilbaz B, Ozdegirmenci O, Caliskan E, Dilbaz S, Haberal A. Effect of etonogestrel implant on serum lipids, liver function tests and hemoglobin levels. Contraception 2010; 81:510-4.
99. Dinger J, Bardenheuer K, Moehner S. The risk of venous thromboembolism in users of a drospirenone-containing oral contraceptive with a 24-day regimen – results from the INAS-OC study. Fertil Steril 2010;94 Suppl 4:S3.
100. Dinger JC, Heinemann LAJ, Kuhl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance study on Oral Contraceptives based on 142,475 women-years of observation. Contraception. 2007;75(5): 344–54.
101. Dinger JC. Long-term Active Surveillance Study for Oral Contraceptives (LASS). 2011. Available at: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT0067606
102. Dyadic Adjustment Scale. Available at: http://www.mhs.com/product.aspx.
103. Domža G, Gudlevičienė Ž, Kazbarienė B, Didžiapetrienė J. Gimdos kaklelio intraepitelinių pokyčių, atsiradusių dėl Žmogaus papilomos viruso poveikio, progresavimo rizikos įvertinimas. Medicinos teorija ir praktika 2008(14)4.p.346-350.
104. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. J Clin Virol 2005;32(Suppl 1):7–15.
105. Drife J.O.The benefits and risks of oral contraception. London 1996; 10-19.

106. Drosdzol A, Skrzypulec V, Mazur B, Pawlinska-Chmara R. Quality of life and marital sexual satisfaction in women with polycystic ovary syndrome. Folia Histochemica et cytobiologica 2007; 45:93-97.
107. Drospirenone OW. A progestogen with antimineralocorticoid properties: a short review. Mol Cell Endocrinol 2004;217:255–61.
108. Du Y, Melchert HU, Schafer-Korting M. Use of oral contraceptives in Germany: prevalence, determinants and use-associated health correlates. Results of National Health Surveys from 1984 to 1999. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2007 Sep;134(1):57-66.
109. Duijkers I, Killick S, Bigrigg A, Dieben TO. A comparative study on the effects of a contraceptive vaginal ring NuvaRing and an oral contraceptive on carbohydrate metabolism and adrenal and thyroid function. Eur J Contracept Reprod Health Care 2004 Sep;9(3):131-40.
110. 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;75:27–31
111. Edgardh K, Abdelnoor M. Vulvar vestibulitis and risk factors: A population-based case-control study in Oslo. Acta Derm Venereol 2007;87:350–4.
112. Edwards A, Hammond HA, Jin L, Caskey CT, Chakraborty R. Genetic variation at five trimeric and tetrameric tandem repeat loci in four human population groups. Genomics 1992;12:241–253.
113. Eftekhar T, Sohrabvand F, Zabandan N., Shariat M, Haghollahi F, Ghahghaei-Nezamabadi A. Sexual dysfunction in patients with polycystic ovary syndrome and its affected domains. Iran J Reprod Med 2014 Aug;12 (8):539-46.
114. Elaut E, Buysse A, De Sutter P, De Cuypere G, Gerris J, Deschepper E, T'Sjoen G. Relation of androgen receptor sensitivity and mood to sexual desire in hormonal contraception users. Contraception. 2012 May;85(5):470-9.
115. Elaut E, Buysse A, De Sutter P, Gerris J, De Cuypere G, T'Sjoen G. Cycle-Related Changes in Mood, Sexual Desire, and Sexual Activity in Oral Contraception-Using and Nonhormonal-Contraception-Using Couples. J Sex Res 2016 Jan;53(1):125-36.
116. Elger W, Beier S, Pollow K, et al. Conception and pharmacological profile of drospirenone. Steroids 2003;68:891–905.
117. El-Haggar SM, Mostafa TM.Cardiovascular risk in Egyptian healthy consumers of different types of combined oral contraceptives pills: A comparative study. Endocrine 2015 Aug;49(3):820-7.
118. EMA. Sudėtinių hormoninių kontraceptikų (SHK) teikiama nauda tebėra didesnė už keliamą riziką.2014.p.44.
119. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism:a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. Human Reproduction Update 2012;18(2):46–170.
120. European Medicines Agency. Benefits of combined hormonal contraceptives (CHCs) continue to outweigh risks. 2014;44(11).p.14–7.
121. European Medicines Agency. Combined hormonal contraceptives. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000581.jsp&mid=WC0b01ac05806b6b24
122. Everhov AH, Floter Radestad A, Nyberg T, Smedby KE, Bergmark K, Linden Hirschberg A. Serum Androgen Levels and Sexual Function Before and One Year After Treatment of Uterine Cervical Cancer: A Pilot Study. J Sex Med 2016 Mar;13(3):413-24.

123. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Diabetes Mellitus Care 2003;26:3160-3167.
124. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Statement Venous Thromboembolism (VTE) and Hormonal Contraception; 2014 (11). p.1-2.
125. Fallah S, Sanjary Pour M, Rabbani Chadegani A, Korani M. Adiponectin, leptin and lipid profiles evaluation in oral contraceptive pill consumers. Arch Gynecol Obstet 2012 Jun;285(6):1747-52.
126. Falsetti L, Gambera A, Platto C, et al. Management of hirsutism. Am J Clin Dermatol 2000;1:89–99.
127. Falsetti L, Gambera A, Tisi G. Efficacy of the combination ethinyl oestradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome. Hum Reprod 2001;16(1):36-42.
128. Farachnaz F.N, Jamshid N. Hirsutism and body mass index in a representative sample of Iranian people. Arya Atherosclerosis 2012;8(1):43–54.
129. Fataneh G, MarjanMH, Nasrin R, Taraneh T. Sexual function in Iranian women using different methods of contraception. Journal of clinical nursing 2013;1-8.
130. Ferriman D, Gallwey JD:Clinical assessment of body hair growth in women. Journal of Clinical Endocrinology 1961;21:1440–1447.
131. Festin M. Progestogens in combined oral contraceptives for contraception: RHL commentary. The WHO Reproductive Health Library; Geneva: World Health Organization. 2006.
132. Fish EN. The X-files in immunity:sex-based differences predispose immune responses. Nat Rev Immunol 2008;8(9):737–744.
133. Fredman N, Sherman R. Handbook of measurements for marriage and family therapy. Brunner/Mazel, Philadelphia, PA 1987.p.52-54.
134. Gayoso DP, Gonzalez OA, Rodriguez-Alvarez MX, Gude F, Garcia F, Francisco A, Quintela AG. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. BMC Endocrine Disorders, 2013.Available at: http://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6823-13-47#Abs1
135. Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination estrogen-progestin contraceptives and body weight: systematic review of randomized controlled trials. Obstet Gynecol 2004;103(2):359-73.
136. Garcia TS, Rech TH. Thyroid Volume and Doppler Evaluation of Inferior Thyroid Artery in Ultrasound: Comparison Between Current and Previous Users of Oral Contraceptives. Journal of Clinical Ultrasound 2014;0(0):1-6.
137. Garcia-Pineres AJ, Hildesheim A, Herrero R, et al. Persistent human papillomavirus infection is associated with a generalized decrease in immune responsiveness in older women. Cancer Res 2006;66 (22):11070–11076.
138. Gaspard U, Endrikat J, Desager JP, Buicu C, Gerlinger C, Heithecker R. A randomized study on the influence of oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drospirenone or desogestrel on lipid and lipoprotein metabolism over a period of 13 cycles. Contraception 2004; 69:271–278.
139. Geneva: World Health Organization; 2006; 2002. Jan 28-31, World Health Organization. Defining sexual health: Report of a technical consultation on sexual health.
140. Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK, et al. Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. Am J Epidemiol 1991;133:32-7

141. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. Cancer Epidemiol biomarkers Prev 2013;22(20):1931–43.
142. Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, Tong ZY, Xiao W, Kahle L,et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States,2009-2010. JAMA 2012;307:693-703.
143. Gingnell M, Engman J, Frick A, Moby L, Wikstrom J, Fredrikson M, et al. Oral contraceptive use changes brain activity and mood in women with previous negative affect on the pill-a double-blinded, placebo-controlled randomized trial of a levonorgestrel-containing combined oral contraceptive. Psychoneuroendocrinology 2013;3(7): 1133–44.
144. Giribela CR, Conslim-Colombo FM, Nisenbaum MG, Motaes TL, Gribela AH, Baract EC, et al. Effects of a combined oral contraceptive containing 20 mcg of ethinylestradiol and 3 mg of drospirenone on the blood pressure, renin-angiotensin-aldosterone system, insulin resistance, and androgenic profile of healthy young women. Gynecol Endocrinol. 2015 Nov;31(11):912-5.
145. Giribela CRG, Melo NR, Silva RCG, et al. A combined oral contraceptive containing drospirenone changes neither endothelial function nor hemodynamic parameters in healthy young women: a prospective clinical trial. Contraception 2012;86:35–41.
146. Glenn ND. Quantitative research on marital quality in the 1980‘s: a critical review. Journal of Marriage and the Family 1990;52:818-831.
147. Glinoer D. What happens to the normal thyroid during pregnancy? Thyroid 1999 (9):631–635.
148. Godsland IF, Walton C, Felton C, et al.Insulin resistance, secretion, and metabolism in users of oral contraceptives. J Clin Endocrinol Metab 1992;74:64–70.
149. Gold R. Rekindling efforts to prevent unplanned pregnancy: A matter of “equity and common sense”. Guttmacher Policy Rev 2006;9:2-6.
150. Goldstein AT, Belkin ZR, Krapf JM, Song W, Khera M, Jutrzonka SL, et al. Polymorphisms of the androgen receptor gene and hormonal contraceptive induced provoked vestibulodynia. J Sex Med 2014 Nov;11(11):2764-71.
151. Goldzieher JW. The history of steroidal contraceptive development: the estrogens. Perspectives in Biology and Medicine 1993;36(3):363–368.
152. Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. Arch Intern Med 2004;164:1965-76.
153. Gonzalez A, Javier DF, Rodriguez G, et al. Increased risk of breast cancer in women bearing a combination of large CAG and GGN repeats in the exon 1 of the androgen receptor gene. Eur J Cancer 2007;43:2373–80.
154. Goretzlehner G, Waldmann-Rex S, Schramm GA. Extended cycles with the combined oral contraceptive chlormadinone acetate 2 mg/ethinylestradiol 0.03 mg: pooled analysis of data from three large-scale, non-interventional, observational studies. Clin Drug Investig 2011;31(4):269-77.
155. Graham CA, Bancroft J, Doll HA, Greco T, Tanner A. Does oral contraceptive-induced reduction in free testosterone adversely affect the sexuality or mood of women? Psychoneuroendocrinology. 2007 Apr;32(3):246-55.
156. Graham CA, Sanders SA, Milhausen RR, McBride KR. Turning on and turning off: A focus group study of the factors that affect women’s sexual arousal. Arch Sex Behav 2004;33:527–38.

157. Graham CA, Sherwin BB. The relationship between mood and sexuality in women using an oral contraceptive as a treatment for premenstrual symptoms. Psychoneuroendocrinology 1993; 18:273–81.
158. Graham J, Lin Y, Jeziorski J. The DAS reability generalization meta-analysis. Journal of Marriage and Family 2006;68 (3):701-17.
159. Grandi G, Piacenti I, Volpe A, Cagnacci A. Modification of body composition and metabolism during oral contraceptives containing non-androgenic progestins in association with estradiol or ethinyl estradiol. Gynecol Endocrinol 2014;30(9):676–680.
160. Grau AG,Rodríguez-González FG, Dorado C, Olmedillas H,Fuentes T,Perez-Gomez J,Delgado-Guerra S, Rodriguez GV, Ara I, Guerra B,Arteaga-Ortiz R, Calbet JAL, Diaz-Chico BN. Androgen receptor gene polymorphisms lean mass and performance in young men. British Journal of Sports Medicine 2011;45:95-100.
161. Gravitt PE, Peyton CL, Alessi TQ, Wheeler CM, Coutlee F, Hildesheim A, Schiffman MH, Scott DR, Apple RJ. Improved amplification of genital human papillomaviruses. J Clin Microbiol 2000 Jan;38(1):357-61.
162. Graziottin A, Dennerstein L, Giraldi A, Whipple B. Classification, etiology and key issues in Female Sexual Disorders. Standard practice in Sexual Medicine 2006. p. 305-14.
163. Graziottin A. Iatrogenic and Post-Traumatic Female Sexual Disorder.Standard practice in Sexual Medicine 2006.p.351-61.
164. Graziottin A. Safety, efficacy and patient acceptability of the combined estrogen and progestin transdermal contraceptive patch: a review. Patient Preference and Adherence 2008;2:357–367.
165. Graziottin A. Sexual desire disorders: Clinical approach. Urodinamica 2004;14:61-7.
166. Green J, Berrington de Gonzalez A, Smith JS, et al. Human papillomavirus infection and use of oral contraceptives. Br J Cancer 2003;88(11):1713–1720.
167. Griffin IJ, Cole TJ, Duncan KA. Pelvic ultrasound measurments in normal girls. Acta Paediatr 1995a (84):536-543.
168. Griffin JE, Wilson JD. The syndromes of androgen resistance. N Engl J Med 1980;302: 198–209.
169. Grigoryan OR, Grodnitskaya EE, Andreeva EN, Shestakova MV, Melnichenko GA, Dedov II. Contraception in perimenopausal women with diabetes mellitus. Gynecol Endocrinol 2006;22:198-206.
170. Gronich N , Idit Lavi MS, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. CMAJ 2011 December;183(18):1319-1325.
171. Gruning T, Zophel K, Wunderlich G, Franke WG. Influence of female sex hormones on thyroid parameters determined in a thyroid screening. Clin Lab 2007;53(9-12):547-53.
172. Guay A, Jacobson J, Munarriz R, Traish A, Talakoub L, Quirk F, Goldstein I, Spark R. Serum androgen levels in healthy premenopausal women with and without sexual dysfunction: Part B: Reduced serum androgen levels in healthy premenopausal women with complaints of sexual dysfunction. Int J Impot Res. 2004 Apr;16(2):121-9.
173. Gudlevičienė Ž, Didžiapetrienė J, Sužiedėlis K, Lapkauskaitė L. Žmogaus papilomos viruso, jo rūšių ir variantų tyrimai. Kaunas: Medicina. 2005;41.p.11.
174. Guida M, Di Spiezio SM, Bramante S, Sparice S, Acunzo G, Tommaselli GA, et al. Effects of two types of hormonal contraception oral versus intravaginal on the sexual life of women and their partners. Hormonal contraception and sexual life 2004;1100-1106.

175. Guidelines for the management of arterial hypertension 2013 ESH/ESC. European Heart Journal Advance Access published June 14, 2013:1-72. Available at: http:// eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/early/2013/06/13/eurheartj.eht151.full.pdf
176. Guido M, Romualdi D, Giuliani M, et al. Drospirenone for the treatment of hirsute women with polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrinological, metabolic pilot study. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:2817–23.
177. Haber HB, Mayer EI. Ultrasound evaluation of uterine and ovarian size from birth to puberty. Peddiatr Radiol 1994;24:11-13.
178. Habibi M, Rasoulian LM. Contraceptive pills associated with symptoms of depression and anxiety.2010.
179. Hamilton JB. Patterned loss of hair in man: types and incidence. Ann NY Acad Sci 1951;53:708–728.
180. Harper J. Should dermatologists prescribes hormonal contraceptives for acne? Dermatolocig Therapy 2009;22:452–7.
181. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism:implications, etiology, and management. Am J Obstet Gynecol 1981;140:815-830.
182. Hatcher R, Trussell J, Nelson AL, Cates W, Stewart FH, Kowal D. Contraception 2008; 77:1–5.
183. Heiman JR, Rupp H, Janssen E, Newhouse SK, Brauer M, Laan E. Sexual desire, sexual arousal and hormonal differences in premenopausal US and Dutch women with and without low sexual desire. Hormones and Behavior 2011;59:772–779.
184. Heinemann K, Heinemann LAJ. Comparative risk of venous thromboembolism among users of oral contraceptives containing drospirenone and levonorgestrel. J Fam Plann Reprod Health Care 2011;37:132-135.
185. Heinemann LAJ, Lewis MA, Spitzer WO, Thorogood M, Guggenmoos-Holzmann I, Bruppacher R. Thromboembolic stroke in young women. A European case-control study on oral contraceptives. Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. Contraception 1998;57(1):29-37.
186. Hickey T, Chandy A and Norman AJ. The Androgen Receptor CAG Repeat Polymorphism and X-Chromosome Inactivation in Australian Caucasian Women with Infertility Related to Polycystic Ovary Syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2013;87(1):161–165.
187. Hickson SS, Miles KL, McDonnell BJ, Yasmin, Cockcroft JR, Wilkinson IB, McEniery CM, ENIGMA Study Investigators Use of the oral contraceptive pill is associated with increased large artery stiffness in young women: the ENIGMA study. J Hypertens 2011 Jun;29(6):1155-9.
188. Hietala M, Sandberg T, Borg1 A, Olsson H, Jernstrom H. Testosterone levels in relation to oral contraceptive use and the androgen receptor CAG and GGC length polymorphisms in healthy young women. Human Reproduction 2007;22(1)83–91.
189. Hildesheim A, Herrero R, Castle PE, et al. HPV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica. Br J Cancer 2001; 84(9):1219–1226.
190. Himelein MJ, Thatcher SS. Depression and body image among women with polycystic ovary syndrome. Health Psychol 2006;11:613-625.
191. Hines G, Moran C, Huerta R, Folgman K, Azziz R. Facial and abdominal hair growth in hirsutism: a computerized evaluation. J Am Acad Dermatol 2001;45(6):846-50.
192. Hiockey T, Chandy A, Norman RJ. The Androgen Receptor CAG Repeat Polymorphism and X-Chromosome Inactivation in Australian Caucasian Women with Infertility

Related to Polycystic Ovary Syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2002 January; 87(1):161–165.
193. Hyejin P, Kisok K. Associations between oral contraceptive use and risks of hypertension and prehypertension in a cross-sectional study of Korean women. BMC Womens Health 2013;13-39.
194. Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ et al. Condomuse promotes regression of intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. Int J Cancer 2003;107(5):811–816.
195. Hopkins K. Contraception in the Roman Empire. Comparative Studies in Society and History 1965.p.13-24.
196. Hsing AW, Gao YT, Wu G, Wang X, Deng J, Chen YL, Sesterhenn IA, Mostofi FK, Benichou J, and Chang C. Polymorphic CAG and GGN Repeat Lengths in the Androgen Receptor Gene and Prostate Cancer Risk: A Population-based Case-Control Study in China. The Journal of Cancer Research 2000;60:5111.
197. Hunter MH, Carek PJ. Evaluation and treatment of women with hirsutizm. Am Fam Physician 2003;67:2565-72.
198. Hutteman R, Bleidorn W, Penke L, Denissen JJ. It takes two: a longitudinal dyadic study on predictors of fertility outcomes. J Pers 2013 Oct;81(5):487-98.
199. Ibanez L, Ong KK, Mongan N,Jaaskelainen J, Marcos MV, Hughes IA, Zegher F, and Dunger DB. Androgen Receptor Gene CAG Repeat Polymorphism in the Development of Ovarian Hyperandrogenism. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2013;88(7):3333–3338.
200. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case–control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet 1996;348:498-505.
201. Iwata MC, Porquere L, Sorpreso IC, Baracat EC, JM. Soares Júnior. Association of oral contraceptive and metformin did not improve insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. Rev Assoc Med Bras. 2015 May-Jun;61(3):215-9.
202. Yane K, Kitahori Y, Konishi N, et al. Expression of the estrogen receptor in human thyroid neoplasms. Cancer Lett1994;84:59–66.
203. Yildizhan R, Gokce AI, Yildizhan B, Cim N. Comparison of the effects of chlormadinone acetate versus drospirenone containing oral contraceptives on metabolic and hormonal parameters in women with PCOS for a period of two-year follow-up. Gynecol Endocrinol 2015 May;31(5):396-400.
204. Yildizhan R, Yildizhan B, Adali E, Yoruk P, Birol F, Suer N. Effects of two combined oral contraceptives containing ethinylestradiol 30 mcg combined with either gestodene or drospirenone on hemostatic parameters, lipid profiles and blood pressure. Arch Gynecol Obstet 2009;280:255–61.
205. Yusefzadeh S. Survey on the efficacy and complications off different contraceptive in women. Asrar 2008;7(2):43–53.
206. Jacob T, Tennenbaum LD. Family assessment, rationale methods and future directions.Plenum Press, New York 1988.p.33-34.
207. Jacobson DL, Peralta L, Graham NM, Zenilman J. Histologic development of cervical ectopy: relationship to reproductive hormones. Sex Transm Dis 2000;27(5):252–258.
208. Jayaprakash V, Reid M, Hatton E, Merzianu M, Rigual N, MarshallJ, et al. Human papillomavirus types 16 and 18 in epithe-lial dysplasia of oral cavity and oropharynx: a meta-analysis,1985-2010. Oral Oncol 2011;47:1048-54.
209. Janabi A, Ghodsi Z. valuation of the reasons for the lack of consistency and continuity in health centers Tvsyrgan oral LD. Med J Soc Secur 2006;6 (34):58 155.

210. Jankovic SM, Jankovic SV. The control of hair growth. Dermatol Online J 1998;4:2.
211. Janssen OE, Hahn S, Tan S, Benson S, Elsenbruch S. Mood and sexual function in polycystic ovary syndrome. Semin Reprod Med 2008 Jan;26(1):45-52.
212. Jarva JA, Oinonen KA. Do oral contraceptives act as mood stabilizers? Evidence of positive affect stabilization. Arch Womens Ment Health 2007;10 (5):225-34.
213. Jensen KE, Schmiedel S, Norrild B, Frederiksen K, Iftner T, Kjaer SK. Parity as a cofactor for high-grade cervical disease among women with persistent human papillomavirus infection: a 13-year follow-up. British Journal of Cancer 2013; 108:234–239.
214. Jick H, Jick SS, Myers MW, Vasilakis C. Risk of acute myocardial infarction and low-dose combined oral contraceptives. Lancet 1996;347(9001):627-8.
215. Joffe H, Cohen LS, Harlow BL. Impact of oral contraceptive pill use on premenstrual mood: predictors of improvement and deterioration. Am J Obstet Gynecol 2003;189:1523–30.
216. Jones R. Beyond Birth Control: The Overlooked Benefits Of Oral Contraceptive Pills. Guttmacher Inst 2011;(11):1–9.
217. Jonušienė G, Žilaitienė B, Adomaitienė V, Liutkutė-Stražinskienė A, Adomaitytė R, Aniukienė R. Poros prisitaikymo skalė (Dyadic Adjusment Scale, DAS)-poros tarpusavio santykių kokybės vertinimo instrumentuotė. Lietuvos endokrinologija 2010; 18(1-4):48-53.
218. Jonušienė G, Žilaitienė B, Adomaitienė V, Liutkutė-Stražinskienė A, Adomaitytė R, Aniukienė R. The female sexual function index the methodology for the assessment of female function in a sample of Lithuanian women in postmenopause the female sexual function index. Baltic endocrinology 2012;6(1-2):18-22.
219. Jordan W. Pulmonary embolism. Lancet 1961;278:1146–7.
220. Juan J. Diez. Goiter in Adult Patients Aged 55 Years and Older: Etiology and Clinical Features in 634 Patients. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2005 Jul;60(7):920-3.
221. Junge , Mellinger U, Parke S, et al. Metabolic and haemostatic effects of estradiol valerate/dienogest, a novel oral contraceptive: A randomized, open-label, single-centre study. Clin Drug Investig 2011;31:573–84.
222. Kahraman K, Sukur YE, Atabekoglu CS, Ates C, Taskın S, Cetinkaya SE, Tolunay HE, Ozmen B, Sonmezer M, Berker B. Comparison of two oral contraceptive forms containing cyproterone acetate and drospirenone in the treatment of patients with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. Arch Gynecol Obstet 2014 Aug;290(2):321-8.
223. Kareva EN. Modern combined oral contraceptive pills. Eksp Klin Farmakol 2014; 77(1):30-7.
224. Kaushic C, Roth KL, Anipindi V, Xiu F. Increased prevalence of sexually transmitted viral infections in women: the role of female sex hormones in regulating susceptibility and immune responses. J Reprod Immunol 2011 Mar;88(2):204-9.
225. Kawabata W, Suzuki T, Moriya T, et al. Estrogen receptors (a and b) and 17b-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and 2 in thyroid disorders: possible in situ estrogen synthesis and actions. Mod Pathol 2003;16:437.
226. Keyes KM, Cheslack-Postava K, Westhoff C, Heim CM, Haloossim M, Walsh K, Koenen K. Association of hormonal contraceptive use with reduced levels of depressive symptoms: a national study of sexually active women in the United States. Am J Epidemiol 2013 Nov 1;178(9):1378-88.
227. Kelekci KH, Kelekci S, Yengel I, Gul S, Yilmas B. Cyproterone acetate or drospirenone containing combined oral contraceptives plus spironolactone or cyproterone acetate for

hirsutism: randomized comparison of three regimens. J Dermatolog Treat 2012 Jun; 23(3):177-83.
228. Kelly S, Davies E, Fearns S, McKinnon C, Carter R, Gerlinger C, Smithers A. Effects of oral contraceptives containing ethinylestradiol with either drospirenone or levonorgestrel on various parameters associated with well-being in healthy women:A randomized, single-blind, parallel-group, multicenter study. Clin Drug Investig 2010;30:325–36.
229. Kemmeren JM, Algra A, Meijers JC, Bouma BN, Grobbee DE. Effects of second and third generation oral contraceptives and their respective progestagens on the coagulation system in the absence or presence of the factor V Leiden mutation. Thromb Haemost 2002;87:199-205.
230. Kemmeren JM, Tanis BC, van den Bosch MA, et al. Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives (RATIO) study: ora contraceptives and the risk of ischemic stroke. Stroke 2002;33:1202-8.
231. Kennedy TG, Armstrong DT. Induction of vaginal mucification in rats with testosterone and 17beta-hydroxy-5alphaandrostan- 3-one. Steroids 1976;27:423–30.
232. Keramaris NC, Christodoulakos GE, Lambrinoudaki IV, Dalamanga A, Alexandrou AP, Bramis J, et al. The differential effect of estrogen, estrogen-progestin and tibolone on coagulation inhibitors in postmenopausal women. Climacteric 2007;10(5):400-7.
233. Kesic V, Poljak M, Rogovskaya S. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. Cervical cancer burden and prevention activities in Europe. 2012 Sep;21(9):1423-33.
234. Kim JJ, Choung SH, Choi YM, Yoon SH, Kim SH, Moon SY, et al. repeat polymorphism in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2008;90:2318–23.
235. Kim-Schulze S, Lowe Jr WL, Schnaper HW. Estrogen stimulates delayed mitogen-activated protein kinase activity in human endothelial cells via an autocrine loop that involves basic fibroblast growth factor. Circulation 1998;98:413–421.
236. Kingsberg S. Testosterone treatment for hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. J Sex Med 2007;4:227–34.
237. Kiriwat O, Petyim S. The effects of transdermal contraception on lipid profiles, carbohydrate metabolism and coagulogram in Thai women. Gynecol Endocrinol 2010;26: 361-5.
238. Klipping C, Marr J. Effects of two combined oral contraceptives containing ethinyl estradiol 20 microg combined with either drospirenone or desogestrel on lipids, hemostatic parameters and carbohydrate metabolism. Contraception 2005;71:409–16.
239. Kliučinskas M, Nadišauskienė R, Padaiga Ž, Špukaitė T. Prevalence of human papillomavirus among women aged 18– 35 years in Kaunas city. Lietuvos akušerija ir ginekologija 1999;1:19-22.
240. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovarian syndrome in unselected Black and White women of the southeastern United States: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:3078–3082.
241. Knopp RH, Broyles FE, Cheung M, et a l. Comparison of the lipoprotein, carbohydrate, and hemostatic effects of phasic oral contraceptives containing desogestrel or levonorgestrel . Contraception 2001;63:1–11.
242. Knudsen N, Bulow I, Laurberg P, et al. Low goiter prevalence among users of oral contraceptives in a population sample of 3712 women. Clin Endocrinol 2002;57:71.

243. Knudsen N, Bulow I, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H, Jorgensen T. Parity is associated with increased thyroid volume solely among smokers in an area with moderate to mild iodine deficiency. Eur J Endocrinol 2002 Jan;146(1):39-43.
244. Konno A, Murayma MI, Hasegawa T. Androgen receptor gene polymorphisms are associated with aggression in Japanese Akita Inu. Biology Letters 2011;7:658–660.
245. Korda JB. Female sexual dysfunction. Urologe A 2008;47:77–91.
246. Kovacs P. The risk of cardiovascular disease with secondand third-generation oral contraceptives. Medscape Womens Health 2002;7(4):3.
247. Kozlovienė D, Kazanavičius G. Padidėjusio moterų kūno plaukuotumo ryšys su testosterono lygiu kraujyje ir laisvų androgenų indeksu. Lietuvos Endokrinologija 2004; 12 (3,4):133-140.
248. Kozlovienė D. Padidėjusio moterų kūno plaukuotumo sąsajų su biocheminiu hiperandrogenizmu įvertinimas. Kaunas: Kauno medicinos universitetas. Daktaro disertacija. 2005.
249. Krattenmaccher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. Contraception 2000;62:29–38.
250. Kratzsch J, Fiedler GM, Leichtle A, Brugel M, Buchbinder S, Otto L, Sabri O, Matthes G, Thiery J. New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. Clin Chem 2005 Aug;51(8):1480-6.
251. Krauss RM, Burkman RT. The metabolic impact of oral contraceptives. Am J Obstet Gynecol 1992;167(4 Pt 2):1177-84.
252. Krintus M , Sypniewska G , Kuligowska-Prusinska M . Effect of second and third generation oral contraceptives on C-reactive protein, lipids and apolipoproteins in young, non-obese, non-smoking apparently healthy women . Clin Biochem 2010;43: 626–8.
253. Kriplani A, Periyasamy AJ, Agarwal N, Kulshrestha V, Kumar A, Ammini AC. Effect of oral contraceptive containing ethinyl estradiol combined with drospirenone vs. desogestrel on clinical and biochemical parameters in patients with polycystic ovary syndrome. Contraception 2010 Aug;82(2):139-46.
254. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. Climacteric 2005;8(1):3–63.
255. Kurdek AL. Dimensionality of the dyadic adjustment scale: evidence from heterosexual and homosexual couples. Journal of Family Psychology 1992; 6(1):22-35.
256. La Marca A, Spada E, Sighinolfi G, Argento C, Tirelli A, Giulini S, Milani S, Volpe A. Age-specific nomogram for the decline in antral follicle count throughout the reproductive period. Fertil Steril 2011;95: 684–688.
257. Labrie F, Nelanger P, Berubc R, Martel C, Cusan L, Gomez J, et al. Androgen glucuronides, instead of testosterone, as the new markers of androgenic activity in women. J Steroid Biochem Mol Biol 2006;99:182–8.
258. Lafaye A, Petit S, Richaud P, Houede N, Baguet F, Cousson-Gelie F. Dyadic effects of coping strategies on emotional state and quality of life in prostate cancer patients and their spouses. Psychooncology 2014 Jul;23(7):797-803.
259. Lara J. Burrows, Maureen Basha, Andrew T. Goldstein. The Effects of Hormonal Contraceptives on Female Sexuality:A Review Sex Med 2012;9:2213–2223.
260. Lass A, Brinsden P. The role of ovarian volume in reproductive medicine. Human Reproduction Update 1999;5(3):256-266.
261. Laukkanen JA., Kurl S. Blood pressure responses during exercise testing-is up best for prognosis? Ann Med. 2012 May;44(3):218-24.

262. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysphunction in the United States: Prevalance and predictors. JAMA 1999;281:537-44.
263. Lee M, Morgan M, Rapkin A.Clitoral and vulvar vestibular sensation in women taking 20 mcg ethinyl estradiol combined oral contraceptives: a preliminary study. J Sex Med 2011 Jan;8 (1):213-8.
264. Lello S, Vittori G, Paoletti AM, et al. Effects on body weight and body composition of a low-dose oral estroprogestin containing ethinyl estradiol 20 mg plus levonorgestrel 100 mg. Gynecol Endocrinol 2007;23:632–7.
265. Leo VD, Fruzzetti F, Musacchio MC, Scolaro V, Sabatino AD, Morgante G. Effect of a new oral contraceptive with estradiol valerate/dienogest on carbohydrate metabolism. Contraception 2013 Sep;88(3):364-8.
266. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thrombembolism: national follow-up study. BMJ 2009;339:b2890.
267. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Lokkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. BMJ 2011;343:1–15.
268. Lidegaard O. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. BMJ 2011;343.
269. Litta P, Agnello A, Azzena A. HPV genital infections and contraception. Clin Exp Obstet Gynecol 1992;19(2):136-8.
270. Livadas S, Chaskou S, Kandaraki AA, Skourletos G, Economou F, Christou M, et al:Anxiety is associated with hormonal and metabolic profile in women with polycystic ovarian syndrome. Clin Endocrinol 2011;75(5):698–70.
271. Lytiškai plintančių infekcijų diagnostika ir gydymas. Kaunas: Mokomoji knyga, KMU, 2007.p.2–11.
272. Loos RJ, Verhaeghe J, De Zegher F, Beunen G, Derom C, Fagard R, Mathieu C, Vlietinck R. J.Markers for cardiovascular disease in monozygotic twins discordant for the use of third-generation oral contraceptives. Hum Hypertens 2003 Jul;17 (7):481-5.
273. Lopez LM, Grimes DA, Schultz KF. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2012;4:CD006133.
274. Lorenzo EM. Familial study of hirsutism. J Clin Endocrinol 1970;31:556–64.
275. Lowe B, Spitzer RL, Grafe K, Kroenke K, Quenter A, Zipfel S, Buchholz C, Witte S, Herzog W: Comparative validity of three screening questionnaires for DSM-IV depressive disorders and physicians' diagnoses. Journal of Affective Disorders 2004;78:131-140.
276. Lundblad AM, Hansson KG. The effectiveness of couple therapy: pre- and post –assessment of dyadic adjustment and family climate. Journal of Couple and Relationship Therapy 2005;4(4): 39-55.
277. Luongo de Matos L, Angelucci MG, Cernea CL. Prevalence of oral and oropharyngeal human papillomavirus infection in Brazilian population studies: a systematic review. Braz J Otorhinolaryngol. 2015;81(5):554-567.
278. Maheshwari S, Sarraj A, Kramer J, El-Serag H. Oral contraception and the risk of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2007;47(4):506–613.
279. Malmborg A, Persson E, Brynhildsen J, Hammar M. Hormonal contraception and sexual desire: A questionnaire-based study of young Swedish women. Eur J Contracept Reprod Health Care 2015 Sep; 25:1-10.

280. Manal K. Al Kindi, Faiza S. Al Essry, Fatma S. Al Essry, Waad-Allah S. Mula-Abed. Validity of Serum Testosterone, Free Androgen Index, and Calculated Free Testosterone in Women with Suspected Hyperandrogenism. Oman Med J. 2012 Nov;27(6):471–474.
281. Manole D, Schildknecht B, Gosnell B, Adams E, Derwahl M. Estrogen Promotes Growth of Human Thyroid Tumor Cells by Different Molecular Mechanisms. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2001;86(3):1072-1077.
282. Margolis KL, Adami HO, Luo J, Ye W, Weiderpass E. A prospective study of oral contraceptive use and risk of myocardial infarction among Swedish women. Fertil Steril 2007;88:310-6.
283. Marks M, Gravitt PE, Gupta SB, Liaw KL, Kim E, Tadesse A, et al. The association of hormonal contraceptive use and HPV prevalence. Int J Cancer 2011 Jun 15;128(12): 2962-70.
284. Marks MA, Gravitt PE, Burk RD, Studentsov Y, Farzadegan H, Klein SL. Progesterone and 17beta-estradiol enhance regulatory responses to human papillomavirus type 16 virus-like particles in peripheral blood mononuclear cells from healthy women. Clin Vaccine Immunol 2010;17:609–17.
285. Maron BA, Leopold JA. Aldosterone receptor antagonists: effective but often forgotten. Circulation 2010;121(7):934–9.
286. Marsh M, Ronner W. The Fertility Doctor: John Rock and the Reproductive Revolution. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 2008.p.188–197.
287. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. J clin endocrinol Metab 2008; 93:1105–1120.
288. Martinelli I , Bucciarelli P, Mannucci PM. Thrombotic risk factors: Basic pathophysiology. Crit Care Med 2010;38(2)3–9 .
289. Martin-Loeches M, Ort i R M, Monfort M, et al. A comparative analysis of the modifi cation of sexual desire of users of oral hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. Eur J Contracept Reprod Health Care 2003;8:129–34.
290. Masters WH, Johnson V. Human Sexual Response. Boston: Little, Brown and Co. 1966.
291. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985;28:412–419.
292. McCoy NL, Matyas JR. Oral contraceptives and sexuality in university women. Arch Sex Behav 1996;25:73–90.
293. McKenna TJ. Screening for sinister causes of hirsutism. N Engl J Med 1994;331:1015–6.
294. McTiernan AM, Weiss NS, Daling JR. Incidence of thyroid cancer in women in relation to previous exposure to radiation therapy and history of thyroid disease. J Natl Cancer Inst 1984;73:575–581.
295. Melhado-Kimura V, Alegre SM, E, Pavin EJ. High prevalence of insulin resistance assessed by the glucose clamp technique in hormonal and non-hormonal contraceptive users. The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care 2015 (20):110-118.
296. Melkane AE, Auperin A, Saulnier P, Lacroix L, Vielh P, CasiraghiO, et al. Human papillomavirus prevalence and prognostic impli-cation in oropharyngeal squamous cell carcinomas. Head Neck 2014;36:257-65.

297. Melo NR, Aldrighi JM, Faggion D, et al. A prospective openlabel study to evaluate the effects of the oral contraceptive Harmonet (gestodene75/EE20) on body fat. Contraception 2004;70:65–71.
298. Mendoza N, Simoncini T, Genazzani AD. Gynecol Endocrinol. Hormonal contraceptive choice for women with PCOS: a systematic review of randomized trials and observational studies. 2014 Sep 25;30(12):850-60.
299. Meston C, Derogatis L. Validated Instruments for Assessing Female Sexual Function. Journal of Sex and Marital Therapy 2002; 28:55-164.
300. Middeldorp S, Meijers JC, van den Ende AE, van Enk A, Bouma BN, Tans G, et al. Effects on coagulation of levonorgestrel- and desogestrel-containing low dose oral contraceptives: a cross-over study. Thromb Haemost 2000;84:4-8.
301. Mifsud A, Ramirez S, Yong EL. Androgen receptor gene CAG trinucleotide repeats in anovulatory infertility and polycystic ovaries.J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3484–3488.
302. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2011 May 24;123(20):2292-333.
303. Minozzi M, Costantino D, Guaraldi C, Unfer V. The effect of a combination therapy with myo-inositol anda combined oral contraceptive pill versus a combined oral contraceptive pill alone on metabolic, endocrine, and clinical parameters in polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol 2011;27:920-4.
304. Mohammad NS, Nazli R, Khan MA, Akhtar T, Ahmad J, Zafar Z. Efect of combined oral contraceptives pills on lipid profile, blood pressure and body mass indes in women of child beraing age. KMUJ; 2013(5)1:22-26.
305. Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Mirghafourvand M, Froghy L, Javadzadeh Y, Razmaraii N. The effect of multivitamin supplements on continuation rate and side effects of combined oral contraceptives: A randomised controlled trial. Eur J Contracept Reprod Health Care 2015;20 (5):361-71.
306. Moller Leimkuhler AM, Heller J, Paulus NC: Subjective well-being and 'male depression' in male adolescents. J Affect Disord 2006;98:65-72.
307. Montes MB, Ferreira AC, Fenolio JC, Franceschini SA, Toloi MR. Effects of oral contraceptives in vaginal cytology. Pathologica 2000 Jun;92(3):185-8.
308. Moore J, Kennedy S, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2000;2:CD001019.
309. Morgan AM, Sabra LK. Hormonal contraception and HPV: a tale of differing and overlapping mechanisms. Open Access Journal of Contraception 2011;2:161–174.
310. Morgan M, Patti EG, Swati BG, Kai-Li L, Amha T, Esther K, et al. Combined Oral Contraceptive Use Increases HPV Persistence but Not New HPV Detection in a Cohort of Women From Thailand. J Infect Dis2011 Nov 15;204(10):1505–1513.
311. Moro F, Morciano A, Tropea A, et al. Effects of drospirenone-ethinylestradiol and/or metformin on CD4 + CD28null T lymphocytes frequency in women with hyperinsulinemia having polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. Reprod Sci 2013;20:1508–17.
312. Morotti E, Persico N, Battaglia B, Fabbri R, Meriggiola MC, Venturoli S, Battaglia C. Body imaging and sexual behavior in lean women with polycystic ovary syndrome. J Sex Med 2013 Nov;10(11):2752-60.
313. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. Vaccine 2006; 24 Suppl 3:42–51.

314. Moscicki AB: Impact of HPV infection in adolescent populations. Journal of Adolescent Health. 2005; 37: S3–S9.
315. Mosher WD, Martinez GM, Chandra A, et al. Use of contraception and use of family planning services in the United States:1 982–2002. Adv Data 2004;350:1-36.
316. Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. Vaccine. 2006;24 Suppl 3.p.1–310.
317. Nappi RE, Ferdeghini F, Sampaolo P, Brundu B, Sommacal A, Farina C et al. Androgens in the etiology and treatment of desire disorders in women. Urodinamica 2004;14:71-5.
318. Narkiewicz K, Graniero GR, D'Este D, Mattarei M, Zonzin P, Palatini P. Ambulatory blood pressure in mild hypertensive women taking oral contraceptives. A case–control study. Am J Hypertens 1995;8:249–53.
319. Nawal MN. Cervical Cancer: A Preventable Death. Rev Obstet Gynecol 2009; 2(4): 240–244.
320. Naz F, Jyoti S, Akhtar N, Afzal M, Siddique YH. Lipid profile of women using oral contraceptive pills. Pak J Biol Sci 2012 Oct 1;15(19):947-50.
321. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cervical Cancer. V 3.2013. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf
322. Nichols M, Robinson G, Bounds W, Newman B, Guillebaud J. Effect of four combined oral contraceptives on blood pressure in the pill-free interval. Contraception 1993;47:367–76.
323. Nielsen A, Kjaer SK, Munk C, Osler M, Iftner T. Persistence of highrisk human papillomavirus infection in a population-based cohort of Danish women. J Med Virol 2010;82(4):616–623.
324. Nisenbaum MG, de Melo NR, Giribela CRG, de Morais TL, Guerra GM, de Angelis K, et al Effects of a contraceptive containing drospirenone and ethinyl estradiol on blood pressure and autonomic tone: a prospective controlled clinical trial. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2014;175:62–66.
325. Nyberg S. Mood and physical symptoms improve in women with severe cyclical changes by taking an oral contraceptive contain ing 250-mcg norgestimate and 35-mcg ethinyl estradiol. Contraception 2013;87(6):773–81.
326. Nygaard B, Nygaard T, Court-Payen M, Jensen LI, Jensen PS, Nielsen KG, Fugl M, Hegedus L. Thyroid volume measured by ultrasonography and CT. Acta Radiologica 2002;43:269–274.
327. O'Brien PM, Backstrom T, Brown C, Dennerstein L, Endicott J, Epperson CN, et al. Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: the ISPMD Montreal consensus. Arch Womens Ment Health 2011;14 (1):13–21.
328. O'Brien T, Nguyen T. Lipids and lipoproteins in women. Mayo Clin Proc 1997;72:235–44.
329. Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N, Welter A, Heithecker R. Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. J Clin Endocrinol Metab 1995 Jun; 80(6):1816-21.
330. Oelkers W. Antimineralocorticoid activity of a novel oral contraceptive containing drospirenone, a unique progestogen resembling natural progesterone. Eur J Contracept Reprod Health Care 2002;7:19–26.
331. Oliver MB, Hyde JS, et al. Gender Differences in Sexuality: A Meta-Analysis. Psychological Bulletin 1993;l14:1,29-51.

332. Olsen NJ, Benko AL, Kowacs WJ. Variation in the androgen receptor gene exon 1 CAG repeat correlates with manifestations of autoimmunity in women with lupus. Endocrine Connections 2014;3:99–109.
333. Omran AR,Nazer IR. A resume of Islam's position on family planning and abortion. Induced Abortion: A Hazard to Public Health. Beirut, IPPF; 1972.
334. Oner G, Muderis I. A prospective randomized trial comparing low-dose ethinyl estradiol and drospirenone 24/4 combined oral contraceptive vs. ethinyl estradiol and drospirenone 21/7 combined oral contraceptive in the treatment of hirsutism. Contraception. 2011 Nov;84 (5):508-11.
335. Oranratanaphan S, Taneepanichsku S. A double blind randomized control trial, comparing effect of drospirenone and gestodene to sexual desire and libido. J Med Assos Thai 2006 Oct;89(4):17-22.
336. Orkun Cetin, Seda Keskin, Fatma Ferda Verit, Oguz Yucel. Effects of different progestins in oral contraceptives on sexual function and well-being of women. Eastern Journal of Medicine 2015;20:24-29.
337. Ottova B, Weiss P. Mental changes in women due to the use of hormonal contraception. Ceska Gynekol. 2015 Oct;80(5):355-9.
338. Palep-Singh M, Mook K, Barth J, et al. An observational study of Yasmin in the management of women with polycystic ovary syndrome. J Fa Plann Reprod Health Care 2004;30:163–5.
339. Panzer C, Wise S, Fantini G, Kang D, Munarriz R, Guay A, Goldstein I. Impact of oral contraceptives on sex hormonebinding globulin and androgen levels: A retrospective study in women with sexual dysfunction. J Sex Med 2006;3:104–13.
340. Paparodis R, Dunaif A. The Hirsute woman: challenges in evaluation and management. Endocr Pract 2011 Sep-Oct;17(5):807-18.
341. Parsey KS, Pong A. An open-label, multicenter study to evaluate Yasmin, a low-dose combination oral contraceptive containing drospirenone, a new progestogen. Contraception 2000;61:105–11.
342. Pastor Z, Holla K, Chmel R. The influence of combined oral contraceptives on female sexual desire: a systematic review. Eur J Contracept Reprod Health Care 2013 Feb; 18(1):27-43.
343. Patti EG, Siegel DM, Klein DI, Roghmann KJ. Sexual behavior, contraception, and risk among college students. J Adolesc Health 1999;25(5):336–343.
344. Pearlstein TB, Frank E, Rivera-Tovar A, Thoft JS, Jacobs E, Mieczkowski TA. Prevalence of axis I and axis II disorders in women with late luteal phase dysphoric disorder. J Affect Disord 1990; 20:129–34.
345. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. Int J Gynaecol Obstet 2009 May;105(2):107-8.
346. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet 2009 May; 105(2):103-4.
347. Pehlivanov B, Mitkov M. Efficacy of an oral contraceptive containing drospirenone in the treatment of women with polycystic ovary syndrome. Eur J Contracept Reprod Health Care 2007 Mar;12(1):30-5.
348. Petersen JL, Hyde JS. A Meta-Analytic Review of Research on Gender Differences in Sexuality, 1993–2007. Psychological Bulletin 2010;136:1,21–38.
349. Petersen JL, Hyde JS. Gender Differences in Sexual Attitudes and Behaviors: A Review of Meta-Analytic Results and Large Datasets. Journal of sex research 2011;48(2–3):149–165.

350. Philip E. Castle, Ana Cecilia Rodrguez, Robert D. Burk, Rolando Herrero, Sholom Wacholder, Allan Hildesheim Jorge Morales, Greg Rydzak,Mark Schiffman. Long-Term Persistence of Prevalently Detected Human Papillomavirus Infections in the Absence of Detectable Cervical Precancer and Cancer. JID 2011 March;203.
351. Plu-Bureau G, Hugon-Rodin J, Maitrot-Mantelet L, Canonico M. Hormonal contraceptives and arterial disease: an epidemiological update. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2013;27:35-45.
352. Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJM. Smoking increases the risk of venous trombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. Am J Hematol 2008; 83:97–102.
353. Poromaa IS, Segebladh B. Adverse mood symptoms with oral contraceptives. Acta Obstet Gynecol Scan. 2012;91(4):420–7.
354. Potts DM, Corson S, Derman RJ, Tyrer LB. Coitus interruptus. Fertility Control. Boston, Little, Brown and Co 1984;299-305.
355. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Hormonal contraception: recent advances and controversies. Fertil Steril 2008;90:103-113.
356. Pratt WF, Bachrach CA. What do women use when they stop using pill? Fam Plann Perspect 1987;19 Suppl 6:257–266.
357. Preston-Martin S, Bernstein L, Pike MC, Maldonado AA, Henderson BE. Thyroid cancer among young women related to prior thyroid disease and pregnancy history. Br J Cancer 1987;55:191–195.
358. Puga GM, de P Novais I, Katsanos CS, Zanesco A. Combined effects of aerobic exercise and l-arginine ingestion on blood pressure in normotensive postmenopausal women: A crossover study. Life Sci 2016;. pii: S0024-3205(16) 30141-2.
359. Qin Y, Jiao X, Simpson J, Chen Z. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. Hum Reprod Update. 2015;21(6):787-808.
360. Quint WGV, Scholte G, Van Doorn LJ, Kleeter B,Smits PHM, Lindeman J. 2001. Comparative analysis of human papillomavirus infections in cervical scrapes and biopsy specimens by general SPF10 PCR and HPV genotyping. J Pathol 194;51-58.
361. Ragin CC, Modugno F, Gollin SM. The epidemiology and risk factors of head and neck cancer: a focus on human papillomavirus. J Dent Res 2007;86:104–114.
362. Randall VA. Androgens and human hair growth. Clin Endocrinol 1994;40:439–457.
363. Raps M, Curvers J, Helmerhorst FM, Ballieux BEPB, Rosing J, THOMAssen S, et al. Thyroid function, activated protein C resistance and the risk of venous thrombosis in users of hormonal contraceptives. Thrombosis Research 2014;13 (4):640–644.
364. Raudrant D, Rabe T. Progestogens with antiandrogenic properties. Drugs 2003;63:463–92.
365. Recep Y, Begum Y, Ertan APY, Fatih B, Necdet S. Effects of two combined oral contraceptives containing ethinyl estradiol 30 μg combined with either gestodene or drospirenone on hemostatic parameters, lipid proffiles and blood pressure. Arch Gynecol Obstet 2009;280:255–261.
366. Redmond GP. Clinical evaluation of the woman with an androgenic disorder. In: Redmond GP, ed. Androgenic disorders. New York: Raven Press 1995;1–20.
367. Reenstein A, Ben-Aroya Z, Fass O, Militscher I, Roslik Y, Chen J, Abramov L. Vulvar vestibulitis syndrome and estrogen dose of oral contraceptive pills. J Sex Med 2007;4:1679–83.
368. Remschmidt C, Kaufmann AM, Hagemann I, Vartazarova E, Wichmann O, Delere Y. Risk factors for cervical human papillomavirus infection and high-grade intraepithelial

lesion in women aged 20 to 31 years in Germany. Int J Gynecol Cancer 2013 Mar;23(3):519-26.
369. Richardson H, Abrahamowicz M, Tellier PP et al. Modifiable risk factors associated with clearance of type-specific cervical human papillomavirus infections in a cohort of university students. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:1149–1156.
370. Rios X, Vergara JI, Wandurraga EA, Rey JJ. Clinical assessment of body hair in Colombian women: determining the cutoff score that defines hirsutism. Biomedica 2013 Jul-Sep;33(3):370-4.
371. Rivera-Woll LM, Papalia M, Davis SR, Burger HG. Androgen insufficiency in women: diagnostic and therapeutic implications. Human Reproduction Update 2004;10(5):421–432.
372. Robert LR. Hirsutism. The New England Journal of medicine 2005;353:2578-2588.
373. Roberts SC, Little AC, Burriss RP, Cobey KD, Klapilova K, Havlicek J, et al. Partner Choice, Relationship Satisfaction, and Oral Contraception: The Congruency Hypothesis. Psychol Sci. 2014 May 12;25(7):1497-1503.
374. Romano M, Festini F, Bronner L. Cross-sectional study on the determinants of work stress for nurses and intention of leaving the profession. Prof Inferm 2015 Oct-Dec;68 (4):203-10.
375. Ron E, Kleinerman RA, Boice Jr JD, LiVolsi VA, Flannery JT, Fraumeni Jr JF. Apopulation-based case-control study of thyroid cancer. J Natl Cancer Inst1987;79:1–12.
376. Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): A Multidimensional Self-Report Instrument for the Assessment of Female Sexual Function. Journal of Sex and Marital Therapy 2000;26:191-208.
377. Rosen R. FSFI Questionnaire, FSFI Scoring Appendix. Available at: http://www.fsfi-questionnaire.com/
378. Rosenberg MJ, Waugh MS, Meehan T. Use and misuse of oral contraceptives: risk indicators for poor pill taking and discontinuation. Contraception 1995;51:283–288.
379. Rosenberg MJ, Waugh MS. Oral contraceptive discontinuation: A prospective evaluation of frequency and reasons. Am J Obstetric Gynecol 1998;179(3):577–82.
380. Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Doggen CJ. Venous thrombosis in the elderly. J Thromb Haemost 2007;5(1):310-317.
381. Ru big A. Drospirenone: a new cardiovascular-active progestin with antialdos-terone and antiandrogenic properties. Climateric 2003;6 Suppl 3:49–54.
382. Sabatini R, Cagiano R. Comparison profiles of cycle control, side effects and sexual satisfaction of three hormonal contraceptives. Contraception. 2006 Sep;74(3):220-3.
383. Sadykova MSH, Zigizmund VA, Moiseeva OM, Faizieva FT. Characteristics of thyroid function in goiter patients taking oral contraceptives. Akush Ginekol (Mosk) 1986 Jul;(7):37-9.
384. Sadovsky R, Nusbaum M. Sexual health inquiry and support is a primary care priority. J Sex Med 2006;3:3-11.
385. Sand M, Rosen R, Meston C, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): A Potential “Gold Standart” Measure for Assessing Sexual Function in Women .Fertility and Sterility 2009; 92:128-129.
386. Sanders SA, Graham CA, Bass JL, Bancroft J. A prospective study of the effects of oral contraceptives on sexuality and well-being and their relationship to discontinuation. Contraception 2001;64(1):51–58.
387. Sanger N, Stahlberg S, Manthey T, Mittmann K, Mellinger U, Lange E, Kuhl H, Wiegratz I. Effects of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 2

mg dienogest on thyroid hormones and androgen parameters: conventional vs. extended-cycle use. Contraception 2008 Jun;77(6):420-5.
388. Sawaya ME, Shalita AR. Androgen receptor polymorphisms (CAG repeat lengths) in androgenetic alopecia, hirsutism, and acne. J Cutan Med Surg 1998 Jul;3(1):9-15.
389. Scharnagl H, Petersen G, Nauck M, Teichmann AT, Wieland H, Marz W. Double-blind, randomized study comparing the effects of two monophasic oral contraceptives containing ethinylestradiol (20 microg or 30 microg) and levonorgestrel (100 microg or 150 microg) lipoprotein metabolism. Contraception 2004;69:105-13.
390. Schindler AE. Antiandrogenic progestins for treatment of signs of androgenisation and hormonal contraception. Eur J Obstet Gy¬necol Reprod Biol 2004;(12):136-41.
391. Schindler AE. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. International Journal of Endocrinology and metabolism 2013:11(1):41-47.
392. Schmeink CE, Massuger LF, Lenselink CH, Quint WG, Melchers WJ, Bekkers RL.Effect of the menstrual cycle and hormonal contraceptives on human papillomavirus detection in young, unscreened women. Obstet gynecol 2010 Jul;116(1):67-75.
393. Scott ME, Ma Y, Kuzmich L, Moscicki AB. Diminished IFN-gamma and IL-10 and elevated Foxp3 mRNA expression in the cervix are associated with CIN 2 or 3. Int J Cancer 2009;124 (6):1379–1383.
394. Sedlak T, Bairey Merz CN, Shufelt C, Gregory KD, Hamilton M a. Contraception in Patients With Heart Failure. Circulation 2012;126:1396–400.
395. Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, Clifford CR, Cutone J, Walker AM. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. Obstet Gynecol 2007 Sep;110(3):587-93.
396. Seth R, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Qi M, et al. Long QT Syndrome and Pregnancy. J Am Coll Cardiol 2007;49(10):1092–8.
397. Shah NA, Antoine HJ, Pall M, Taylor KD, Azziz R, Goodarzi MO. Association of androgen receptor CAG repeat polymorphism and polycystic ovary syndrome. J Clin EndocrinolMetab 2008;93:1939–45.
398. Shahnazi M, Khalili AF, Kochaksaraei FR, Jafarabadi MA, Nahaee KA, Bayati JS. A comparison of second and third generations combined oral contraceptive pills' effect on mood. Iran Red Crescent Med J 2014 Aug;16(8):1-7.
399. Shai A, Brake T, Somoza C, Lambert PF. The human papillomavirus E6 oncogene dysregulates the cell cycle and contributes to cervical carcinogenesis through two independent activities. Cancer Res 2007;67(4):1626–1635.
400. Shifren JL, Davis SR, Moreau M, et al. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 Study. Menopause 2006;13:770.
401. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2009;53:221–31.
402. Simon J, Braunstein G, Nachtigall L, et al. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:5226.
403. Sitruk-Ware R, Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2013;27: 13–24.
404. Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. Hum Reprod Update 2005; 12(2):169–78.
405. Skouby SO, Endrikat J, Dusterberg B, Schmidt W, Gerlinger C, Wessel J, et al. A 1-year randomized study to evaluate the effects of a dose reduction in oral contraceptives

on lipids and carbohydrate metabolism: 20 microg ethinyl estradiol combined with 100 microg levonorgestrel. Contraception 2005;71:111-7.
406. Skrzypulec V, Drosdzol A. Evaluation of the quality of life and sexual functioning of women using a 30-microg ethinyloestradiol and 3-mg drospirenone combined oral contraceptive. Eur J Contracept Reprod Health Care 2008 Mar;13(1):49-57.
407. Smith EM, Ritchie JM, Galask R, Pugh EE, Jia J, Ricks-McGillan J. Case-control study of vulvar vestibulitis risk associated with genital infections. Infect Dis Obstet Gynecol 2002;10(4):193-202.
408. Snabytė A, Kaduševičius E, Žilaitienė B, Čiaplinskienė L. Geriamosios hormoninės kontracepcijos vartojimo įvertinimas Lietuvos vaistinių praktikos duomenimis. Kaunas: LSMU Medicinos akademija, farmacijos fakultetas, Fiziologijos ir farmakologijos institutas, Magistrinis darbas; 2015. .1.
409. Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Health Qual Life Outcomes 2003;1:29.
410. Spanier GB, Thompson L. A confirmatory analysis of the DAS. Journal of Marriage and Family 1982;44:731-738.
411. Spanier GB. Measuring dyadic adjustment: new scales for assessing the quality of marriage and similar dyads. Journal of Marriage and the Family 1976;38:15-28.
412. Speroff L, DeCherney A. Evaluation of a new generation of oral contraceptives. The Advisory Board of a new generation of oral contraceptives. The AdvisoryBoard for the Progestins. Obstet Gynecol 1993;81:1034-47
413. Sperry L. Assessment of couples and families, contemporary and cutting-edge strategies. Taylor and Francis, New York 2004.p.137-138.
414. St Guily JL, Jacquard AC, Pretet JL, Haesebaert J, Beby-DefauxA, Clavel C, et al. Human papillomavirus genotype distributionin oropharynx and oral cavity cancer in France-the EDiTH VIstudy. J Clin Virol 2011;51:100-4.
415. Stanely M. Gynecol Oncol. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. 2010 May;117 Suppl 2:5-10.
416. Stankevičius H, Klimas V. Hormonai ir kontracepcija. Vilnius; 2000.p.1.
417. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. Vaccine 2006; 24 Suppl 1:16–22.
418. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2013;347(September):1–12.
419. Stensen S, Kjaer SK, Jensen SM, Frederiksen K, Junge J, Iftner T, Munk C. Factors associated with type-specific persistence of high-risk human papillomavirus infection: A population-based study. Int J Cancer 2016 Jan 15;138(2):361-8.
420. Stovall DW, Scriver JL, Clayton AH, Williams CD, Pastore LM. J Sex Med. Sexual function in women with polycystic ovary syndrome. 2012 Jan;9(1):224-30.
421. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. Endocr Rev 2007;28(5): 521–574.
422. Strauss JF, Mastroianni L. In memoriam: Celso-Ramón García, M.D. (1922-2004), reproductive medicine visionary. Journal of Experimental and Clinical Assisted Reproduction 2005;2 (1): 2.
423. Strufaldi R, Pompei LM, Steiner ML, Cunha EP, Ferreira JA, Peixoto S, Fernandes CE. Effects of two combined hormonal contraceptives with the same composition and different doses on female sexual function and plasma androgen levels. Contraception. 2010 Aug;82(2):147-54.

424. Suthipongse W, Taneepanichskul S. An open-label randomized comparative study of oral contraceptives betweenmedications containing 3 mg drospirenone/30 microg ethinylestradiol and 150 microg levonogestrel/30 microg ethinylestradiol in Thai women. Contraception 2004;69:23–6.
425. Taneepanichskul S, Phupong V. Influence of a new oral contraceptive with drospirenone on lipid metabolism. Gynecol Endocrinol 2007;23:347-50.
426. Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM, et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med 2001; 345:1787-93.
427. Tanis BCet al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med 2001; 345: 1787–1793.
428. Tans G, Curvers J, Middeldorp S, THOMAssen MCLGD, Meijers JC, Prins MH, et al. A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel- and desogestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways. Thromb Haemos t2000; 84:15-21.
429. Tercio Lemos de Morais, Cassiana Giribela, Marcelo Gil Nisenbaum, Grazia Guerra, Nilson Mello, Edmundo Baracat, Fernanda M. Consolim-Colombo. Effects of a contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol on blood pressure, metabolic profile and neurohumoral axis in hypertensive women at reproductive age. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology 2014;182:113–117.
430. Thatcher SS, NaftolinF. The aging and aged ovary. Semin Reprod Endocrinology 1991;9:189-199.
431. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2008 Stockholm, Sweden: The Nobel Assembly at Karolinska Institutet; 2008. Oct 6. Available at: http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2008/press.html
432. Thompson KMJ. A Brief History of Birth. Ourbodiesourselves 2013;14:2-1.
433. Tirabassi G, Cignarelli A, Perrini S, Delli Muti N, Furlani G, Gallo M, Pallotti F, Paoli D, Giorgino F, Lombardo F, Gandini L, Lenzi A, Balercia G. Influence of CAG Repeat Polymorphism on the Targets of Testosterone Action. Int J Endocrinol 2015:1-12.
434. Types of Arrhythmia. July 1, 2011. Retrieved 19 March 2015. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Cardiac_arrhythmia
435. Torkzahrani S. Heidari A, Mostafavi-Pour Z, Ahmadi M, Zal F. Amelioration of lipid abnormalities by vitamin therapy in women using oral contraceptives. Clin Exp Reprod Med 2014 Mar;41(1):15-20.
436. Tosh D, Panda B, Rao TN, Babu A, Satti V, Raghnadharao D, Singh L, Rao L. CAG and GGN Repeat Length Polymorphisms of Androgen Receptor Gene in Women with Breast Cancer: A Case-Control Study from South India. Journal of Cancer Therapy 2012;3:741-748.
437. Traen B, Gravninggen K. The Use of Protection for Sexually Transmitted Infections (STIs) and Unwanted Pregnancy among Norwegian Heterosexual Young Adults 2009. Sex Cult 2011;15(2):195–212.
438. Traish AM, Kim N, Stankovic M, Goldstein I, Kim NN. Testosterone increases blood flow and expression of androgen and estrogen receptors in the rat vagina. J Sex Med 2007;4:609–19.
439. Tretjakova V. Kontraceptinė elgsena Europos šalyse. Socialinė teorija, empirija, politika ir praktika 2012;6:125–37.
440. Tricotel A, Raguideau F, Collin C, Zureik M.Estimate of Venous Thromboembolism and Related-Deaths Attributable to the Use of Combined Oral Contraceptives in France. PLoS One 2014;9(4):93792.

441. Tuppurainen R, Klimscheffskij M, Venhola T, Dieben OM. The combined contraceptive vaginal ring (NuvaRing®) and lipid metabolism: a comparative study. Contraception 2004;69:389–394.
442. Tzeng OCS. Measurement of love and intimate relations. Westport, CT: Greenwood Publishing Group, Inc. 1993.
443. United Nations Department of Economic and Social Affairs-Population Division. Trends in Contraceptive Methods Used Worldwide. Popul Facts; 2013(9); p.49–50.
444. Unluhizarci K, Kaltsas G, Kelestimur F. Non polycystic ovary syndrome–related endocrine disorders associated with hirsutism European Journal of Clinical Investigation 2012;42(1): 86–94.
445. Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centras. Žmogaus papilomos viruso prevencijos metodinės rekomendacijos.2014.p.2-11.
446. Van Anders SM, Dunn EJ. Are gonadal steroids linked with orgasm perceptions and sexual assertiveness in women and men?. Hormones and Behavior 2009;56;206–213.
447. Van Anders SM, Hamilton LD, Schmidt N, Watson NV. Associations between testosterone secretion and sexual activity in women. Hormones and Behavior 2007;51:477–482.
448. Van Anders SM. Testosterone and Sexual Desire in Healthy Women and Men. Arch Sex Behav 2012;41:1471–1484.
449. Van der Mooren MJ, Klipping C, Van Aken B, Helmerhorst E, Spielmann D, Kluft C. A comparative study of the effects of gestodene 60 microg/ethinylestradiol 15 microg and desogestrel 150 microg/ethinylestradiol 20 microg on hemostatic balance, blood lipid levels and carbohydrate metabolism.Eur J Contracept Reprod Health Care 1999 Nov; (4) 2:27-35.
450. Van Hylckama Vlieg a, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. BMJ 2009;339:b2921.
451. Van LRH, Laan E. Sex, hormones and brain. The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care 1997;2:247-251.
452. Van Vlijmen EF, Brouwer JL, Veeger NJ, Eskes TK, de Graeff PA, van der Meer J. Oral contraceptives and the absolute risk of venous thromboembolism in women with single or multiple thrombophilic defects. Arch Intern Med 2007;167:282-9.
453. Vanagienė V. Kontracepcijos metodo pasirinkimo tendencijos Lietuvoje ir jas lemiantys veiksniai. Lietuvos akušerija ir ginekologija 2007;10 (4):30-336.
454. Vand de Berg MH, van Dulmen-den Broeder E, Overbeek A, Twisk JWR, Schats R, van Leeuwen FE, Kaspers GJ, Lambalk CB. Comparison of ovarian function markers in users of hormonal contraceptives during the hormone-free interval and subsequent natural early follicular phases. Human Reproduction 2010;25(6):1520-1527.
455. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. N Engl J Med 2001;344:1527-35.
456. Vasjanova V. Moterų seksualinė disfunkcija. Lietuvos akušerija ir ginekologija 2008; 11(3):248-253.
457. Vega-De Rodriguez G, Fuertes-De la Haba A, Pelegrina I. Thyroid status in long-term, high-dose oral contraceptive users. Obstet Gynecol 1972 May;39(5):779-83.
458. Venturoli S, Paradisi R, Saviotti E, Porcu E, Fabbsi R, Orsini LF. Ulrtasouns study of ovarian and uterine morphology in women with PCOS before, during and after treatment with CPA and EE. Arch Gynecol 1985;237:1-10.
459. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and

CPRD databases. BMJ 2015;350:2135. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4444976/
460. Vogt SL, Gravitt PE, Martinson NA, Hoffmann J, D'Souza G.Concordant oral-genital HPV infection in South Africa couples:evidence for transmission. Front Oncol 2013;3:303.
461. Vottero A, Stratakis CA, Ghizzoni L, Longui CA, Karl M, and Chrousos GP. Androgen Receptor-Mediated Hypersensitivity to Androgens in Women with Nonhyperandrogenic Hirsutism: Skewing of X-Chromosome Inactivation. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2013; 84(3):1091–1095.
462. Vu L., Le H., Luong O., Tran H., Nguyen N., Luu H. Prevalence of cervical human papillomavirus infection among married women in Hanoi, Vietnam, 2010. Asia Pac J Public Health. 2012 Mar;24(2):385-90.
463. Walentowicz-Sadłecka M, Sadlecki P, Marszalek A, Grabiec M. Cigarette smoking among women attending cervical cancer screening program. Przegl Lek 2012;69(10): 914-7.
464. Wallwiener CW, Wallwiener LM, Seeger H, Mück AO, Bitzer J, Wallwiener M. Prevalence of Sexual Dysfunction and Impact of Contraception in Female German Medical Studentsj J Sex Med 2010;7:2139–2148.
465. Walsh KE, Berman JR. Sexual dysfunction in the older woman: An overview of the current understanding and management. Drugs Aging2004;21:655–75.
466. Westberg L, Baghaei F, Rosmond R, Hellstrand M, Landen M, Jansson M, Holm G, Bjorntorp P, and Eriksson E. Polymorphisms of the Androgen Receptor Gene and the Estrogen Receptor β Gene Are Associated with Androgen Levels in Women. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2013;86(6):2562–2568.
467. Whiston CS. Principles and applications of assessment in counseling. Brooks/Cole, Belmont, CA 2009.p.287.
468. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. Lancet 1996;348 (9026):498-505.
469. WHO Regional Office for Europe. WHO regional strategy on sexual and reproductive health: reproductive health/pregnancy programme. Copenhagen Denmark, 2001. Available from: http://www.euro.who.int/data/ass
470. WHO. Introduction to Drug Utilization Research Introduction to Drug Utilization Research. 2003.
471. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report on a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3–5 June, 1997. WHO/NUT/NCD/98.1. Technical Report Series Number 894. Geneva: World Health Organization, 2000.
472. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Consultation. WHO Technical Report Series Number 854. Geneva: World Health Organization, 1995.
473. WHO.Serie de rapports teqniques, n572.1995.
474. Wiegel M, Meston C, Rosen R. The Female Sexual Function Index (FSFI): Cross-Validation and Development of Clinical Cutoff Scores. Journal of Sex anf Marital Therapy 2005;31:1-20.
475. Wiegrat I, Kutschera E, Lee JH, Moore C, Mellinger U, Winkler UH, et al. Effect of four oral contraceptives on thyroid hormones, adrenal and blood pressure parameters. Contraception 2003 May;67(5):361-6.
476. Wiegratz I, Lee J H, Kutschera E, et al. Effect of dienogest- containing oral contraceptives on lipid metabolism. Contraception 2002;65:223–9.

477. Wiegratz I, Kutschera E, Lee JH, Moore C, Mellinger U, Winkler UH, Kuhl H. Effect of four different oral contraceptives on various sex hormones and serum-binding globulins. Contraception 2003;67:25–32.
478. Wiegratz I, Stahlberg S, Manthey T, Sanger N, Mittmann K, Palombo-Kinne E, et al. Effects of combined oral contraceptive ethinylestradiol (30 microg) and dienogest (2 mg) on carbohydrate metabolism during 1 year of conventional or extended-cycle use. Horm Metab Res 2010 May; 42 (5):358-63.
479. Wilson ESB, Cruickshank J, McMaster M, Weir RJ. Br. A prospective controlled study of the effect on blood pressure of contraceptive preparations containing different types and dosages of progestogen. J Obstet Gynaecol 1984;91:1254–60.
480. Wilson NM, Laursen M, Lidegaard O. Oral contraception in Denmark 1998-2010. Acta Obstet Gynecol Scand 2012;91:810–5.
481. Witting K, Santtila P, Jern P, et al. Evaluation of the Female Sexual Function Index in a population based sample from Finland. Arch Sex Behav 2008;37 912-924.
482. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case–control study. Lancet 1997 (349).p. 1202–9.
483. World Health Organization, authors. Weekly Epidemiological Record. Geneva;World Health Organization; 2009. Human papillomavirus vaccines. Available at: http://www.who.int/wer/2009/wer8415.pdf.
484. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use (4thed.) World organization 2009. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563888_eng.pdf
485. Wu CQ, Grandi SM, Filion KB, Abenhaim HA, Joseph L, Eisenberg MJ. Drospirenonecontaining oral contraceptive pills and the risk of venous and arterial thrombosis: a systematic review. BJOG 2013;120:801–10.
486. Zhang C, Dang J, Xu H, Bao J, Guo M, Pei L,et al. Associations between androgen receptor CAG & GGN repeat polymorphism and recurrent spontaneous abortions in Chinese women. Indian J Med Res 2014 May;139:730-736.
487. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand 1983; 67(6):361-70.
488. Zimmerman Y, Eijkemans MJC, Coelingh-Bennink HJT, Blankenstein MA, Fauser B.C.J.M. The effect of combined oral contraception on testosterone levels in healthy women: a systematic review and meta-analysis. Human Reproduction Update 2014; 20(1):76–105.
489. Zimmerman Y, Foidart JM, Pintiaux A, Minon JM, Fauser BC, Cobey K, Bennink CHJ.Restoring testosterone levels by adding dehydroepiandrosterone to a drospirenone containing combined oral contraceptive: II. Clinical effects. Contraception 2015 Feb; 91(2):134-42.
490. Zotz RB, Klockner S, Scharf RE, Gerhardt A. Interaction between oral contraceptive use and coagulation factor levels in deep vein thrombosis. J Thromb Haemost 2007;5(2):589-601.
491. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical pplication. Nat Rev Cancer 2002;2:342–50.

AUTORĖS PUBLIKUOTŲ DARBŲ SĄRAŠAS

Publikacijos disertacinio darbo tema leidiniuose, referuojamuose duomenų bazėje „Thomson Reuters Web of Knowledge“ ir turinčiuose citavimo rodiklį:

1. Čiaplinskienė L, Žilaitienė B, Verkauskienė R, Žalinkevičius R, Bumbulienė Ž, Vanagienė V, Bitzer J. The effect of anti - androgenic progestin containing combined oral contraceptives on female sexual function: the prospective randomized study. The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care 2016. Priimtas spausdinimui. (Citavimo rodiklis 1,394).

Publikacijos disertacinio darbo tema recenzuojamuose mokslo leidiniuose, referuojamuose kitose duomenų bazėse:

1. Juškevičiūtė G, Čiaplinskienė L, Smalinskienė A, Žilaitienė B. Androgenų receptoriaus polimorfizmas ir moters reprodukcinė sveikata. Lietuvos Endokrinologija 2015;23(1-4):54-59.
2. Pagareckaitė M, Čiaplinskienė L, Stončiūtė G, Kalvelytė I, Žalinkevičius R, Žilaitienė B. Mažų dozių sudėtinių kontraceptinių tablečių su drospirenonu poveikis moters seksualinei funkcijai. Lietuvos endokrinologija 2014;22(1-4):1-5.
3. Čiaplinskienė L, Žilaitienė B, Vanagienė V, Grušaitė I, Garbauskaitė I, Vanagas T, Jonušienė G. Hormoninė kontracepcija ir moters seksualinė funkcija. Lietuvos endokrinologija 2011;19(4):104-111.

Publikacijos disertacinio darbo tema kituose recenzuojamuose mokslo leidiniuose:

1. Čiaplinskienė L, Kazanavičienė B, Kozlovienė D, Stončiūtė G, Kalvelytė I, Krikščiūnienė R, Žalinkevičius R, Žilaitienė B. Challenges in clinical assessment of hirsutism using modified Ferriman-Gallwey scale. Baltic endocrinology 2014;8(1-2):1-9.
2. Danylaitė V, Čiaplinskienė L, Žilaitienė B. Hiperandrogenizmas ir moters seksualinė funkcija. Seksualinė medicina 2014;2:38-41.

Publikacijos ne disertacinio darbo tema leidiniuose, referuojamuose duomenų bazėje „Thomson Reuters Web of Knowledge“ ir turinčiuose citavimo rodiklį:

1. Matulevičius V, Ostrauskas R, Krasauskas K,Verkauskienė R, Čiaplinskienė L, Urbanavičius V. Adrenal androgen producing adenoma associated with epileptic seizures. Case report. Acta Endocrinologica 2014; 3(3):487-494.

Tarptautiniai pranešimai:

1. 2016 m. 18-asis Europos Seksualinės Medicinos draugijos (angl. European Society of Sexual Medicine) kongresas Madride, Ispanijoje. Skaitytas žodinis pranešimas: Influences of hormone-based contraception on female sexual function.
2. 2015 m. 12-asis Europos Kontraceptologijos ir Reprodukcinės Sveikatos draugijos (angl. European Society of Contraception and Reproductive Health) seminaras Telavive, Izraelyje: „Medicininių, kultūrinių, religinių ir socialinių barjerų pašalinimas, sudaront efektyvios ir saugios kontracepcijos“. Skaitytas žodinis pranešimas: The effect of combined oral contraceptives with anti-androgenic progestin on female sexual function.
3. 2015 m. 17-asis Euroos Endokrinologijos draugijos kongresas Dubline, Airijoje. Atrinktas stendinis pranešimas žodiniam pristatymui**:** Difficulties in the evaluation of hirsutism using the modified Ferriman-Gallwey scale.
4. 2014 m. 13-asis Europos Kontraceptologijos ir Reprodukcinės Sveikatos draugijos (angl. European Society of Contraception and Reproductive Health) kongresas Lisabonoje, Portugalijoje: "Seksualinės ir reprodukcinės sveikatos iššūkiai". Skaitytas žodinis pranešimas: Do hyperandrogenic women have a better sexual functioning?

AUTORĖS PUBLIKUOTŲ DARBŲ KOPIJOS

CERTIFICATION

21st of April, 2016

To whom it may concern:

I confirm that an article:

Čiaplinskienė L., Žilaitienė B., Verkauskienė R., Žalinkevičius R., Bumbulienė Ž., Vanagienė V., Bitzer J. The effect of anti-androgenic progestin containing combined oral contraceptives on female sexual function: the prospective randomized study.

is accepted for publication in *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*.

Editor-in-Chief

Professor Emeritus Johannes Bitzer

The Editorial Office
Opalfeneweg 3
1740 Ternat
Belgium
Tel: +32 2582 0852
Fax: +32 2582 5515
E-mail: journal@escrh.eu

The effect of anti-androgenic progestin containing combined oral contraceptives on female sexual function: the prospective randomized study

Name of the authors and their affiliations

Lina Čiaplinskienė[1], Birutė Žilaitienė[1], Rasa Verkauskienė[1], Rimantas Žalinkevičius[1], Žana Bumbulienė[2], Virginija Vanagienė[3], Johannes Bitzer [4]

[1]*Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Institute of Endocrinology, Kaunas, Lithuania*

[2]*Vilnius University, Faculty of Medicine, Clinic of Obstetrics and Gynecology, Vilnius, Lithuania*

[3]*Lithuanian University of Health Sciences, Department of Obstetrics and Gynecology, Kaunas, Lithuania*

[4]*University of Basel, University Hospital Basel, Department of Obstetrics and Gynecology, Basel, Switzerland*

CONTACT

Birutė Žilaitienė

Institute of Endocrinology, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, Eivenių 2, LT 50009 Kaunas, Lithuania

E-mail: zilaitiene@gmail.com

ABSTRACT

Objectives. The study investigated the effects on female sexual function of a progestogen-containing combined oral contraceptive (COC) with an antiandrogenic profile taken in a continuous regimen.

Methods. In this prospective randomised single-institution study, 80 healthy women with a monogamous partner and an active sexual life were randomised into two groups for a period of 3 months. Women in the exposed group (n=40) took a COC containing 30 µg ethinylestradiol (EE) and 3 mg drospirenone (DRSP) in a 21/7 regimen. Women in the control group (n=40) used either a barrier contraceptive method (BCM) or a natural family planning method (NFPM). Participants were asked to complete a set of validated questionnaires to assess sociodemographic variables and measure Female Sexual Function Index (FSFI).

Results. The total FSFI score (p<0.0001), as well as the desire (p=0.04) and arousal (p=0.03) scores, were significantly lower in the COC group after 3 months of hormonal contraceptive use compared with baseline. Women using BCM or NFPM showed an improvement in total FSFI score (p=0.02). Hormonal contraception with DRSP increased the likelihood of worse sexual function in the desire (odds ratio [OR] 2.47; 95% confidence interval [CI] 1.22, 4.98; p=0.01) and arousal domains (OR 2.85; 95% CI 1.34, 5.93; p=0.005), and in total FSFI score (OR 2.01; 95% CI 1.45, 2.79; p<0.001). The results remained statistically significant even after adjustment for smoking status.

Conclusions. The study found evidence that women taking a combined EE/DRSP COC for 3 months may have a worsening of sexual function as measured by FSFI.

KEYWORDS
Combined oral contraceptives, Drospirenone, Female sexual function

Introduction

Combined oral contraceptives (COCs) provide safe, effective and reversible contraception, and are widely used by women for fertility control [1]. COCs combine a progestogen with an estrogen, usually ethinylestradiol (EE). Newer COCs contain less androgenic progestogens such as drospirenone (DSRP), a 17α-spirolactone derivative, gestodene or desogestrel [2]. The use of COCs has been associated with untoward effects on sexual function, particularly with regard to a possible impact on sexual desire [3]. The effects, however, appear to be mixed: a small percentage of women experience an increase or a decrease, while the majority remain unaffected [4].

Adverse effects can influence contraceptive method acceptance and continuation rates [5]. Negative changes in mood and sexuality were found to be a strong predictor of discontinuation in the first 6 months of COC use, emphasising the need to understand the mechanisms underlying negative effects [2,6].

The primary mechanism of action of COCs is the suppression of ovulation [7]. The estrogenic component in COCs causes an increase in the production of sex hormone binding globulin (SHBG), which leads to a decrease in circulating free testosterone [8-9]. In addition, mainly through the action of progestogens, COCs directly suppress the production of androgens in the ovaries and, to a lesser degree, in the adrenal glands [8- 9]. Antiandrogenic progestogens inhibit the enzyme 5α-reductase, which converts testosterone to dihydrotestosterone, the latter being the form that binds to cellular receptors [9-10]. The changes in androgen levels vary depending on the individual concerned [9]. Although the levels of testosterone and free testosterone are reduced in COC users, sexual interest is not always affected. There is no clear association between androgen level and low desire [9].

The complex effects of COCs on women's sexuality and the as yet limited understanding of the variability of effects across women are now generally accepted. [11]. We still, however, need more studies in which women who share a sociocultural background and relationship characteristics are randomised to a COC with an antiandrogenic progestogen or to non-hormonal contraception.

The research hypothesis of this study is that changes in sexual function in women using a COC with an antiandrogenic component are significantly different from those observed in women not using this type of contraception.

Methods

We conducted a study to investigate the effects of a COC containing 30 μg ethinylestradiol (EE) and 3 mg drospirenone (DRSP) on female sexual function, measured using the Female Sexual Function Index (FSFI) at baseline and after

3 months, and compared the changes to those in a group of women using non-hormonal contraception.

Study design

Between January 2014 and January 2015 we performed a prospective randomised study comparing two groups of women with respect to differences in FSFI scores at baseline and after 3 months of contraceptive use. The study was carried out in Lithuania, in the Institute of Endocrinology, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas. Recruitment and follow-up of the study participants were performed by one gynaecologist (Lina Čiaplinskienė)

Power analysis

Sample size was determined using the Paniotto formula for a finite population (n=1/(Δ^2+1/N), where n is the sample size, Δ is the margin of error (in our case 5%) and N is the general totality: n=1/(0.05^2+1/100)=80. Of 100 women screened, 80 were recruited, which was a statistically representative sample according to the sample size calculation.

The internal consistency of the FSFI scale in the present sample was high (Cronbach's α=0.85). As there are no data in the literature about the differences we could expect after 3 months, the FSFI power analysis was calculated using the changes in total FSFI score in the hormonal contraception group (Δ 9.56), the changes in total FSFI score in the non-hormonal contraception group (Δ −0.80) and the changes in total FSFI score in the whole study population (Δ 8.35), where the type I (α) error rate was 0.05. The FSFI statistical power of our study analysis was 0.999 (β<0.1).

Study sample

One hundred healthy women who attended the institute for contraceptive counselling and who met the inclusion criteria were informed about the planned study (Fig.1). The women received detailed information about the randomisation procedure and were told that to take part they should be willing to use the assigned method continuously for 3 months. Detailed hormonal, metabolic and coagulation profile investigations and gynaecologist follow-up throughout the study were incentives for participants to take part in the trial. Of 100 screened women, 80 agreed to participate in the study. Participants were enrolled after giving their informed consent.

Inclusion criteria

- Healthy women aged 18–40 years; no use of hormonal contraceptives for 6 months or longer prior to inclusion, and at risk of pregnancy.
- Sexually active with a stable sexual partner (monogamous partner) in the preceding 6 months.
- Women without known chronic non-infectious diseases or without chronic/ acute infectious diseases.

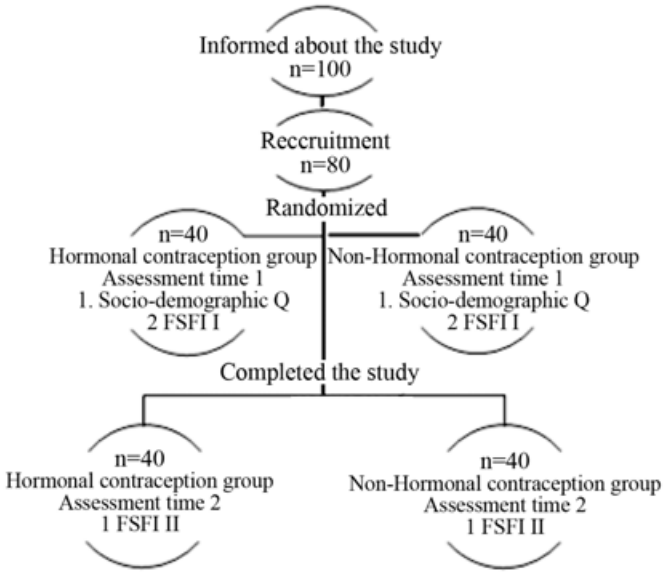


Figure 1. Study flow diagram.

Exclusion criteria

- Women with contraindications to the use of combined hormonal contraceptives (World Health Organization categories 3 and 4) [12].
- Women with irregular menstrual cycles (less than 25 days or more than 35 days).
- Pregnancy (pregnancy testing was performed).

Height, weight and blood pressure were measured and a routine gynaecological examination was performed.

Sociodemographic questionnaire

At the start of the study, a medical history was taken from all participants and they were asked to complete a sociodemographic questionnaire on age; marital status; level of education; smoking habits (yes/no); if yes, number of cigarettes per day; number of pregnancies; and number of children.

Recruitment

All participants were randomly assigned by computer to one of two groups. Recruitment was facilitated by the fact the participants knew they would be followed by one gynaecologist throughout the study and laboratory tests would be carried out free of charge.

During the recruitment visit, the women were weighed without outer clothing, using electronic scales. Height was measured and body mass index (BMI) was calculated by dividing weight (kg) by the square of height (m^2).

Women assigned to group A were given a COC containing 30 μg EE and 3 mg DRSP, in a 21/7 regimen, for three cycles. The women had to pay for the COC. They

were informed about the efficacy, possible side effects and risks related to the use of COCs.

Women assigned to group B were told to continue using the non-hormonal contraceptive method they had used in the previous 3 months. Non-hormonal contraceptive methods included barrier contraception methods (BCM), calendar-based methods and other natural family planning methods (NFPM). Women were counselled about how to use NFPM. Participants had to pay for condoms and other BCM.

All 80 women recruited to the study attended the second visit at study end. There were no dropouts. All participants could consult the doctor by telephone during the 3 month study. Women in group A were also telephoned once a month and asked whether they were continuing to take their pills. In addition, all women were reminded by telephone of their second visit appointment.

Outcome measure

The FSFI, by Rosen et al. [13], was used to assess women's general sexual function. It is a brief 19-item self-report measure of female sexual function that provides scores on five domains of sexual function as well as a total score (minimum score 2.0, maximum score 36.0). The domains assessed have been confirmed using factor analyses and they include desire, arousal, lubrication, orgasm, satisfaction and pain. It is a well-established tool [14] and has been validated in the Lithuanian language [15]. The response options on Likert-type scales are used to calculate the separate domain scores as well as an overall score for sexual function. In this study, scores were calculated and statistically analysed. According to Wiegel et al. [16], women with total FSFI scores below 26.55 are classified as being at risk of female sexual dysfunction. The FSFI was self-administered individually at enrolment and at the end of the study.

Statistical analysis

The main outcome of interest was the difference between the FSFI scores at baseline and after 3 months in groups A and B. Secondary outcomes included differences between the two groups regarding the observed baseline and 3 month differences in FSFI scores (total and domain).

The data are presented as means ± standard deviation (SD) or percentage. Student's *t* test was used to compare averages of the same quantitative features in the two groups when distribution of the feature fitted a normal distribution. The non-parametric Mann–Whitney *U* test was used for comparison of two independent samples when the normality conditions were not fulfilled. The hypotheses of differences between categorical variables were confirmed using the χ^2 test; $p<0.05$ was considered to be statistically significant.

A delta (Δ) value was calculated by subtracting the mean scores at baseline from the mean scores at the end of the study. Univariate logistic regression analysis (odds ratios [ORs]) was applied for the progression of the probability of events by attribute values.

Ethical considerations

Ethics approval was given by the Lithuanian Bioethical Committee (BE-2-14) of the Institute of Endocrinology, Lithuanian University of Health Sciences. The study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki guidelines on human experimentation. The study was registered at ClinicalTrials.gov (NCT01852786).

Results

Baseline characteristics

The sociodemographic data of the study groups are summarised in Table 1. There were no differences across the groups at baseline in terms of age and BMI (p>0.05). Group A included more current smokers compared with group B (p=0.04). Consequently, smoking was considered to be a confounding factor. The majority of study participants were cohabitating; there were no differences between the groups (p=0.8). Educational level did not differ between the groups. Twenty-eight women (70%) in group A and 30 women in group B (75%) had a baseline FSFI score ≤26.55; there was no difference between the groups (p=0.7). Based on these data, we conclude that each group had a large percentage of women at risk of sexual dysfunction at the beginning of the study.

Table 1. Baseline characteristics of groups A and B.

Characteristic	Group A (n=40)	Group B (n=40)	p-value
Age, years (mean±SD)	25.45±5.29	24.60±3.66	0.4
BMI, kg/m^2(mean±SD)	21.64±2.95	22.14±3.60	0.4
Medical history			
Chronic infectious diseases, *n* (%)	0 (0)	0 (0)	1.0
Acute infectious diseases, *n* (%)	0 (0)	0 (0)	1.0
Marital status			
Married, *n* (%)	8 (20)	8 (20)	0.9
Divorced, *n* (%)	0 (0)	6 (15)	0.8
Cohabitating, *n* (%)	32 (80)	26 (65)	0.8
Educational level			
Secondary education, *n* (%)	12 (30)	16 (40)	0.9
College, *n* (%)	4 (10)	6 (15)	0.9
Higher education, *n* (%)	24 (60)	18 (45)	0.8
Smoking status			
Yes, *n* (%)	16 (40)	8 (20)	0.04
Cigarettes per day, *n* (%)	12 (30)	16 (40)	0.9
Reproductive status (current smokers)			
Pregnancies, *n* (%)	4 (10)	3 (8)	0.8
Children, *n* (%)	4 (10)	3 (8)	0.8
Sexual function			
FSFI score ≤26.55	28 (70)	30 (75)	0.7

Changes in FSFI scores between baseline and 3 months

A significant decline in sexual function was observed in group A at the end of the study compared with baseline. The mean ± SD total FSFI score in group A at enrolment was 30.86 (SD 8.27), which decreased to 21.30 (SD 7.91) after 3 months (p<0.0001), signifying risk of female sexual dysfunction (Table 2). Group A reported a significant decrease in the domains of desire (p=0.04) and arousal (p=0.03) at the end of the study compared with baseline (Table 2).

Table 2. Mean differences in FSFI measures in group A at baseline and after 3 months.

FSFI domain	Baseline (mean ± SD)	3 months (mean ± SD)	*p*-value
Desire	4.23±0.59	3.93±1.01	0.04
Arousal	3.98±1.63	3.45±2.03	0.03
Lubrication	4.34±2.04	4.02±2.35	0.2
Orgasm	3.26±1,72	3.44±1.88	0.5
Satisfaction	4.56±1.17	4.46±1.19	0.7
Pain	1.94±1.29	2.00±1.42	0.6
Total FSFI score	30.86±8.27	21.30±7.91	<0.0001

Comparison between groups was performed using the Mann–Whitney *U* test.

At the same time, group B demonstrated better sexual function, with mean ± SD total FSFI scores of 26.53 (SD 4.77) at baseline and 27.34 (SD 2.83) at the end of the study (p=0.02) (Table 3). BCM/NFPM resulted in a significant improvement in the domains of desire (p=0.05), arousal (p=0.005), orgasm (p=0.0004) and satisfaction (p=0.02) after 3 months compared with baseline.

Table 3. Mean differences in FSFI measures in group B at baseline and after 3 months.

FSFI domain	Baseline (mean ± SD)	3 months (mean ± SD)	*p*-value
Desire	4.47±0.84	4.65±0.81	0.05
Arousal	4.76±1.26	5.25±0.61	0.005
Lubrication	5.37±1.33	5.59±0.60	0.3
Orgasm	4.76±1.31	5.26±0.93	0.0004
Satisfaction	5.16±0.92	4.80±0.94	0.02
Pain	2.02±0.91	1.78±0.81	0.1
Total FSFI score	26.53±4.77	27.34±2.83	0.02

Comparison between groups was performed using the Mann–Whitney *U* test.

After 3 months, group A included more women with an FSFI score ≤26.55 compared with group B: 65% (n=26) vs 25% (n=10) (p=0.0001).

Comparison between FSFI scores in groups A and B at baseline and at 3 months

Sexual function changes (Δ) within the 3 month study period between group A and group B are compared in Table 4. Poorer sexual function in group A was observed in all domains except pain, whereas group B reported improvement in desire, arousal, lubrication and total FSFI scores. At the end of the 3 month study, changes in desire, arousal and total sexual function between groups A and B were statistically significant, showing a deterioration in group A and an improvement in group B. There were no significant changes in the domains of lubrication, orgasm, satisfaction and pain.

Table 4. Changes (Δ) in female sexual function after 3 months of hormonal contraceptive use (group A) compared with 3 months of non-hormonal contraceptive use (group B).

FSFI domain	Group A (Δ±SD)	Group B (Δ±SD)	*p*-value
Desire	−0.30±0.91	0.18±0.58	0.01
Arousal	−0.53±1.45	0.50±1.06	0.002
Lubrication	−0.32±1.48	0.23±1.30	0.6
Orgasm	−0.18±1.48	−0.50±0.83	0.1
Satisfaction	−0.10±1.54	−0.36±0.93	0.5
Pain	0.06±0.79	−0.24±0.93	0.6
Total FSFI score	−9.56±8.39	0.80±3.96	<0.001

Comparison between groups was performed using the Mann–Whitney *U* test.

The results revealed that group A was at higher risk of worse sexual function compared with group B. The risk of a deterioration in sexual function associated with use of the COC was 2.01 times higher in group A compared with group B (95% confidence interval [CI] 1.45, 2.79; $p<0.001$). When the results were adjusted for smoking status (Table 5), the increased risk of poorer sexual function in group A remained the same. Group A had an increased likelihood of worse desire, arousal and total FSFI score after 3 months of COC use ($p<0.001$).

Table 5. ORs for negative changes in sexual function in group A after 3 months.

FSFI domain	OR (95% CI)	*p*-value	Adjusted OR (95% CI)*	*p*-value
Desire	2.47 (1.22, 4.98)	0.01	2.98 (1.34, 6.45)	0.006
Arousal	2.85 (1.34, 5.93)	0.005	2.74 (1.28, 5.86)	0.009
Lubrication	1.41 (0.91, 2.16)	0.1	1.34 (0.89, 2.00)	0.2
Orgasm	0.79 (0.53, 1.17)	0.2	0.79 (0.55, 1.18)	0.3
Satisfaction	0.85 (0.59, 1.21)	0.4	0.83 (0.57, 1.12)	0.3
Pain	0.66 (0.38, 1.13)	0.1	1.70 (0.40, 1.23)	0.2
Total FSFI score	2.01 (1.45, 2.79)	<0.001	1.96 (1.43, 2.69)	<0.001

*Adjusted for smoking status.

Discussion

Findings and interpretation

Our findings suggest that COCs containing the antiandrogenic progestogen DRSP may have a potentially negative effect on female sexual function. We found that COC use is associated with a higher likelihood of worse sexual function even after adjusting the results for smoking status.

Strengths and weaknesses of the study

A number of studies have chosen a cross-sectional design to study the relationship between sexual function and contraception [17-18], which limits the validity of the results [10]. Our study, however, benefited from a randomised design, the use of a standardised and validated instrument, and good follow-up. We were able to recruit women to our study because they knew that after 3 months they could switch to their preferred contraceptive method. The participants also had the opportunity to have free laboratory tests and free consultations with a doctor over the 3 month study period.

Our study had several limitations, one of which was the limited sample size. Furthermore, our study involved mostly young, unmarried women; therefore, the findings may not be generalizable to the general female population.

Another limitation is the short follow-up period. It may be that the observed effects would have disappeared after a longer time to adapt to the COC. It would, however, have been rather difficult to perform a randomised study with a duration longer than 3 months, because it would have been difficult to keep women using BCM/NFPM in the study for a longer period if they initially wanted to use hormonal contraception. Thus, loss to follow-up would have created a new limitation.

An important limitation and possible confounder is the fact that we did not evaluate women's expectations and prejudices about the use of COCs. It may well be that some women expected negative effects on sexual function due to media discussions. It would, however, have been difficult to assess this without influencing women’s opinions.

The gold standard of a double-blind placebo-controlled randomised crossover study was not possible due to limited funding and organisational capacities at our institution.

Differences in results and conclusions in relation to other studies

This study prospectively analysed the effect of a low-dose COC containing 30 μg EE and 3 mg DRSP on sexual function. Our data seem to be in partial agreement with those of Battaglia et al. [2], who found significant impairment of desire, arousal, lubrication and orgasm after 3 months of COC use. Similar results were reported by Smith et al. [19], using an online survey study design. In their study, hormonal contraceptive users more frequently experienced pain and discomfort, vaginal dryness and the need for lubricant use during sex compared with users of non-hormonal contraceptive methods. In the same study, non-hormonal contraceptive users reported more frequent sexual activity, more frequent orgasms and more frequently feeling aroused compared with COC users [19].

Epidemiological studies have shown that a history of psychological problems, married status, low physical activity and chronic disease are significantly associated with female sexual dysfunction [20]. Some studies point out the important role of restrictive sexual morality in different cultural, ethnic and religious societies [21]. We tried to control for these confounders in our study through an assessment of socio-demographic data. Mean age, marital status and educational level did not differ between the EE/DRSP group and the comparator group, so it is unlikely that these variables could have had a major impact on differences in sexual function. The results were adjusted for smoking in order to assess the extent to which the COC worsened sexual function; however, the low-dose COC remained significantly associated with a higher likelihood of lower desire, arousal and total FSFI score.

Shahnazi et al. [22] showed that sexual function decreased in the second month of using second-generation contraceptive pills and that sexual performance was significantly better in women using third- compared with second-generation pills. We did not compare different progestogens in our study; thus, we could not draw any conclusions regarding possible differences between second- and third-generation progestogens.

Relevance of the findings: implications for clinicians and policy-makers

It is now widely accepted that sexuality is a fundamental part of human life and that sexual dysfunction has a negative impact on both quality of life and emotional well-being, regardless of age [23]. Sexual dysfunction is defined as difficulty during any stage (desire, arousal, orgasm and lubrication) of the normal sexual response that prevents the individual or couple from enjoying sexual activity [4]. Female sexual dysfunction is a very common disorder, with an estimated prevalence of 40% for at least one sexual dysfunction [24]. Although many non-hormonal factors may influence a COC user's sexual function, there is some evidence that direct hormonal effects are important [25].

We assessed sexual function in a sample of Lithuanian women using datasets from 80 completed FSFI questionnaires in the Lithuanian language, comparing users of an EE/DRSP-containing COC and users of non-hormonal methods. We found lower scores of desire and arousal in the third month of COC use. From a clinical point of view, one possible explanation for the mechanisms of the negative effect of the EE/DRSP-containing COC on sexual function is the decrease in circulating levels of androgens by direct inhibition of androgen production in the ovaries and by a marked increase in the hepatic synthesis of SHBG, the major binding protein for gonadal steroids in the circulation [26]. The combination of these two mechanisms may lead to low circulating levels of free and bioavailable testosterone [27, 28], which is needed to stimulate sexual desire and regulate genital blood flow and the structural and functional integrity of the genitals [29, 30].

Recent studies provide discrepant results regarding the sexual function and role of androgen concentration. Davis and colleagues [1, 31] suggested that androgen insufficiency is associated with impaired sexual function. Two large recent studies, however, failed to find any correlation of sexual function with circulating androgens.

It was suggested that androgens have no direct effect on sexual arousal, but may influence other aspects of sexual desire, such as thoughts and fantasies [20].

The estrogen dose in the COC formulation could be one of the reasons for the controversial results of different investigators. Caruso et al., using two different types of pills, reported different impact on sexual function: a low-dose COC containing 15 μg EE and 60 μg gestodene negatively influenced subjective measures of female sexual behaviour [32], whereas a COC containing 30 μg EE and 3 mg DRSP improved vaginal lubrication, sexual arousal and orgasms, and decreased dyspareunia [33]. Conversely, Battaglia et al. [2] observed that a COC containing 30 μg EE and 3 mg DRSP lessened sexual desire and caused lubrication difficulties. Results of this study are in partial concordance with our results using a 30 μg EE/3 mg DRSP COC formulation.

Our analyses indicate that health care providers must be aware that COCs can have negative effects on female sexual function. Counselling and appropriate care of patients are therefore necessary. The most important conclusion to be drawn from our study is the necessity and importance for health care providers to ask women about their sexuality and possible unwanted changes in their sexual life while using contraception. This is not only important in hormonal contraceptive users but in all users.

In hormonal contraceptive users the important challenge is to find out the role and impact of a specific combination on sexual health in the individual patient and if necessary to adapt and/or change the method.

Unanswered questions and future research

The results of this study indicate that a combined hormonal contraceptive with DRSP as an antiandrogenic progestogen may impair women's arousal and desire, as well as total FSFI score. Further studies are needed to prove or disprove our findings, including long-term prospective multicentre studies. Future research should also try to answer the question why certain women experience negative effects of COCs on their sexual function, while others do not or even report improvement in sexual function

Conclusion

Our study found some preliminary evidence that a combined hormonal contraceptive containing 30 μg EE and 3 mg DRSP in a 3 week/1 week regimen had a significant negative influence on female sexual function during the first 3 months of use, as measured by the FSFI. These results show the importance of asking women who begin a combined hormonal contraceptive about their satisfaction with their sexual life, to reduce the risk of discontinuation and help physicians in counselling and follow-up.

Declaration of interest

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

References

1. Davis AR, Castaño PM. Oral contraceptives and libido in women. Annu Rev Sex Res 2004;15:297-320. Take a general article on OC use or textbook reference
2. Battaglia C, Battaglia B, Mancini F, et al. Sexual behavior and oral contraception: a pilot study. J Sex Med 2012;9:550–7. Take a general article or text book reference
3. Fataneh G, Marjan MH, Nasrin R, Taraneh T. Sexual function in Iranian women using different methods of contraception. J Clin Nurs 2013;22:3016–23.
4. Burrows LJ, Basha M, Goldstein AT. The effects of hormonal contraceptives on female sexuality: a review. J Sex Med 2012;9:2213-23.
5. Zahumensky J, Zverina J, Sottner O, et al. Comparison of labor course and women's sexuality in planned and unplanned pregnancy. J Psychosom Obstet Gynecol 2008;29:159–65. This has no correlation to the text ? It is about labour ?
6. Sanders SA, Graham CA, Bass JL, et al. A prospective study of the effects of oral contraceptives on sexuality and well-being and their relationship to discontinuation. Contraception 2001;64:51-8.
7. Over-the-counter access to oral contraceptives. Committee Opinion No. 544. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2012:120; 1527-31.
8. Davis AR, Castaño PM. Oral contraceptives and sexuality. In: Goldstein I, Meston CM, Davis S, Traish A, eds. Women's sexual function and dysfunction. Study, diagnosis and treatment. London: Taylor and Francis 2006:290–6.
9. Pastor Z, Holla K, Chmel R. The influence of combined oral contraceptives on female sexual desire: a systematic review. Eur J Contracept Reprod Health Care 2013;18:27–43.
10. Guay AT, Spark R. Pathophysiology of sex steroids in women. In: Goldstein I, Meston CM, Davis S, Traish A, eds. Women's sexual function and dysfunction. Study, diagnosis and treatment. London: Taylor and Francis 2006:218–28.
11. Traish AM, Kim NN. Modulation of female genital sexual arousal by sex steroid hormones. In: Goldstein I, Meston CM, Davis S, Traish A, eds. Women's sexual function and dysfunction. Study, diagnosis and treatment. London: Taylor and Francis 2006:181–93.
12. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 4th ed. Geneva: WHO 2010:16-27.
13. Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. J Sex Marital Ther 2000;26:191–208.
14. Daker-White G. Reliable and valid self-report outcome measures in sexual (dys) function: a systematic review. Arch Sex Behav 2002;31:197–209.
15. Jonušienė G, Žilaitienė B, Adomaitienė V, et al. The Female Sexual Function Index. The methodology for the assessment of female function in a sample of Lithuanian women in postmenopause the Female Sexual Function Index. Baltic Endocrinol 2012;6:18-22.
16. Wiegel M, Meston C, Rosen R. The Female Sexual Function Iindex (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores. J Sex Marital Ther 2005;31:1-20.
17. Wallwiener M, Wallwiener LM, Seeger H, et al. Effects of sex hormones in oral contraceptives on the female sexual function score: a study in German female medical students. Contraception 2010;82:155–9.
18. Enzlin P, Weyers S, Janssens D, et al. Sexual functioning in women using levonor-gestrel-releasing intrauterine systems as compared to copper intrauterine devices. J Sex Med 2012;9:1065-73.

19. Smith NK, Jozkowski KN, Sanders SA. Hormonal contraception and female pain, orgasm and sexual pleasure. J Sex Med 2014;11:462-70.
20. Martin-Loeches M, Ortí RM, Monfort M, et al. A comparative analysis of the modification of sexual desire of users of oral hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. Eur J Contracept Reprod Health Care 2003;8:129–34.
21. Bancroft J, Loftus J, Long JS. Distress about sex: a national survey of women in heterosexual relationships. Arch Sex Behav 2003;32:193-208.
22. Shahnazi M, Bayatipayan S, Khalili AF, et al. Comparing the effects of the second- and third-generation oral contraceptives on sexual functioning. Iran J Nurs Midwifery Res 2015;20:47–55.
23. Sadovsky R, Nusbaum M. Sexual health inquiry and support is a primary care priority. J Sex Med 2006;3:3–11.
24. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Bosch R, et al. Epidemiology/risk factors of sexual dysfunction. J Sex Med 2004;1:35–9.
25. Cullberg J. Mood changes and menstrual symptoms with different gestagen/estrogen combinations. Acta Psychiatr Scand Suppl 1972;236:1-86.
26. Wiegratz I, Kutschera E, Lee JH, et al. Effect of four different oral contraceptives on various sex hormones and serum-binding globulins. Contraception 2003;67:25–32.
27. Wallwiener CW, Wallwiener LM, Seeger H, et al. Prevalence of sexual dysfunction and impact of contraception in female German medical students. J Sex Med 2010;7:2139–48.
28. Traish AM, Kim N, Stankovic M, et al. Testosterone increases blood flow and expression of androgen and estrogen receptors in the rat vagina. J Sex Med 2007;4:609–19.
29. Labrie F, Nelanger P, Berubč R, et al. Androgen glucuronides, instead of testosterone, as the new markers of androgenic activity in women. J Steroid Biochem Mol Biol 2006;99:182–8.
30. Roberts SC, Little AC, Burriss RP, et al. Partner choice, relationship satisfaction, and oral contraception: the congruency hypothesis. Psychol Sci 2014;25:1497-503.
31. Davis SR, Tran J. Testosterone influences libido and well-being in women. Trends Endocrinol Metab 2001;12:33–7.
32. Caruso S, Agnello C, Intelisano G, et al. Sexual behavior of women taking low-dose oral contraceptive containing 15 μg ethinyl estradiol/60 μg gestodene. Contraception 2004;69:237–40.
33. Caruso S, Agnello C, Intelisano G, et al. Prospective study on sexual behaviour of women using 30 μg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone oral contraceptive. Contraception 2005;72:19–23.

LIETUVOS ENDOKRINOLOGIJA 2014. 22 Tomas. 1, 2, 3, 4 Numeris

MAŽŲ DOZIŲ SUDĖTINIŲ KONRACEPTINIŲ TABLEČIŲ SU DROSPIRENONU POVEIKIS MOTERS SEKSUALINEI FUNKCIJAI

M. Pagareckaitė [1]
L. Čiaplinskienė [1]
G. Stončiūtė [1]
I. Kalvelytė [1]
R. Žalinkevičius [2]
B. Žilaitienė [2]

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas
Medicinos fakultetas [1]
Endokrinologijos institutas [2]

Raktažodžiai
Sudėtinės kontraceptinės tabletės
Moters seksualinė funkcija
Moterų lytinės funkcijos indeksas

Reziumė

Tyrimo tikslas – nustatyti moters seksualinės funkcijos sąsajas su sudėtinių kontraceptinių tablečių vartojimu. Tyrimo metodika. Atliktas atvejo kontrolės randomizuotas prospektyvinis tyrimas. Buvo tirtos 18–40 metų sveikos moterys su reguliariais menstruacijų ciklais (22–35 dienos), kurios kreipėsi į gydytoją akušerį–ginekologą profilaktiniam patikrinimui, neplanuodamos pastoti artimiausius 12 mėnesių. Kontrolinę grupę sudarė 20 moterų, nevartojančių hormoninės kontraceptinės priemonės. Tiriamųjų grupę sudarė 20 moterų, vartojančių hormoninę kontraceptinę priemonę. Tyrimo eigoje moterys buvo paprašytos užpildyti du klausimynus: autorių sudarytą klausimyną apie sociodemografinius ir klinikinius duomenis, bei „Moterų lytinės funkcijos klausimyną“ (angl. The Female Sexual Function Index, FSFI). Rezultatai. Praėjus 3 mėn. nuo tyrimo pradžios stebėtas reikšmingai didesnis bendras FSFI balas BKP/NŠPM vartojančių moterų tarpe lyginant su SKT vartojančiomis moterimis (21,31±8,01 vs 27,34±2,87), p=0,003. SKT vartotojų grupėje gauti reikšmingai mažesni potraukio (p=0,02), susijaudinimo (p=0,0001), lubrikacijos (p=0,007) ir orgazmo (p=0,0004) poskalių balai, reikšmingai daugiau (68,19 proc. vs 31,82 proc.) stebėta moterų, kurioms nustatyta seksualinės disfunkcijos rizika (FSFI ≤26,55 balai), p=0,0001. Gauti rezultatai, kad SKT, vartojamas 3 mėnesius didino seksualinės disfunkcijos tikimybę (ŠS 4,59; 95 proc. PI 3,42–6,18), p=0,008. Išvados. Hormoninės kontracepcijos vartojimas neigiamai įtakojo bendrą FSFI balą ir reikšmingai mažino potraukio, susijaudinimo, lubrikacijos bei orgazmo poskalių balų vidurkius bei mažino geresnės seksualinės funkcijos tikimybę 4,59 karto. Taip pat statistiškai reikšmingai (p=0,008) didino seksualinės disfunkcijos riziką lyginant su nevartojančiomis moterimis. Dėl nedidelės tiriamųjų grupės išvados nėra galutinės – tikslingas didesnės apimties tyrimas, įvertinant ir kitų veiksnių įtaką moters seksualinei funkcijai reprodukciniame amžiuje.

Įvadas

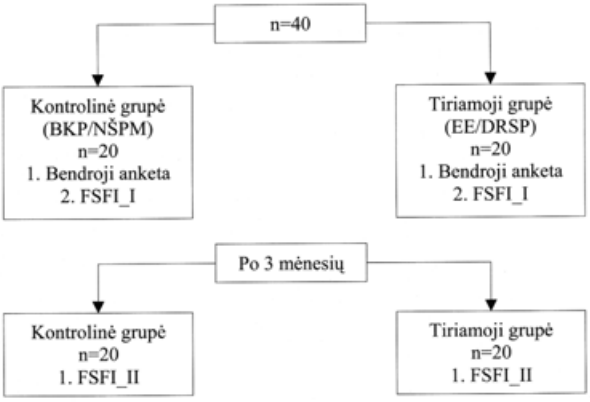
Seksualinė funkcija – vienas iš esminių gyvenimo komponentų, koordinuojamas neurologinės, endokrininės bei kraujagyslių sistemų [1]. Tai svarbi gyvenimo dalis, kurios sutrikimai gali neigiamai paveikti moters gyvenimo kokybę ir emocinę gerovę [1, 2]. 1999 m. atlikus demografinį kohortinį tyrimą ir nustačius, kad net 43 proc. moterų patiria seksualinę disfunkciją [3], tolimesnis domėjimasis moterų lytine funkcija pradėjo sparčiai didėti. Tačiau dauguma moterų vis dar nenoriai kalba apie savo seksualines problemas. 2004 m. epidemiologė dr. Suzanne L. West ir bendraautoriai parengė klinikiniais tyrimais įrodytą moterų seksualinės disfunkcijos klasifikaciją, išskirdami 4 pagrindinius domenus: lytinio potraukio sutrikimas (hipoaktyvaus lytinio potraukio sutrikimas ir lytinės aversijos sutrikimas), lytinio sujaudinimo sutrikimas, orgazmo sutrikimas, lytinio skausmo sutrikimas (dispareunija, vaginizmas) [4]. Šie sutrikimai gali būti sąlygoti biologinių (amžius, menopauzė, hormonai, medikamentai), organinių (somatiniai, neurologiniai faktoriai) ir psichosocialinių (psichinė sveikata, tarpusavio santykiai, rasė, etniškumas, religija) veiksnių [5, 6]. Mokslinėje literatūroje duomenys apie sudėtinių kontraceptinių tablečių (SKT) įtaką moters seksualinei funkcijai išlieka prieštaringi [7, 8]. Yra manančių, kad SKT vartojimas neigiamai įtakoja seksualinę funkciją mažindamas lytinį potraukį ir sujaudinimą [7]. Tai yra viena iš pagrindinių priežasčių, kodėl moterys nutraukia SKT vartojimą [10]. Kiti teigia, kad SKT vartojimas gerina moterų lytinę funkciją, didindami potraukį ir sujaudinimą [7]. Seksualinės funkcijos pokyčiai SKT vartotojų gretose siejami tiek su psichologine savijauta, tiek su androgenų, vyriškųjų hormonų, dalyvaujančių lytiniame atsake, kiekio sumažėjimu [11].

Tyrimo tikslas

Nustatyti sudėtinių kontraceptinių tablečių poveikį moters seksualinei funkcijai.

Tiriamieji ir metodai

2013–2014 m. atliktas atvejo kontrolės randomizuotas prospektyvinis tyrimas. Šiame tyrime dalyvavo 40 sveikų, su reguliariais menstruacijų ciklais (22–35 dienos), turinčių pastovų lytinį partnerį bei neplanuojančių pastoti artimiausius 12 mėnesių, moterų, kurios kreipėsi į gydytoją akušerį–ginekologą profilaktiniam patikrinimui. Į tyrimą buvo įtraukiamos 18–40 metų moterys. Tyrimo dalyvės randomizuotai, naudojant kompiuterio atsitiktinės atrankos funkciją, suskirstytos į dvi grupes: kontrolinę (n=20) ir tiriamąją (n=20). Kontrolinės grupės moterims rekomenduota naudoti barjerines kontraceptines priemones ar natūralius šeimos planavimo metodus (BKP/NŠPM). Tiriamosios grupės moterims, remiantis Pasaulinės Sveikatos Organizacijos tinkamumo kriterijais [12], kaip apsisaugojimo nuo nepageidaujamo nėštumo priemonė, skirtos SKT su 0,03 mg Etinilestradiolio/ 3 mg Drospirenono (EE/DRSP). Tyrimo dalyvės, tyrimo pradžioje buvo paprašytos užpildyti autorių parengtą bendrąjį klausimyną, skirtą sužinoti sociodemografinius ir klinikinius duomenis, bei „Moterų lytinės funkcijos klausimyną“ (angl. The Female Sexual Function Index, FSFI), siekiant įvertinti moterų seksualinę funkciją. FSFI klausimynas taip pat buvo pildomas praėjus 3 mėnesiams nuo tyrimo pradžios. Tyrimo schema iliustruojama 1 paveiksle.



1 pav. Tyrimo struktūra

Bendroje anketoje tiriamųjų buvo klausiama jų amžiaus, antropometrinių rodiklių, socialinės, padėties, santykių statuso, išsilavinimo, ar šiuo metu turi pastovius lytinius santykius, ar buvo pastojusios, ar turi vaikų, ar rūko (kiek cigarečių per dieną, kiek laiko), duomenų apie kitas ligas (venų varikozė, PATE, operacijos ir kt.).

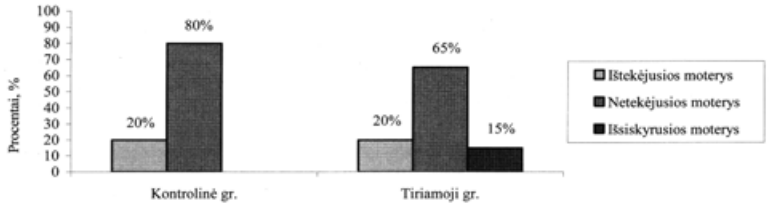
FSFI klausimynas – auksinis standartas visame pasaulyje, siekiant įvertinti moterų seksualinę funkciją [13]. Skalę sudaro 19 klausimų, kurie atspindi 6 lytinio funkcionavimo sritis: lytinio potraukio, lytinio sujaudinimo, lubrikacijos, orgazmo, pasitenkinimo ir skausmo/diskomforto. Atskirų poskalių ir visos skalės įverčiai apskaičiuojami naudojant specialią skaičiavimo formulę. Maksimalus skalės įvertis – 36, o minimalus 2 [12, 13]. Remiantis klinicistu M. Wiegel, jei bendras skalės įvertis $\leq$ 26,55 – didelė rizika seksualinės disfunkcijos išsivystymui [15].

Tikrinant statistines hipotezes, reikšmingumo lygmuo pasirinktas 0,05. Dviejų grupių vidurkiams palyginti taikytas Mano – Vitnio testas (parametriniams kriterijams), kadangi imčių tūriai buvo n=20. Mažų skaičių skirtumams taikytas tikslusis Fisherio kriterijus. Kokybinių požymių tarpusavio priklausomumas vertintas chi kvadrato (χ^2) kriterijumi. Įvykių tikimybės progresavimui pagal požymių reikšmes naudota vienfaktorinė logistinė regresinė analizė (ŠS).

Rezultatai

Tirtų moterų amžiaus vidurkis buvo 25,0±4,57 metų (mediana – 23,0; min. – 19,0; maks. – 39,0). Tiriamojoje grupėje amžiaus vidurkis buvo 25,4±5,36 metų (mediana – 24,0; min. – 19,0; maks. – 39,0), kontrolinėje grupėje 24,6±3,7 (mediana – 23,0; min. – 20,0; maks. – 34,0).

Kontrolinę grupę sudarė 20 proc. ištekėjusių ir 80 proc. netekėjusių moterų, 15 proc. turėjo vaikų; tiriamąją grupę sudarė 20 proc. ištekėjusių, 15 proc. išsiskyrusių ir 65 proc. netekėjusių moterų, 40 proc. turėjo vaikų, p>0,05 (2 paveikslas).



2 pav. Aprašomoji statistika BKP/NŠPM ir EE/DRSP grupėse tyrimo pradžioje

Tyrimo pradžioje stebėtas reikšmingai didesnis bendras FSFI balas tiriamojoje grupėje lyginant su kontroline grupe (30,86±8,38 vs 26,54±4,84), p=0,05. Nustatyti reikšmingai didesni orgazmo poskalės balai BKP/NŠPM vartojančių moterų tarpe lyginat su EE/DRSP vartotojomis (3,26±1,74 vs 4,76±1,33), p=0,004. Lyginamieji tyrimo pradžios FSFI klausimyno duomenys iliustruojami 1 lentelėje.

1 lentelė. FSFI klausimyno balai tyrimo pradžioje BKP/NŠPM ir EE/DRSP grupėse

FSFI_I	Kontrolinė grupė	Tiriamoji grupė	p reikšmė
	Vidurkis±SN		
Potraukis	4,47±0,86	4,23±0,59	0,3
Susijaudinimas	4,76±1,27	3,98±1,65	0,1
Lubrikacija	5,37±1,35	4,34±2,07	0,07
Orgazmas	4,76±1,33	3,26±1,74	0,004
Pasitenkinimas	5,16±0,93	4,56±1,73	0,2
Skausmas	2,02±0,92	1,94±1,31	0,8
Bendras FSFI_I	26,54±4,84	30,86±8,81	0,05

Praėjus 3 mėn. nuo tyrimo pradžios gautas reikšmingai didesnis bendras FSFI balas BKP/NŠPM vartojančių moterų tarpe lyginant su EE/DRSP vartojančiomis moterimis (21,3±8,01 vs 27,34±2,87), p=0,003. SKT vartotojų grupėje nustatyti reikšmingai mažesni potraukio (p=0,02), susijaudinimo (p=0,0001), lubrikacijos (p=0,007) ir orgazmo (p=0,0004) poskalių balai, o pasitenkinimo (p=0,3) ir skausmo poskalių (p=0,6) balai reikšmingai nesiskyrė. Lyginamieji FSFI klausimyno duomenys, pildyti praėjus 3 mėn., iliustruojami 2 lentelėje.

2 lentelė. FSFI klausimyno balai praėjus 3 mėnesiams BKP/NŠPM ir EE/DRSP grupėse

FSFI_II	Kontrolinė grupė	Tiriamoji grupė	p reikšmė
	Vidurkis±SN		
Potraukis	4,65±0,82	3,93±1,02	0,02
Susijaudinimas	5,25±0,62	3,45±2,06	0,0006
Lubrikacija	5,62±0,61	4,02±2,38	0,007
Orgazmas	5,26±0,95	3,44±1,91	0,0005
Pasitenkinimas	4,81±0,95	4,46±1,21	0,3
Skausmas	1,78±0,83	2,00±1,44	0,6
Bendras FSFI_II	27,34±2,87	21,31±8,01	0,003

Nustatyta, kad praėjus 3 mėnesiams nuo tyrimo pradžios, tiriamojoje grupėje, lyginant su kontroline grupe, reikšmingai daugiau (68,19 proc. vs 31,82 proc.) stebėta moterų, kurioms nustatyta seksualinės disfunkcijos rizika (FSFI ≤26,55 balai), p=0,0001.

Atlikus logistinę vienaveiksnę regresinę analizę nustatyta, kad EE/DRSP vartojimas 3 mėnesius didino seksualinės disfunkcijos tikimybę (ŠS 4,59; 95 proc. PI 3,42–6,18), p=0,008 (3 lentelė).

3 lentelė. Seksualinės disfunkcijos rizika BKP/NŠPM ir EE/DRSP grupėse

FSFI	Kontrolinė grupė	Tiriamoji grupė	ŠS	±95 proc. PI	p–dvipusis
	n (proc.)	n (proc.)			
FSFI_I ≤26,55	5 (25,46)	6 (34,55)	1,44	0,95–2,19	0,3
FSFI_II ≤26,55	7 (31,82)	15 (68,19)	4,59	3,42–6,18	0,008

Diskusija

Šiame tyrime lyginama seksualinė funkcija tarp moterų vartojančių ir nevartojančių SKT. Mūsų pagrindinis instrumentas buvo FSFI klausimynas. SKT poveikis moterų seksualinei funkcijai išlieka neaiškus. Atlikto tyrimo duomenys patvirtina nuomonę, kad SKT vartojimas įtakoja moterų lytinę funkciją. Gautas reikšmingai mažesnis potraukio, susijaudinimo, lubrikacijos, orgazmo balas moterų, vartojusių SKT grupėje, leidžiantis teigti, jog SKT neigiamai įtakoja moterų seksualinę funkciją. Mūsų duomenys nesiskyrė nuo 2010 m. vokiečių atlikto tyrimo, kuriame dalyvavo 1057 medicinos studentės. Tuomet buvo gauti žemesni potraukio ir susijaudinimo balai SKT vartojančių studenčių grupėje lyginant su nevartojančiomis SKT [9]. Taip pat 2013 m. Smith NK. ir bendraautorių atliktame tyrime mažesnį susijaudinimą, pasitenkinimą ir orgazmą jautė moterys vartojusios SKT, lyginant su naudojusiomis nehormoninę kontracepciją [17]. Tačiau 2008 m. Lenkijoje V. Skrzypulec tyręs SKT poveikį 126 moterų gyvenimo kokybei bei seksualinei funkcijai, gavo priešingus rezultatus. Tyrimo išvadose teigiama, kad moterų, vartojusių SKT (0,03 mg Etinilestradiolio/ 3 mg Drospirenono), seksualinė funkcija gerėjo, ypač lytinis sujaudinimas [18]. O 2013m. Z. Pastor et al. atliktoje mokslinės literatūros apžvalgoje, teigiama, kad SKT vartojimas neįtakoja moterų lytinio potraukio [19].

Taip pat mūsų tyrimo gauti duomenys rodo, kad ilgalaikis SKT vartojimas statistiškai reikšmingai didina seksualinės disfunkcijos riziką. Šiam teiginiui prieštarauja 2013 m. S. Caruso ir bendraautorių atliktas pilotinis tyrimas, kuriame dalyvavo 62 moterys, gauti duomenys, jog ilgalaikis SKT vartojimas gerina seksualinę funkciją ir gyvenimo kokybę [20].

Išvados

Nepertraukiamas 3 mėnesių SKT (0,03 mg Etinilestradiolis/ 3 mg Drospirenonas) vartojimas turėjo įtakos moterų seksualinei funkcijai. SKT vartojimas neigiamai įtakojo bendrą FSFI balą ir reikšmingai mažino potraukio, susijaudinimo, lubrikacijos bei orgazmo skalių balų vidurkius. Tuo pačiu metu mažino geresnės seksualinės funkcijos tikimybę 4,59 karto bei statistiškai reikšmingai (p=0,008) didino seksualinės disfunkcijos riziką lyginant su SKT nevartojančiomis moterimis. Nepaisant mūsų tyrime gautų rezultatų, išvados nėra galutinės. Tikslinga atlikti platesnį ilgalaikio stebėjimo tyrimą, kurio tiriamųjų imtis būtų didesnė, ir kuriame būtų vertinama ir kitų veiksnių įtaka moterų seksualinei funkcijai.

THE IMPACT OF LOW–DOSE COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES CONTAINING DROSPIRENONE ON FEMALE SEXUAL FUNCTION

M. Pagareckaitė [1]
L. Čiaplinskienė [1]
G. Stončiūtė [1]
I. Kalvelytė [1]
R. Žalinkevičius [2]
B. Žilaitienė [2]

Lithuanian University of Health Sciences
Medical Faculty [1]
Institute of Endocrinology [2]

Key Words
Combined oral contraceptives
Female sexual function
Female sexual function index

Abstract
Objective – to establish the relations between women's sexual function and use of combined oral contraceptives. Methods. There has been a prospective randomized controlled study performed. 18–40 years old healthy, with regular menstrual cycles (22–35 days), not planning to get pregnant within 12 months women, who came for a routine gynecological examination, were interviewed. The control group consisted of 20 women who have not been using hormonal contraception. While the test group consisted of 20 women who have been using combined oral contraceptives (COCs). Participants had to fill two questionnaires: socio–demographic and clinical data questionnaire prepared by the authors and the Female Sexual Function Index (FSFI). Results. Three months after, total FSFI score of women who did not use hormonal contraception comparing with women who did use COCs was significantly higher (21.31±8.01 vs 27.34±2.87), p=0.003. The FSFI desire (p=0.02), arousal (p=0.0001), lubrication (p=0.007) and orgasm (p=0.0004) domains' scores of women who used COCs were significantly lower compared with natural family planning methods or barrier contraceptive method users. Also women who used COCs had a higher risk of sexual dysfunction (FSFI ≤26.55 scores), p=0.0001. Conclusions. The use of combined oral contraceptives had a negative effect on a total FSFI score and significantly lowered scores of desire, arousal, lubrication and orgasm domains'. Also it decreased the likelihood of improved sexual function by 4.59 times and increased the significance of sexual dysfunction (p=0.008) comparing with women who did not use hormonal contraception. The conclusions are not final – a research of a larger scope is needed also evaluating the other factors influencing sexual function in women in the reproductive age.

Literatūra

1. Jaafarpour M., Khani A., Khajavikhan et al. Female sexual dysfunction: prevalence and risk factors // Journal of Clinical and Diagnostic Research. – 2013, 7(12), p. 2877–2880.
2. Jennifer R. Berman, Laura A. Berman, Kym A. Kanaly. Female sexual dysfunction: new perspectives on anatomy, physiology, evaluation and treatment // EAU Update Series. – 2003, 1(3), p. 166–177.
3. Laumann O. E., Paik A., Rosen C. R. Sexual dysfunction in the United States prevalence and predictors // JAMA. – 1999, 281(6), p. 537–544.
4. West S. L., Vinikoor L. C., Zolnoun D. A systematic review of the literature on female sexual dysfunction prevalence and predictors // Annu Rev Sex Res. – 2004, 15, p. 40–172.
5. Sobczak JA. Female sexual dysfunction: knowledge development and practice implications // Perspect Psychiatr Care. – 2009, 45(3), p. 161–172.
6. Jha S, Thakar R. Female sexual dysfunction. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2010, 153(2), p. 117–123.
7. Davis S. R., Bitzer J., Giraldi A. et al. Change to either a nonandrogenic or androgenic progestin–containing oral contraceptive preparation is associated with improved sexual function in women with oral contraceptive–associated sexual dysfunction // J Sex Med. –2013, 10(12), p. 3069–3079.
8. Caruso S., Agnello C., Romano M. et al. Preliminary study on the effect of four–phasic estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) oral contraceptive on the quality of sexual life // J Sex Med. – 2011, 8(10), p. 2841–50.
9. Wallwiener CW, Wallwiener LM, Seeger H et al. Prevalence of sexual dysfunction and impact of contraception in female German medical students // J SexMed. – 2010, p. 2139–2148.
10. Higgins JA, Hoffman S, Graham CA, Sanders SA. Relationships between condoms, hormonal methods, and sexual pleasure and satisfaction: An exploratory analysis from the Women's Well–Being and Sexuality Study // Sex Health. – 2008, p. 321–330.
11. Basson R. Women's sexual function and dysfunction: current uncertainties, future directions // Int J Impot Res. – 2008, 20(5), p. 466–478.
12. World Health Organization medical eligibility criteria. – 2009, 4 leidimas.
13. Filocamo MT, Serati M, Li Marzi V, Costantini E et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): linguistic validation of the Italian versijon // J Sex Med. – 2014 , 11(2), p. 447–453.
14. Rosen R, Brown C, Heiman J. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self–report instrument for the assessment of female sexual function // J Sex Marital Ther. – 2000, 26(2), p. 191–208.
15. Meston CM. Validation of the Female Sexual Function Index (FSFI) in women with female orgasmic disorder and in women with hypoactive sexual desire disorder // J Sex Marital Ther. – 2003, 29(1), p. 39–46.
16. Wiegel M, Meston C, Rosen R. The female sexual function index (FSFI): Cross–validation and development of clinical cutoff scores // J Sex Marital Ther. – 2005, 31, p. 1–20.
17. Smith NK, Jozkowski KN, Sanders SA. Hormonal contraception and female pain, orgasm and sexual pleasure // J Sex Med. – 2014, 11(2), p. 462–470.
18. Skrzypulec V, Drosdzol A. Evaluation of the quality of life and sexual functioning of women using a 30–microg ethinyloestradiol and 3–mg drospirenone combined oral contraceptive // Eur J Contracept Reprod Health Care. – 2008, 13(1), p. 49–57.
19. Pastor Z, Holla K, Chmel R. The influence of combined oral contraceptives on female sexual desire: a systematic review // Eur J Contracept Reprod Health Care. – 2013, 18(1), p. 27–43.
20. Caruso S, Malandrino C, Cicero C, Ciancio F et al. Quality of sexual life of women on oral contraceptive continued–regimen: pilot study // J Sex Med. – 2013, 10(2), p. 460–466.

Gauta: 2014.03.09
Priimta spaudai: 2014.10.18

B. Žilaitienė
Lietuvos sveikatos mokslų universitetas
Endokrinologijos institutas
Eivenių g. 2
LT–50009, Kaunas
zilaitiene@gmail.com

CHALLENGES IN CLINICAL ASSESSMENT OF HIRSUTISM USING MODIFIED FERRIMAN–GALLWEY SCALE

L. Čiaplinskienė [3], B. Kazanavičienė [1], D. Kozlovienė [1], G. Stončiūtė [2], I. Kalvelytė [2], R. Krikščiūnienė [1], R. Žalinkevičius [3], B. Žilaitienė [3]

1 Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Kaunas, Lithuania
2 Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Medical Faculty, Kaunas, Lithuania
3 Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Institute of Endocrinology, Kaunas, Lithuania

Abstract

The aim of the study was to determine the differences in the evaluation of female hirsutism between researchers. Materials and methods. The study was conducted during the period March–June of 2013. The study was carried out by 6 physicians– one specialist in female hyperandrogenism, an expert physician, and five – with no such experience. At the beginning of the study, the expert physician trained other researchers in the evaluation of body hair density and distribution using The Modified Ferriman–Gallwey (mFG) scale. The study included 90 women who presented to the Clinic of Endocrinology at the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences for endocrinology examination, and met the inclusion criteria. The subjects underwent anthropometric measurements, and were asked to perform self–evaluation of hirsutism according to the mFG scoring method. Following that, hirsutism was evaluated by the physicians–researchers using the same mFG scoring method. All subjects underwent laboratory examination to determine total testosterone (T), free testosterone (LT), dihydroxyepiandrosterone sulfate (DHEAs), and sex hormone–binding globulin (SHBG) levels. Results. The study included healthy 20–34 year–old (mean age 25.2 years, 95% CI 23.8–26.5) women with regular menstrual cycles. The mean concentrations of sex hormones were the following: T 2.47±0.18, LT 3.34±0.21, DHEAs 8.9±0.63, and SHBG 37.8±2.52. The total mean score of the subjects' self–evaluation was 7.0, 95% CI 4.6–9.3. The total mean score of the evaluation given by the researchers was 2.81, 95% CI 1.5–4.2. The odds ratio for erroneous evaluation of hirsutism on the upper lip was 1.31 (95% CI 1.02–1.69), on the lower abdomen and the thigh– 5.44 (95% CI 4.23–7.02), and on the chest– 0.02 (95% CI 0.02–0.04). Conclusions A discrepancy was found between the evaluations submitted by the expert physician and one of evaluators, whereas the differences between the evaluations presented by the other researchers were not significant. The women who participated in the study significantly more frequently submitted higher mFG scores when evaluating their hirsutism than the researchers did. The greatest differences between the evaluations of hirsutism were found on the upper lip, the lower abdomen, and thighs. Extensive training is needed before starting use The Modified Ferriman–Gallwey scale in order to get reliable results of hirsutism evaluation.

Key words hirsutism, increased terminal hair growth, The Modified Ferriman–Gallwey scale

Introduction

Hirsutism is one of the most common symptoms of hyperandrogenism (1); it affects 5–15% of women depending on definition (2). It is a common reason for women's visits to endocrinologists. Hirsutism is defined medically as excessive terminal hair that appears in a male pattern in women (3). There are three general types of hair. Lanugo is a dense, soft unmedullated hair over the surface of the fetus that is shed sometime late in gestation or early postpartum. Vellus hairs are soft, short (generally less than 2 mm in length), fine, unmedullated, and usually nonpigmented, and cover the apparently hairless areas of the body. Terminal hairs are long, coarse, medullated (having a denser core of compacted melanocytes), and pigmented (4). A number of hormones affect hair growth. Androgens are the most important determinant of the type of hairs distributed throughout the body. Androgens result in an increase in the growth rate and, most importantly, the transformation of vellus to terminal hairs in those areas that are androgen sensitive (5). Hirsutism, considering ethnic differences, is a good marker for hyperandrogenism while isolated acne and alopecia are not necessarily related to and are not good markers for hyperandrogenism (6).

In clinical practice, hirsutism is frequently misdiagnosed due to the lack of experience on the part of the evaluators (7). Women tend to overestimate the expression of hirsutism, and evaluate this condition with higher scores than physicians do (8). Meanwhile, physicians frequently evaluate androgen–sensitive body areas after epilation or depilation, and thus their evaluations are inaccurate. The standardization of the hirsutism diagnostic technique allows for reducing the frequency of misdiagnosis and ensures the accuracy of the evaluation (9).

Aim

To determine the differences between the investigators' - female terminal hair growth.

Objectives

1. To assess the subjects' terminal hair growth on nine different body areas according to The Modified Ferriman–Gallwey (mFG) scoring system and to evaluate interobserver agreement.
2. To compare the evaluations presented by the researchers with the self–evaluations presented by the subjects.
3. To identify body areas where the differences in the evaluations of terminal hair growth between the researchers were the greatest.

Inclusion criteria:

1. Women aged 18–40 years, with no chronic non–infectious diseases or chronic/acute infectious diseases.
2. No use of contraceptives for 3 months or longer prior to the inclusion.
3. Agreement not to undergo any depilation procedures for 3 weeks before the study.
4. Consent to participate in the study (signed Personal Information and Informed Consent form).

Exclusion criteria:

1. Women who applied for an endocrinologist's consultation for hirsutism or menstrual cycle disturbance.
2. Patients with chronic non–infectious diseases or chronic/acute infectious diseases.

Methods

The evaluation study on hirsutism in young women was conducted during March–June of 2013. The study was carried out by 6 physicians– one specialist in female hyperandrogenism (an expert physician, and five– with no such experience. At the beginning of the study, the expert physician trained other researchers in the evaluation of terminal hair growth (Fig. 1) using The Modified Ferriman–Gallwey (mFG) scale. Fig. 2 shows body hair evaluation areas and scores according to The Modified Ferriman–Gallwey (mFG) scale. In total, the study included 90 women who came to the Clinic of Endocrinology of the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences (HLUHS) for an endocrinologist's consultation and met the inclusion criteria. Women who agreed to participate in the study and signed the Patient Information and Informed Consent form were asked not to remove hair from androgen–affected body areas (upper lip, chin, chest, upper back, lower back,upper abdomen, lower abdomen, upper arms, and thighs) for three weeks. The women were asked to arrive for the next visit after 3 weeks, fasting, in the morning between 9 and 12 o'clock. During the study visit, the women were weighed without outer clothing, using electronic scales Soehnle–150 No. K.066.1. Their height was measured using the statiometer Holtain Limited, Crymic Dyteg (Great Britain), waist circumference was measured on a horizontal plane around the abdomen at the height of hips, using a measuring tape graded in centimeters; the measurement was performed at the end of a normal exhalation. Hip circumference was measured at the widest place of the hips (between the iliac crests and thighs), using a measuring tape graded in centimeters. Arterial blood pressure was measured in a sitting position, with an aneroid sphygmomanometer, with the accuracy of 2 mmHg. The body mass index was calculated by dividing weight (kg) by the square of height (m^2), and the waist/hip ratio (WHR) was calculated by dividing waist circumference (cm) by hip circumference (cm). Following anthropometric measurements, the women were asked to fill out the hirsutism evaluation questionnaire (the mFG scale) in order to clarify their assessment of their terminal hair growth. The women were instructed to evaluate the distribution of terminal hair alone. Sociodemographic information and information regarding menstrual cycle duration has been collected from study subjects. The menstrual cycle was considered to be irregular if its duration was less than 25 days or more than 35 days. After the questionnaire survey, 6 physicians evaluated signs of hyperandrogenism in young women, using the mFG scale. The terminal hair growth was evaluated in nine body areas (Table 1): upper lip, chin, chest, upper back, lower back,upper abdomen, lower abdomen, upper arm and thigh. The possible score for each area ranged from 0 to 4 points, where 0 meant the absence of terminal hair, and 4– abundant terminal hair. The maximum possible score was 36, and a score of ≥8 points indicated increased terminal hair growth (hirsutism). Following the evaluation of terminal hair growth, laboratory tests were conducted. Peripheral venous blood samples were obtained to determine the levels of total testosterone (T), free testosterone (FT), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAs), and sex hormone–binding globulin (SHBG). After 30 minutes, blood samples were centrifuged at 4000 rpm for 10 min.; blood serum was separated, and frozen in separate Eppendorf–type test–tubes (0.5–1.0 mL in each) at the temperature of–70°C. Prior to the examination, blood serum was thawed and stirred at room temperature.



Fig. 1. Women hirsutism evaluation algorithm

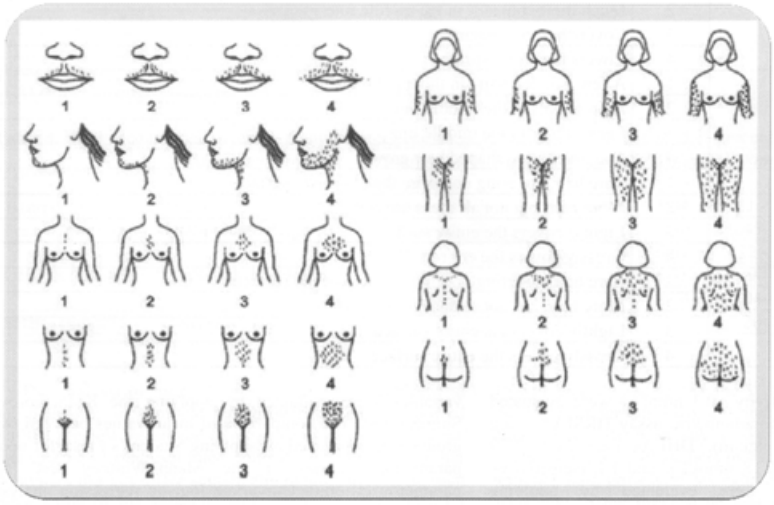


Fig. 2. Hirsutism scoring in each of nine body areas. The scores in each area are summed. If no excess terminal hairs are noted, then the area score is zero, (Hatch et all., 1981)

Table 1. Evaluation of hirsutism using The Modified Ferriman–Gallwey (mFG) scoring method

Body areas	*Degree*	*Explanation*
Upper lip	1	A few isolated hairs on the outer edge of the lip
	2	Small mustache on the outer edge of the lip
	3	Moustache, occupying half the distance from the outer edge of the lip to lip mid
	4	Moustache by mid–lip
Chin	1	A few isolated hairs
	2	Small individual tufts of hair
	3	Lightly covers the entire chin
	4	Densely covers the entire chin
Chest	1	Hair on the nipples
	2	Hair still growing on the sternum area
	3	The interrelation of these places, the hair covering ¾ chest
	4	Hair covering the entire chest
Upper back	1	A few isolated hairs
	2	Much more, however, are still isolated
	3	Lightly covers the entire surface
	4	Grossly covers the entire surface
Lower back	1	Tuft of hair on the sacrum
	2	Much more widespread
	3	Covers ¾ of the surface
	4	Covers the entire surface
Upper abdomen	1	A few isolated hairs in the middle line
	2	Much more, but still in the middle line
	3	Covers half of the surface
	4	Covers the entire surface
Lower abdomen	1	A few isolated hairs in the middle line
	2	Strip of hair in the middle line
	3	Lane of hair in the middle line
	4	The inverted V shaped hair growth
Upper arms	1	Rare hair, covering not more than ¼ of the surface
	2	More hair, but not all areas are covered
	3	Lightly covers the entire surface
	4	Grossly covers the entire surface
Thighs	1	Rare hair, covering not more than ¼ of the surface
	2	More hair, but not surface is covered
	3	Lightly covers the entire surface
	4	Grossly covers the entire surface

SHBG levels (sensitivity– 0.3 nmol/L) were evaluated by applying the immunoradiometric assay (IRMA), using the "ZenTech" set (Belgium). DHEAs (sensitivity–0.59 µg/dL), T (sensitivity–0.18 nmol/L), and FT (sensitivity–0.13 pg/mL) levels were evaluated by applying radioimmunoassay (RIA), using the "DiaSource" set (Belgium). Using laboratory test findings, the free androgen index (FAI) was calculated by applying the following formula: T (nmol/L)×100/SHBG (nmol/L). Intra–assay and inter–assay results were, respectively, T – 4.6 and 6.2%; FT – 11.4 and 18.07%; DHEAs – 5.3 and 4.5%; and SHBG – 3.3 and 2.9%

The study was conducted with the approval of Kaunas Bioethics Committee, approval No. BEC–MF–128.

Statistical analysis was conducted by applying descriptive statistics. When evaluating statistical hypotheses, the significance level was set at 0.05. Distributions of variables were evaluated by applying the Kolmogorov–Smirnov test. The comparison of mean values between two groups was conducted by applying Student's t test (for non–parametric criteria) or the Mann–Whitney test (for parametric criteria). Univariate logistic regression analysis (OR) was applied for the progression of the probability of events by attribute values.

Results

The study included 20–34 year–old women with regular menstrual cycles. (Table 2). Two subjects were diagnosed with I° obesity (BMI=30 kg/m²), one was overweight (BMI=28.7 kg/m²), one– underweight (BMI=18.1 kg/m²), and the remaining subjects had normal body mass (BMI=18.9–24.9 kg/m²). Two women were diagnosed with android–type obesity (WHR=0.9 cm).

Table 2. Study population characteristics

Parameters	*Mean*	*95% CI*
Age (yrs)	25.21	23.81–26.52
Height (cm)	169.02	1.68–1.72
Weight (kg)	63.34	59.72–66.91
Body Mass Index	22.03	20.84–23.23
Systolic Blood Ppressure (mm/Hg)	117.13	115.21–118.78
Diastolic Blood Ppressure (mm/Hg)	74.14	69.12–79.27
Waist circumference (cm)	71.25	67.45–75.06
Hips (cm)	97.91	95.44–100.42
Waist–hip ratio	0.72	0.71–0.75
The menstrual cycle lenght (days)	29.24	28.51–29.14

The subjects underwent hormone testing (Table 3): T, LT, DHEAs, and SHBG. The comparison of the subjects' hormone test results with the standard values provided by the manufacturer of the tests (Table 4) showed that one woman had significantly reduced SHBG (14.07 nmol/L) levels, and elevated DHEAs (13.58 μmol/L) and T (4.19 nmol/L) levels; one woman had significantly elevated DHEAs (21.21 μmol/L) levels, and an elevated T (5.89 nmol/L) concentration; eight women were found to have elevated T levels (4 of them – 2.9 nmol/L; two – 3.5 nmol/L; one – 3.7 nmol/L, and one – 2.7 nml/L). No changes in free testosterone (FT) levels were found. One woman with I° obesity and an increased WHR (0.9 cm) was found to have an elevated T concentration (4.19 nmol/L). One woman with normal BMI and an increased WHR (0.9 cm) had an elevated T concentration (3.5 nmol/L).

Table 3. Laboratory parameters of androgen status

Sex hormones	*Mean±SE*
SHBG, nmol/l	37.81±2.52
DHEAs, μmol/l	8.92±0.63
T, nmol/l	2.47± 0.18
Free T, pmol/l	3.34±0.21
FAI (Free Androgen Index)	8.05±1.09

Table 4. Reference interval given by manufacturer (The range is based on 2.5 % and 97.5 % percentiles)

Parameter	*Manufacturer*	*Subjects (age group)*	*Number of cases*	*Median*	*Range*
T (nmol/l)	"DiaSource", Belgium	Premenopausal	66	1.04	0.7– 2.67
Free T (pmol/l)	"DiaSource", Belgium	20–39 years	–	3.30	0.45–10.7
DHEAs (μmol/l)	"DiaSource", Belgium	20–24 years	16	6.61	3.22–11.62
		25–29 years	33	5.35	1.9–11.2
		30–34 years	29	4.74	2.04–10.8
SHBG (nmol/l)	"ZenTech", Belgium		49	–	20–85

The analysis of inter–observer differences (Table 5) in the evaluation of terminal hair growth in women showed that the greatest difference in mean values was between the first and the second examiner, while the evaluations of other examiners did not differ statistically significantly. The total mean value of the subjects' self–evaluation (7.0; 95% CI 4.6–9.3) significantly differed from the total mean value of the examiners' evaluation (Fig. 3). Thirty–nine women (43.3%) thought that they had increased terminal hair growth. The 1st and the 4th examiners diagnosed hirsutism in 15 women (mFG scale ≥8), the 3rd and the 6th– in 9 women, the 5th examiner– in 6 women, and the 2nd examiner did not diagnose hirsutism in any woman (mFG scale <8). The opinions of all six examiners matched only when evaluating terminal hair growth in six women, when the total score according to the mFG scale was ≥8. These women were found to have elevated testosterone levels, compared to the normal rangeprovided by the manufacturer of the kit. Other laboratory tests were within normal limits.

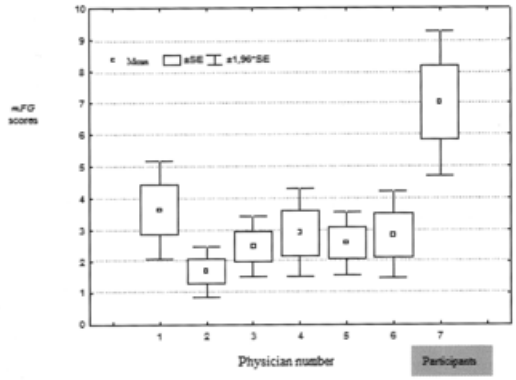


Fig. 3. The differences in the evaluations of terminal hair growth between the physicians and participants

Table 5. The mFG scores given by physicians

Physician number	*The mFG score Mean*	*95% CI*
1	3.6	2.0–5.2
2	1.7	0.8–2.5
3	2.4	1.4–3.5
4	2.9	1.4–4.3
5	2.5	1.5–3.6
6	2.8	1.4–4.2
Total score	2.8	1.5–4.2

The comparison of the examining physicians' opinions showed the greatest difference (70%) when evaluating terminal hair growth on the lower abdomen and the thigh (Table 6). The mismatch of opinions was the least (13%) when evaluating chest terminal hair growth. The odds ratio for an erroneous evaluation of body hair density and distribution on the upper lip was 1.31 (95% CI 1.02–1.69), and on the lower abdomen and the thigh– 5.44 (95% CI 4.23–7.02). The odds ratio for an erroneous evaluation of terminal hair growth on the chest was 0.02 (95% CI 0.02–0.04).

Table 6. A mismatch in the evaluations between physicians using the mFG scale

Body areas	*A mismatch in the evaluations, (%)*	*OR*	*95% CI*
1. Upper lip	47	1.31	1.02–1.69
2. Chin	23	0.09	0.08–0.12
3. Chest	13	0.02	0.02–0.04
4. Upper back	17	0.04	0.04–0.06
5. Lower back	23	0.09	0.08–0.12
6. Upper abdomen	37	0.34	0.27–0.44
7. Lower abdomen	70	5.44	4.23–7.02
8. Upper arms	27	1.13	0.11–0.18
9. Thighs	70	5.44	4.23–7.02

Discussion

The most common method of scoring hirsutism follows that originally described by Ferriman and Gallwey in 1961. These investigators subjectively scored the presence of terminal hair growth at 11 different body sites (upper lipchin, chest, upper back, lower back, upper abdomen, lower abdomen, arm, forearm, thigh, and lower leg) in 430 consecutive women attending a general medical clinic in the United Kingdom, presumably predominantly of white race, ages 15 to 74 years (10). In 1981, Hatch et al. modified this technique, removing the evaluation of terminal hair on the forearm and the lower leg, thus reducing the number of the evaluated body areas to 9 (11). This modified technique is widely used in the evaluation of the clinical manifestations of hyperandrogenism. Other methods for visually (and subjectively) assessing body hair growth have been reported, but all of them are based on the F–G scale (12–13). The diagnostics of hirsutism differs by race and ethnicity, and ranges from ≥2 points in Chinese women to ≥10 points in Spanish women (14). The suggested cut of for the mFG score in Lithuanian population according the 95th percentile ≥8 (15). The aim of our study was to clarify differences between physicians' opinions when evaluating terminal hair growth using the mFG scoring map. Correct evaluation of body hair is important in the clinicians' work when diagnosing and treating hyperandrogenism, as well as in scientific research involving the evaluation of terminal hair growth. Hirsutism has a significant negative impact on psychosocial development (16) and is usually a sign of an underlying endocrine abnormality–namely, androgen excess (17). Although not all women suffering from an androgen excess disorder will demonstrate hirsutism, depending on age and race/ethnicity, 80–90% of patients with frank hirsutism will have a demonstrable androgen excess disorder (18).

Determining what is an abnormal amount of terminal hair growth, and thus what is hirsutism, is difficult (14). We conducted the study which revealed that the evaluation of hair growth is complicated– the examining physicians' opinions were quite discrepant. The greatest opinion mismatch was observed when evaluating were quite discrepant on the upper lip, the lower abdomen, and thighs. The opinions matched the most in the evaluation of terminal hair growth on the chest. The obtained results are difficult to compare with those obtained in other studies because no standardization studies on hirsutism have been performed in Lithuania, and foreign researchers most frequently evaluate body hair density and distribution among women presenting with an endocrine pathology, such as PCOS, NCAH, or Cushing syndrome (19). In 1998, a study was conducted evaluating terminal hair growth among 18–45 year–old women (n=369) with diagnosed PCOS. Two occupational health nurses were trained to score the degree of hirsutism by an expert physician using the mFG scale. In 87.8% (n=324) of cases, the nurses' opinions coincided, while in other subjects (n=45), scores in the mFG scale differed by ≥3 points. To maximize uniformity all subjects with an mFG score above 3 according to the occupational health nurses were recalled, and hirsutism was rescored by one of the investigators. The difference between the evaluation of terminal hair growth presented by expert physicians and nurses did not exceed 2 points on the mFG scale (20). In 2005 another study was conducted in order to determine performance characteristics of Ferriman Gallwey self–scoring in women with the polycystic ovary syndrome. This study employed an evaluation technique for terminal hair growth in 12 body areas, based on The Ferriman Gallwey map scoring system. Once the principal investigator (PI) demonstrated that his intraobserver agreement was within 3 points (10%), three research nurses were trained by the PI and were shown to agree with the physician within 10% before the study began. Research nurse 1 and the physician were present for every scoring. To accommodate scheduling, scores for research nurse 2 could have come from one of the two other trained nurses. Four persons independently and blindly graded each patient's hirsutism. Three observers were from the research team; the fourth observer was the patient herself using The Ferriman Gallwey map. After physician instruction in using the map, 21 PCOS patients graded their own hirsutism independently and blindly. Simultaneously, the PI and two research nurses scored the patient's hirsutism using The Ferriman Gallwey map. Each observer scored independently without knowledge of the other observers' scores. Agreement analysis demonstrated that patient self scores, physician scores, and research nurse scores were quite discrepant. The obtained results led to the conclusion that the examiners require a repeated training in the evaluation of terminal hair growth in order to standardize the findings (21). Our study included healthy women with regular menstrual cycles, and with no complaints concerning excessive body hairiness. An interesting point here is that the analysis of the results of the self–evaluation of terminal hair growth showed that nearly one– half of the investigated women thought that they had excessive body hair. These results corroborate literature data indicating that women tend to exaggerate body hair density and distribution on their bodies (22).

The evaluation of the association between hormone concentration in blood serum and terminal hair growth is complicated because only in six women did all physicians unanimously diagnose hirsutism. The evaluation of terminal hair growth in other women differed significantly between the physicians. The six women with hirsutism were found to have elevated testosterone levels. While 60 to 80 % of women with hirsutism have increased levels of circulating androgens, degrees of hirsutism correlate poorly with androgen levels (23). Sex hormones may affect hair follicles irrespectively of their concentration in blood serum (24). Not all hirsute patients have evidence of detectable androgen excess, as 5–15% of these women have "idiopathic hirsutism," with normal ovulatory function and androgen levels (25). There is a strong familial predilection for hirsutism, primarily because the underlying endocrine disorders and the factors regulating the development of hair growth have a strong genetic component. The development of hirsutism depends on the presence of the pilosebaceous unit, which is genetically determined, as well as the presence of the androgen receptor and intracellular 5α–reductase activity, which converts testosterone to its more

active metabolite, dihydrotestosterone (26). The diagnostic evaluation of the potentially hirsute patient first involves confirming the presence of hirsutism and then excluding associated or etiological abnormalities and disorders: ovulatory dysfunction, adrenal hyperplasia, diabetes, thyroid hormone abnormalities (27).

Studies on female hirsutism in Lithuania are scarce. In 2005, a study was carried out evaluating the associations between clinical and laboratory attributes of female hyperandrogenism. The dispersion analysis (ANOVA) of mean T, LHSG, DHEAs, and FAI values showed that women in the mFG ≤5 group did not differ from those in the mFG=6–7 group, and women in mFG=8–9 group– from those in the mFG ≥10 group. The study also showed that in 34.40% of women with confirmed elevated terminal hair growth (mFG ≥10), serum androgen levels did not exceed the norm (28). On the basis of these results, we did not evaluate the associations between hirsutism and laboratory findings in our study. On the other hand, the principal aim of this study was to identify the most problematic body areas in diagnosing hirsutism according to the mFG scale.

Increased body mass results in the development of insulin resistance, which in turn accelerates androgen production in the ovaries (29). Insulin also reduces SHBG production in the liver, and causes elevation of T and/or FT levels (30). The study showed that one woman with I° obesity had elevated serum T levels, but no changes in FT levels were detected.

The prevalence of hirsutism will depend, to a certain degree, on the method used to determine its presence and the population under study. Generally, the clinical evaluation of hirsutism relies on the observer's assessment of whether a patient demonstrates male–like body hair growth or not (26). Our study showed that the mFG scale is a convenient instrument in the evaluation of the clinical manifestations of hyperandrogenism, yet this technique requires experienced evaluators. Accurate evaluation terminal hair growth is important in the diagnostics, treatment, and monitoring of endocrine diseases.

Generalization

A meeting of the examining physicians is required to discuss the differences in the evaluation of terminal hair growth (on the upper lip, the lower abdomen, and the thighs), and to conduct a maximally unified evaluation of body hair.

Conclusions

1. A mismatch in the evaluation was found between the first and the second examiner, while the difference between other examiners' opinions was not statistically significant.
2. Agreement analysis demonstrated that women statistically significantly more frequently evaluated their terminal hair growth with higher scores than the examiners did.
3. The greatest inter–observer differences were detected between the evaluations of terminal hair growth on the upper lip, the lower abdomen, and thighs.
4. Extensive training is needed before starting use The Modified Ferriman–Gallwey scale in order to get reliable results of hirsutism evaluation.

References

1. D. Kozlovienė, G. Kazanavičius. Padidėjusio moterų kūno plaukuotumo ryšys su testosterono lygiu kraujyje ir laisvų androgenų indeksu, Lietuvos Endokrinologija 2004; 12 (3,4): 133–140.
2. Farachnaz F. N., Jamshid N. Hirsutism and body mass index in a representative sample of Iranian people. Arya Atherosclerosis 2012; 8(1): 43–54.
3. Robert L. Rosenfield. Hirsutism. The New England Journal of medicine 2005; 353:2578–2588.
4. Jankovic SM, Jankovic SV. The control of hair growth. Dermatol Online J 1998; 4:2.
5. Randall VA. Androgens and human hair growth. Clin Endocrinol (Oxf) 1994; 40:439–457.
6. Bart C. J. M. Fauser, Basil C. Tarlatzis, Robert W. Rebar, Richard S. Legro, Adam H. Balen, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM–Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Fertility and sterility. 2012. 97 (1):28–38e25.
7. Hahn S, Janssen OE, Tan S et al (2005) Clinical and psychological correlates of quality–of–life in polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol 153(6):853–60.
8. Juan J. Espinós, Joaquim Calaf, Josep Estadella, Miguel A. Checa. Hirsutism scoring in polycystic ovary syndrome: concordance between clinicians' and patients' self–scoring. Fertility and Sterility 2010; 94 (7): 2815–2816.
9. Heather Cook, Kathleen Brennan, Ricardo Azziz. Reanalyzing the modified Ferriman–Gallwey score: is there a simpler method for assessing the extent of hirsutism? Fertil Steril. 2011 November; 96(5): 1266–1270.
10. Ferriman D, Gallwey JD: Clinical assessment of body hair growth in women. Journal of Clinical Endocrinology 1961; 21:1440–1447.
11. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. Am J Obstet Gynecol 1981;140: 815–830.
12. Lorenzo EM. Familial study of hirsutism. J Clin Endocrinol 1970; 31:556–64.
13. Redmond GP. Clinical evaluation of the woman with an androgenic disorder. In: Redmond GP, ed. Androgenic disorders. New York: Raven Press 1995; 1–20.
14. H.F. Escobar–Morreale, E. Carmina, D. Dewailly, A. Gambineri, F. Kelestimur, P. Moghetti, M. Pugeat, J. Qiao, C.N.Wijeyaratne, S.F. Witchel,

R.J. Norman. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. Human Reproduction Update 2012; 18(2): 46–170.
15. D. Kozlovienė, G.Kazanavičius, V.Kruminis. Moterų, kurios skundėsi padidėjusiu kūno plaukuotumu, klinikinių požymių ir hormonų pokyčių įvertinimas. Medicina (Kaunas) 2005; 41 (6).
16. Guyatt G, Weaver B, Cronin L, Dooley JA, Azziz R. Health–related quality of life in women with polycystic ovary syndrome, a self–administered questionnaire, was validated. J Clin Epidemiol 2004; 57:1279–1287.
17. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, Taylor K, Boots LR. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:453–462.
18. Carmina E, Rosato F, Janni A, et al. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:2–6.
19. McKenna TJ. Screening for sinister causes of hirsutism. N Engl J Med 1994;331:1015–6.
20. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar–Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R Prevalence of the polycystic ovarian syndrome in unselected Black and White women of the southeastern United States: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:3078–3082.
21. Wild R. A., Vesely S., Beebe L.,Whitsett T., Owen W. Ferriman Gallwey Self–Scoring I: Performance Assessment in Women with Polycystic Ovary Syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2005; 90(7):4112–4114.
22. DeUgarte CM, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: toward a populational definition of hirsutism 2006; 91(4):1345–50.
23. Hunter MH, Carek PJ. Evaluation and treatment of women with hirsutizm. Am Fam Physician 2003; 67:2565–72.
24. Hamilton JB. Patterned loss of hair in man: types and incidence. Ann NY Acad Sci 1951; 53:708–728.
25. Griffin JE, Wilson JD. The syndromes of androgen resistance. N Engl J Med 1980; 302:198–209.
26. Paparodis R, Dunaif A. The Hirsute woman: challenges in evaluation and management. Endocr Pract. 2011 Sep–Oct;17(5):807–18.
27. Azziz R. The Evaluation and Management of Hirsutism. Obstetrics and gynecology 2003; 101(5)1:995–1007.
28. Kozlovienė D. Padidėjusio moterų kūno plaukuotumo sąsajų su biocheminiu hiperandrogenizmu įvertinimas. Kauno medicinos universitetas. Daktaro disertacija. Kaunas, 2005.
29. Bhattacharya SM. Insulin resistance and overweight–obese women with polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol. 2010 May; 26(5):344–7.
30. Dunkel L, Sorva R, Voutilainen R. Low levels of sexhormone–binding globulin in obese children. J Pediatr. 1985; 107(1):95–7.

Received for publication 5 January 2014 and accepted in revised form 3 March 2014.

B. Žilaitienė
Institute of Endocrinology
Lithuanian University of Health Sciences
Eiveniu str. 2,
LT–50009, Kaunas, Lithuania
zilaitiene@gmail.com

SUMMARY

ABBREVIATIONS

APTT – activated partial thromboplastin time
AR – atherogenic factor
ABP – arterial blood pressure
BCP – barrier contraception methods
BMI – body mass index
CAG – Citozin – Adenin– Guanin
CBC – complete blood count
COCs – combined oral contraceptives
CI – confidence interval
DAS – *Dyadic Adjustment Scale*
DHEAS – dihydrotestosterone sulphate
DRSP – drospirenon
DBP – diastolic blood pressure
EE – ethinylestradiol
χ^2 – chi square
FAI – free androgen index
FT – free testosterone
FSFI – *The Female Sexual Function Index*
HADS – *Hospital Anxiety and Depression Scale*
HDL – High-density lipoproteins
HOMA – HOMA index
HLUHS KC – The Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics
HPV – human papilloma virus
HR – heart rate
LNG – levonorgestrel
LDL – low-density lipoproteins
M - mean
mF-G – modified Ferriman-Galwey scale
NFPM – natural family planning methods
OR – odds ratio
INR – international normalized ratio
p – Significance level
% – the percentage
RR – relative risk
ROC – Receiver Operating Characteristics curves
R – Pearson correlation coefficient
SBP – systolic blood pressure
SHBG – sex hormone binding globulin
SD – standard deviation
SPA (%) – prothrombin complex activity
T – total testosterone
TCH – total cholesterol
TG – triglycerides
WHR – waist-hip ratio
WHO (5) – Well-being questionnaire

INTRODUCTION

Reproductive health is defined by the World Health Organization as physical, mental and social well-being related to the sex life. It is the human right to live a responsible, safe and satisfying sex life and freely decide when and how often to have children. Both men and women have the right to be informed and to have access to safe, effective and acceptable methods of birth control.

Based on data of 2011, globally contraception was used by 63 percent of women of reproductive age. In 2011, prevalence of contraceptive methods in Lithuania was identical to the statistic values reflecting the whole world and reached 63 percent (%). The most popular methods of contraception in the world remain sterilization of women and hormonal contraceptive tablets, while in the European countries those are barrier contraceptive methods and hormonal contraceptive tablets. In Lithuania, the most widely used modern contraception methods are barrier contraceptives (19%) and oral hormonal contraceptive tablets (18%) COCs are one of the most effective methods to prevent pregnancy with efficacy of 99.7 percent when used correctly. Progestogens ensure contraceptive effect while estrogen have an additional ovulation inhibitory effect but are mainly important to ensure a regular menstrual cycle.

COCs can be divided to the four generations in accordance with their availability and market introduction and/or the type of progestogen. Such COCs classification is used as a basis for benefit and risk evaluation.

Because of their non-contraceptive effects, COCs are often used not only to prevent pregnancy, but also for therapeutic purposes, i.e. in order to regulate the menstrual cycle, to treat dysmenorrhea, endometriosis, acne, and other diseases. COCs significantly reduces risk of ovarian, endometrial and colorectal cancer.

In addition to the benefits, hormonal contraceptives can cause adverse events, which are one of the main reasons causing discontinuation of COCs. The most frequently reported side effects related to COCs are intermenstrual bleeding, increased breast tenderness, depressed mood, subjective weight gain in the context of fluid retention.

The most important serious adverse event are cardiovascular complications mainly venous thrombosis and thromboembolism. According to the statements issued by the European Medicines Agency, COCs of third and fourth-generation have the greatest risk of developing venous thromboembolism, the absolute risk still being very low.

Consumption of COCs increases rapidly, and the literature data on the impact of COCs to the woman's body remains controversial. It is unclear whether the low-doses COCs of the latest generation possess the intended efficacy and fewer side effects compared to the COCs of the so called second generation. In order to answer how COCs act on cardiovascular system, metabolic and coagulation parameters, sex hormones, and quality of life, we developed hypotheses, which we tried to check with this scientific research:

1. Fourth-generation COCs adversely affect metabolic and blood coagulation parameters, compared with the second-generation COCs.
2. COCs users with short androgen receptor gene repeats have better sexual function compared to women with long androgen receptor gene repeats.
3. Use of COCs may increase risk of human papilloma virus infection acquisition.
4. COC containing an antiandrogenic progestogen differently affect womens‘s sexual function compared to users of barrier methods.

THE SCIENTIFIC NOVELTY AND PRACTICAL RELEVANCE

Effect of COCs on woman's body was studied in clinical studies, however the real life data might differ from the data received in clinical trials. The real-life study performed by us indicates changes of laboratory, psychological and sexual parameters in women using COCs. In order to investigate the effect of COCs on woman's body, we performed studies of three different designs. We found negative effect on changes of blood coagulation parameters in COCs users and such data confirm an important value of inexpensive clinical studies predicting risk of thromboembolic complications. During our research we evaluated effect of COCs on ovarian volume in the healthy females population (meanwhile the main part of published data evaluates effect of COCs in presence of hyperandrogenism, i.e. in polycystic ovarian syndrome population). We evaluated effect of COCs on the thyroid volume changes and found a significant changes in hormonal contraceptives group (still there are little data about such effect in the scientific literature).

The most significant part of our research is evaluation of COCs effect on sexual function. We carried out the prospective cohort research which showed a negative impact of use of COCs on sexual function. Our two randomised studies (different from the methodology point of view) also confirmed a negative impact of use of COCs on sexual function. We randomised women taking COCs to the groups of second - and fourth-generation and estimated

that use of second-generation COCs containing levonorgestrel causes positive effect on women's sexual function compared with fourth-generation COCs containing drospirenone. During the 3 months period of the randomised controlled study we compare women using COCs and barrier contraception methods and found that new generation COCs have negative impact on COCs women's sexual function. Huge sample size and randomised design which is rare in studies evaluating effect of COCs on women's sexual function compared with barrier contraception methods, allowed us to issue statistically significant and representative conclusions.

Analysis of effect of genetic factors on female sexual function revealed a significant relation between androgen receptor gene polymorphism and female sexual function. Women with short androgen receptor gene sequences indicated an increase in score of sexual desire and the common score of *Female Sexual Function Index* during the period of use of COCs compared with women using non-hormonal contraception.

The study findings indicate that the performed work is relevant and has an exceptional importance to both clinical and scientific practice.

1. THE AIM AND OBJECTIVES OF THE STUDY

The aim of the study

To evaluate effect of combined oral contraceptives on changes of metabolic parameters and androgens concentrations, blood coagulation parameters, mood fluctuations and sexual function.

The objectives of the study

1. To investigate effect of combined oral contraceptives on anthropometric, metabolic and blood coagulation parameters, and concentration of sex hormones in woman's body, and to evaluate differences in effect of second - and fourth-generation combined oral contraceptives.
2. To evaluate relations of use of combined oral contraceptives and changes of ovarian and thyroid volumes.
3. To evaluate effect of combined oral contraceptives on woman's mood, quality of sex life and to evaluate differences in such effect of combined oral contraceptives of second - and fourth-generation.
4. To evaluate relations between hirsutism, androgens concentration, androgen receptor gene polymorphism and changes of sexual function in women taking combined oral contraceptives, and to evaluate differences in such effect of combined oral contraceptives of second - and fourth-generation.

5. To evaluate the relation of use of combined oral contraceptives and prievalence of human papilloma virus infection.
6. To compare changes in sexual function among women using the fourth-generation combined oral contraceptives containing drospirenone and women using barrier contraception methods.

2. STUDY CONTINGENT AND STUDY METHODOLOGY

This scientific research was divided into the three parts:

1. The comparative cohort study evaluating effect of combined oral contraceptives on metabolic parameters, androgens concentrations, blood coagulation parameters, and psychologic and sexual function changes in woman's body.
2. The randomised study evaluating effect of the second- and fourth-generation combined oral contraceptives on metabolic parameters, androgens concentrations, blood coagulation parameters, and psychologic and sexual function changes in woman's body.
3. The randomised study evaluating effect of combined oral contraceptives and barrier contraceptive methods on woman's sexual function.

1.1. The comparative cohort study in order to evaluate effect of combined oral contraceptives on metabolic parameters, androgens concentrations, blood coagulation parameters, and psychologic and sexual function changes in woman's body

1.1.1. Study contingent

18-40 years old healthy women with regular menstrual cycles (22-35 days) who asked obstetrician-gynaecologist for advice on contraception or for prophylaxis tests in Kaunas during period from 1st February 2013 to 1st June 2015 were invited to participate in this study.

Screening visit

Women were interviewed during the screening visit, and data about personal and health history were collected. The participants were asked about possible thyroid disorders, and personal and first-degree family history of thromboembolic complications. The common general and specific inspections were carried out:

1. Calculation of body mass index (BMI) (following measuring of woman's height and weight);
2. Measuring of waist hip-ratio (using centimetre tape);
3. Measuring of arterial blood pressure (ABP) and heart rate (HR);
4. Pulmonary auscultation and palpation of the abdominal organs;

5. Evaluation of possible venous varicose and/or signs of thrombosis in the legs;
6. Bimanual gynaecologic investigation;
7. Palpation of the breasts;
8. Ultrasound examination of the genital tract in order to evaluate possible anatomical disorders of the internal genitals.

Women who complied with the evaluation criteria were invited to participate in the study. Study's aim, course, procedures and principles of confidentiality and anonymity were explained to the study subjects. Women who agreed to participate in the study were asked to read and sign *Subject information and informed consent form* (Annex 1). The study participants were invited to arrive for the first visit.

Inclusion criteria:

1. Age of 18–40 years;
2. Healthy women without concomitant diseases: chronic non-infectious diseases and chronic or acute infectious diseases.
3. Women who asked obstetrician-gynaecologist for advice on contraception or for prophylaxis tests.
4. Women free of hormonal contraception for at least 6 months.
5. Women who have sexual partner and who have had the sexual intercourse during the last four weeks. The study participants were requested to sign the informed consent form approved by the Lithuanian bioethics committee.

Exclusion criteria:

1. Precaution categories 3 and 4, World health organization Medicinal acceptability criteria, 2010.
2. Women who requested consultation of the gynaecologist because of gynaecologic pathology.
3. Women with irregular menstrual cycles (less than 25 days and more than 35 days).
4. Women who plan to become pregnant in next 12 months.
5. Pregnancy (suspected and confirmed).

375 women were informed about the study. There were 350 women who corresponded the above listed inclusion criteria and had no exclusion criteria. The response rate was 93.3%. Women were asked to participate in the study using the randomised design.

The control group consisted of women who requested consultation of the gynaecologist because of prophylaxis tests but not for hormonal contraception. The control group women were asked to continue use of the barrier contraception methods or natural family planning methods (NFPM).

The treatment group consisted of women who asked obstetrician-gynaecologist for advice on hormonal contraception. In the absence of contraindications for hormonal contraception, one of the COCs registered in Lithuania was administered to the women from the treatment group.

The study participants were asked to use the administered contraception method for 6 months.

During Visit I, the treatment group consisted of 139 participants, the control group included 211 women. 103 women from the treatment group and 100 women from the control group arrived for Visit II (i.e. after 3 months). 90 women from the treatment group and 86 women from the control group arrived for Visit III (i.e. after 6 months) (Fig. 2.1.1.1.).

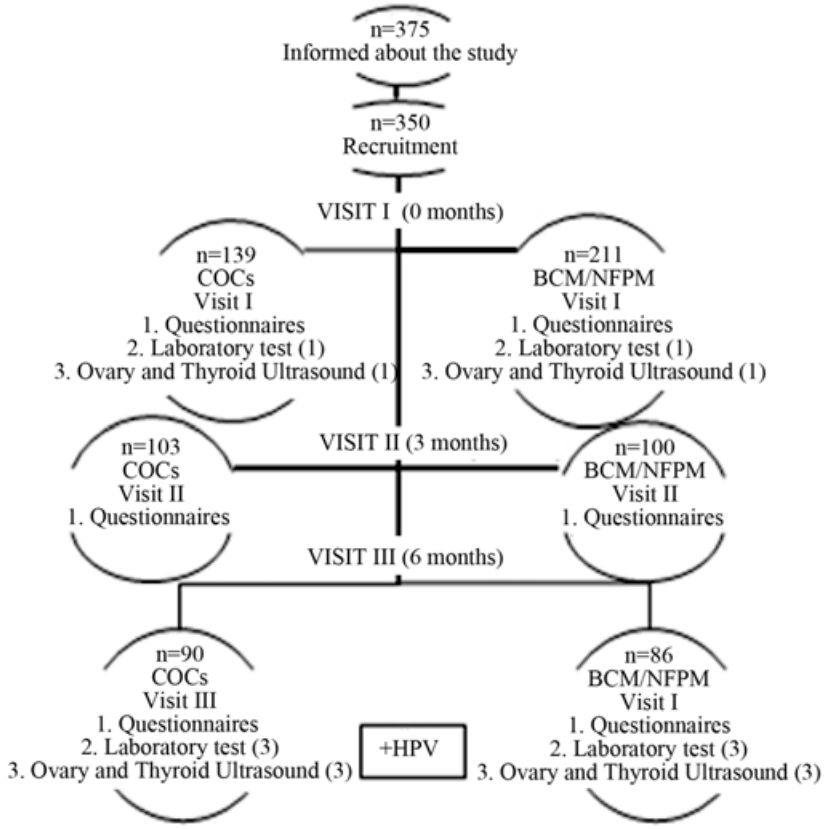


Fig. 2.1.1.1. *The comparative cohort study evaluating effect of combined oral contraceptives on metabolic parameters, androgens concentrations, blood coagulation parameters, and psychologic and sexual function changes in woman's body: course of the study*

Study design

The study design of the comparative cohort study evaluating effect of combined oral contraceptives on metabolic parameters, androgens concentrations, blood coagulation parameters, and psychologic and sexual function changes in woman's body is presented in Table 2.1.1.1.

Table 2.1.1.1. *The comparative cohort study evaluating effect of combined oral contraceptives on metabolic parameters, androgens concentrations, blood coagulation parameters, and psychologic and sexual function changes in woman's body: the study design*

Questionnaires/inspections and laboratory tests	**Screening visit**	**Visit 1 (after 0 month)**	**Visit 2 (after 3 months)**	**Visit 3 (after 6 months)**
Personal history/ medical history	✓			
Gynaecological and general clinical examination	✓			
ABP/HR	✓	✓	✓	✓
BMI/WHR	✓	✓	✓	✓
Glucose		✓		✓
Insulin		✓		✓
Lipidogram		✓		✓
Sex-hormones tests: T, FT, SHBG, DHEAS		✓		✓
TBC		✓		✓
Blood coagulation tests: APTT, PTC (%), INR, Fibrinogen		✓		✓
Androgen receptor polymorphism		✓		
Ovarian ultrasound	✓	✓		✓
Thyroid ultrasound		✓		✓
HPV (mouth and cervix)				✓
mF-G scale (Researcher/study participant)		✓		✓
Social-demographic questionnaire		✓		
WHO (5) questionnaire		✓	✓	✓
Hospital Anxiety and Depression Scale		✓	✓	✓
Dyadic Adjustment Scale		✓	✓	✓
The Female Sexual Function Index		✓	✓	✓
COCs‘ Acceptability questionnaire (The study group)			✓	✓

Visit I

Women were asked to arrive for the first visit during the follicular phase (day 5-12 of the menstrual cycle depending on duration of the cycle) in the morning and fasting for at least for 8 hours.

The following tests were carried out repeatedly: measuring of ABP and HR, calculation of BMI (following measuring of woman's height and weight) and measuring of waist hip-ratio (using centimetre tape). Signs of hyperandrogenism were evaluated using modified Ferriman-Gallwey scale (mF-G). An ultrasound examination of thyroid gland and genitals was carried out.

Blood sample was taken from the peripheral vein and the following laboratory tests were performed: lipidogram, glucose, total testosterone (T), free testosterone (FT), sex hormone binding globulin (SHBG), dihydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), insulin, complete blood count (CBC), blood coagulation parameters (fibrinogen, activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin complex activity (PCA%), international normalized ratio (IRS), androgen receptor (AR) polymorphism.

The interview was carried out using questionnaires. Women were asked to complete six questionnaires.

Social-demographic questionnaire created by authors for evaluation of social-demographic data.

The modified Ferriman-Galwey scale (mF-G) - for self-evaluation of body's hairiness.

WHO (5) - Well being questionnaire - for evaluation of woman's well-being.

The Hospital Anxiety and Depression Scale - for evaluation of anxiety and depression level.

The Dyadic Adjustment Scale - for evaluation of partners' compatibility.

The Female Sexual Function Index - for evaluation of features of the sexual function.

Patients were invited for the second visit after 3 months.

Visit II

Women who arrived after 3 months were asked about changes in well-being and possible side effects caused by COCs. In case of unwanted adverse events we recommended to changed used COC to other COC registered in Lithuania or to other contraceptive method. The following tests were carried out: measuring of ABP and HR, calculation of BMI and measuring of waist hip-ratio (using centimetre tape). The interview was carried out using questionnaires. Women were asked to complete five questionnaires: WHO (5), HADS, DAS, FSFI and Acceptability of contraception method questionnaire in order to evaluate woman's opinion about used contraception method.

Women were asked to arrive for the third visit after 6 months during the follicular phase (day 5-12 of the menstrual cycle depending on duration of the cycle) in the morning and fasting for at least for 8 hours.

Visit III

After six months women were asked repeatedly about changes in well-being and possible side effects caused by COCs. In case of unwanted adverse events we recommended to changed used COCs to other COC registered in Lithuania or to other contraceptive method. The following tests were carried out: measuring of ABP and HR, calculation of BMI and measuring of waist hip-ratio (using centimetre tape). Signs of hyperandrogenism were evaluated using mF-G scale. An ultrasound examination of thyroid gland and genitals was carried out. A sample for HPV testing was taken. The interview was carried out using questionnaires. Women were asked to complete five questionnaires: WHO (5), HADS, DAS, FSFI and Acceptability of contraception method questionnaire. Blood sample was taken from the peripheral vein and the following laboratory tests were performed: lipidogram, glucose, T, FT, SHBG, DHEAS, insulin, CBC, fibrinogen, APTT, PCA (%), INR.

1.2. The randomised study evaluating effect of the second - and fourth-generation combined oral contraceptives on metabolic parameters, androgens concentrations, blood coagulation parameters, and psychologic and sexual function changes in woman's body

The randomised study evaluating effect of the second - and fourth-generation combined oral contraceptives on metabolic parameters, androgens concentrations, blood coagulation parameters, and psychologic and sexual function changes in woman's body was carried out in 2013-2015.

139 women who requested consultation of the gynaecologist regarding hormonal contraception in Kaunas were included in this study. Study participant were randomly assigned to use on of the two COCs registered in Lithuania: fourth-generation COC with anti-androgenic effect (ethinyl-estradiol (EE) 0.03 mg/drospirenone (DRSP) 3 mg) or second-generation COC with androgenic effect (EE 0.03 mg + levonorgestrel (LNG) 0.15 mg).

The duration of study was 6 months. There were 3 visits: inclusion visit (Visit I), Visit II (after 3 months) and Visit III (after 6 months). COCs groups were equivalent in terms of sample size at Visit I ($p=0.9$), II ($p=0.2$) and III ($p=0.7$) (Fig. 2.2.1.). Study participants were obliged to take COCs during the study (i.e. for 6 months). At each visit the study participants were asked to complete the above mentioned quality of life (WHO (5), HADS, DAS) and sexual function (FSFI) questionnaires. Also contraception method acceptability questionnaire was completed during Visits I and III. During visits I

and III, an ultrasound examination of thyroid gland and ovarian was carried out and blood sample was taken for the following laboratory tests: metabolic parameters (insulin, glycaemia, lipidogram), sex hormones (SHBG, T, FT, DHEAS) and blood coagulation parameters (TBC, INR, APTT, PCA (%), fibrinogen). Sample for HPV test from the mouth and cervix and also blood for AR gene polymorphism testing were taken at Visit III.

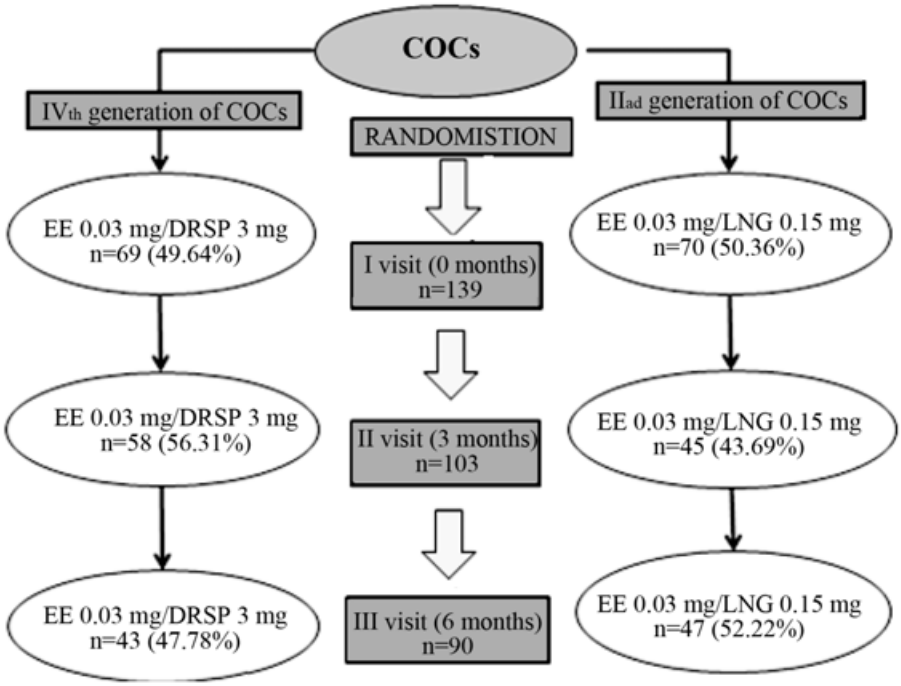


Fig 2.2.1. *The randomised study evaluating effect of combined oral contraceptives and barrier contraceptive methods on woman's sexual function: course of study*

1.3. The randomised prospective study evaluating effect of combined oral contraceptives and barrier contraceptive methods on woman's sexual function

The randomised prospective study evaluating effect of COCs and BCM on woman's sexual functions was carried out in 2014-2015. The aim was to evaluate the effect of COCs containing EE 0.03 mg/DRSP 3 mg on woman's sexual functions based on FSFI questionnaire.

Women who requested consultation of the gynaecologist regarding hormonal contraception in Kaunas were included in this study. Women who complied with the inclusion and exclusion criteria were invited to participate

in the study. Study's aim, course, procedures and principles of confidentiality and anonymity were explained to the study subjects. Women who agreed to participate in the study were asked to read and sign *Subject information and informed consent form* (Annex 1). The informed consent was received from 100 woman and 80 of them were included in the study.

The course of this randomised prospective study is presented in Fig. 2.3.1. The study participants were randomised in two groups using the computer randomisation program:

Women from treatment group (n=40) were assigned to take fourth-generation COCs containing EE 0.03 mg/DRSP 3 mg.

Women from the control group (n=40) we assigned to use BCM.

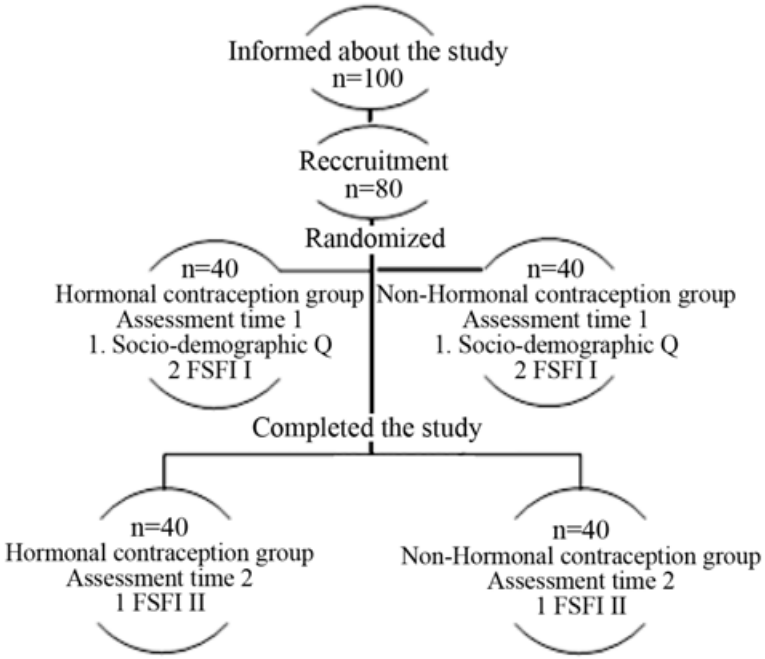


Fig. 2.3.1. *The randomised prospective study evaluating effect of combined oral contraceptives and barrier contraceptive methods on woman's sexual function: course of the study*

The study participants were asked to use the assigned contraception method for 3 months. There were two visits. At the inclusion visit (Visit I) women (n=80) were asked to complete social-demographic questionnaire and FSFI questionnaire. After 3 months (Visit II) study participants (n=80) were asked to complete repeatedly FSFI questionnaire. The response ratio was 100%. For more information about methodology of this study see the article *"The effect of anti-androgenic progestin containing combined oral contra-*

ceptives on female sexual function: the prospective randomized study", which is presented in the section where author's publications are listed.

1.4. Methods of the study

1.4.1. Anthropometric measurements

ABP was measured in the right hand with precision of 2 mm Hg; an aneroid sphygmomanometer was used with indirect auscultation (Korotkov method). The pathological values of the systolic blood pressure (SBP) were diagnosed when SPB was ≥140 mm Hg, pathological values of the diastolic blood pressure (DBP) were diagnosed when DPB was ≥90-99 mm HG. HR was measured in sitting position at the right wrist area during the rest time. According to the United States National Heart and Lungm Blood Institute, the normal pulse in adults (≥18 years old) at rest time is 60 to 100 beats/min. Heart rate less than 60 beats/min was considered as bradycardia, more than 100 beats/min was considered as tachycardia. The body weight was measured without upper clothes and using electronic *Soehnle-150* No. K.066.1 scales, height was measured using *Hotlain Limited, Crymic Dyteg* (Great Britain) height bar; waist circumference was measured using centimetre tape in a horizontal plane around the abdomen at the level of iliac crest and at the end of normal exhalation, hip circumference was measured using centimetre tape at the widest hip place.

Waist-hip ratio was calculated using the following formula:

$$\text{WHP (cm)} = \text{waist circumference (cm)}/\ \text{circumference (cm)}$$

BMI was calculated using the following formula:

$$\text{BMI} = \text{weigh (kg)}/\text{height (m)}^2$$

Pathologic value of BMI was ≥25.0 according to the recommendations of World Health Organization.

1.4.2. Methodology of laboratory tests

Blood samples for laboratory tests were taken from the peripheral vein at 9:00-12:00 during the follicular phase of the menstrual cycle.

1.4.2.1. Methodology of insulin testing

The blood used for insulin testing (total amount was 3 ml) was centrifuged after 30 min (speed was 4000 times/min, duration - 10 min), blood serum was separated, divided into portions of 0.5-1.0 ml and freezed in separate

Eppendorf type tubes at - 70°C. Before testing the freezed blood was warmed to the room temperature and mixed. Testing of insulin was carried out at the HLUHS KC Central laboratory. Normal values of insulin level based on recommendations from manufacturers of reagents are presented in Table 2.4.2.1.1.

Table 2.4.2.1.1. *Normal values of insulin listed in accordance with the data from manufacturers of insulin reagents kits (results are based on 2.5-97.5 percentiles)*

Parameter	Manufacturer	Method	The study contingent	Units	Interval	Median	Number of cases
Insulin	"DiaSource", Belgium	IRMA	–	mU/l	4-16	–	55

1.4.2.2. Methodology of glycaemia testing

Glucose level was tested at the HLUHS KC central laboratory. The blood sample (total amount was 3 ml) collected from the peripheral vein was not centrifuged and was delivered to the laboratory in one hour. According to the recommendations of the World Health Organization fasting glycaemia of 4.1-6.6 mmol/l was considered as normal.

2.4.2.3. Calculation of HOMA index

Resistance to insulin was evaluated using calculated HOMA index:

HOMA index = [concentration of insulin (μU/ml) x concentration of glucose (mmol/l)]/22,5

The normal values of HOMA index are presented in Table 2.4.2.3.1.

Table 2.4.2.3.1. *Normal values of HOMA index (P Gayoso-Diz, A Otero-Gonzále, MX Rodriguez-Alvarez, 2013)*

HOMA index limits	Normal amount
Normal values	1 (0.5-1.4)
Early insulin resistance	>1.9
Significant insulin resistance	>2.9

2.4.2.4. Methodology of lipidogram testing

Concentrations of the lipid metabolism products (total cholesterol (TCH, low density lipoproteins (LDL), high density lipoproteins (HDL) and triglycerides (TG) were tested in HLUHS KC Central laboratory. Blood sample (total amount was 7 ml) taken from the peripheral vein was not centrifuged and was delivered to the laboratory in one hour. Normal values of lipid concentration based on recommendations of the World Health Organization are presented in Table 2.4.2.4.1. In case lipid metabolism parameters were higher than presented normal values, dyslipidaemia was diagnosed.

Table 2.4.2.4.1. *Normal values of the lipid metabolism parameters (M Miller, NJ Stone, C Ballantyne et al., 2011)*

Parameter	Normal amount
Total cholesterol (mmol/l)	0 to <5.2
LDL (mmol/l)	0 to <2.59
HDL (mmol/l)	1,00 to 4.2
TG (mmol/l)	0 to 1.95
Atherogenic factor (AF)	0 to 3.5

2.4.2.5. Methodology of complete blood count testing

CBC test was carried out at the HLUHS KC Central laboratory. Blood sample (total amount was 3 ml) was not centrifuged and was delivered to the laboratory in one hour. Normal values of CBS parameters based on recommendations of HLUHS KC Central laboratory are presented in Table 2.4.2.5.1.

Table 2.4.2.5.1. *Normal values of the complete blood count test*

Parameter	Normal amount
Erythrocytes (RBC *10e12/l)	3.9-5.1
Haemoglobin (HGB g/l)	119-146
Haematocrit (HCT %)	37-44
The average cell volume (MCV fl)	83-98
The average red blood cell haemoglobin (MCH pg)	27-32.3
The average concentration of haemoglobin in red blood cells (MCHC g/l)	318-347
The erythrocyte size distribution. Red cell anisocytosis indicator showing erythrocyte size variations (RDW %)	12.1-14.3
White blood cell count (WBC *10e9/l)	4.4-9.7
Neutrophils (NEUT %)	43-74
Lymphocytes (LYMPH %)	18-46
Monocytes (MONO %)	4.2-11.8
Eosinophils (EOS %)	0.2-5.3
Basophils (BASO %)	0.1-1.0
Platelets (PLT *10e9/l)	173-390

2.4.2.6. Methodology of testing of blood coagulation parameters

Testing of the blood coagulation parameters (fibrinogen, APTT, PCA (%), INR) was carried out at the HLUHS KC central laboratory. Blood sample (total amount was 3 ml) was collected in the vacuum tubes containing tri-sodium citrate, not centrifuged and was delivered to the laboratory in one hour. Fibrinogen concentration was tested using "*Stago Compact*" analyser. Normal values of blood coagulation parameters based on recommendations of HLUHS KC central laboratory are presented in Table 2.4.2.6.1.

Table 2.4.2.6.1. *Normal values of the blood coagulation parameters*

Parameter	Normal values
Activated partial thromboplastin time (APTT)	28-30
The concentration of fibrinogen (g/l)	2-4
Prothrombin complex activity [PCA (%)]	70-130
International normalized ratio (INR)	0.9-1.2

2.4.2.7. Sex hormones testing

The blood used for hormone testing (total amount was 8.5 ml) was centrifuged after 30 min (speed was 4000 times/min, duration - 10 min), blood serum was separated, divided into portions of 0.5-1.0 ml and freezed in separate Eppendorf type tubes at -70°C. Before testing the freezed blood was warmed to the room temperature and mixed. Testing of sex hormones (T, FT, SHBG, DHEAS) was carried out at the Central laboratory of the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics (HLUHS KC). Normal values of sex hormones based on recommendations from manufacturers of reagents are presented in Table 2.4.2.7.1.

Table 2.4.2.7.1. *Normal values of sex hormones listed in accordance with the data from manufacturers of sex hormone reagents kits (results are based on 2.5-97.5 percentiles)*

Parameter	Manufacturer	Method	Study contingent	Units	Interval	Median	Number of cases
T	"DiaSource", Belgium	RIA	Premenopausal	nmol/l	0.7-2.67	1.04	66
FT	"DiaSource", Belgium	RIA	20-39 years	pg/ml	0.9-3.09	1.00	50
			40-59 years	pg/ml	0.8-2.60	0.9	49
DHEAs	"DiaSource", Belgium	RIA	20-24 years	µmol/l	3.22-11.62	6.61	16
			25-29 years		1.9- 11.2	5.35	33
			30-34 years		2.04-10.8	4.74	29
SHBG	"ZenTech", Belgium	IRMA	–	nmol/l	20-85	–	49

The free androgen index (FAI) was calculated based on available laboratory parameters and using the below stated formula:

$$FAI=T\ (nmol/l) \times 100/SHBG\ (nmol/l)$$

Normal FAI values are presented in the Table 2.4.2.7.2.

Table 2.4.2.7.2. *Normal free androgemn values for women (KAK Manal, SAE Faiza, SAE Fatma, 2012)*

FAI limits	Normal values
During use of COCs	0-3.4
Follicular phase	0.8-9.3
Ovulatory phase	1.3-17
Luteal phase	0.8-11
Postmenopausal period	0-6.6

2.4.2.8. Ultrasound examination

2.4.2.8.1. Ultrasound examination of the genital tract

Ovarian volume was measured for all study participants at the HLUHS KC Radiology clinic; **"***Toshiba Xario XG*" ultrasound device (2008 edition) with 3.5 MHz convection (transabdominal) transducer was used. Testing was performed with full bladder and during follicular phase. Volume of the right and left ovaria was measured in two dimensions (longitudinal and transverse); height, width and thickness were measured. Using those three measurements, volume of each ovaria was calculated. Ovarian volume was calculated using the following formula:

Ovarian Volume (cm^3) = 0.523 × D1 (cm) × D2 (cm) × D3 (cm), where
D1= Ovary height;
D2= Ovary width;
D3= Ovary thickness.

2.4.2.8.2. Ultrasound examination of the thyroid gland

Thyroid gland volume was measured for all study participants at the HLUHS KC Radiology clinic; "*Toshiba Xario XG*" ultrasound device (2008 edition) with 8 MHz linear transducer was used. Volume of the right and left lobule was measured in two dimensions (longitudinal and transverse). Using the ellipsoid method, the following geometric parameters of the thyroid lobules were measured: height A, width B and thickness C. Using the three measurements of the thyroid lobule, volume of the thyroid lobule and volume of the whole thyroid gland were calculated. Volume of the thyroid lobule was calculated using the ellipsoid volume formula:

Thyroid Volume (ml) = 0.479 x D (cm), x W (cm) x L (cm), where
D= Thyroid lobule height;
L= Thyroid lobule width;
W= Thyroid lobule thickness.

The total volume of the thyroid gland was calculated adding volumes of the both lobules. Volume of the thyroid isthmus was not included when total volume of the thyroid gland was calculated.

2.4.3. Interview in form of questionnaires

All the study participants were asked to complete questionnaires evaluating hairiness of the body, sexual function, general well-being, symptoms of anxiety and depression, mutual relations of the partners and satisfaction in used contraception method.

2.4.3.1. Social-demographic questionnaire

Authors (Lina Čiaplinskienė, Birutė Žilaitienė, Johannes Bitzer) created social-demographic questionnaire (Annex 2) which consist of 21 questions and evaluates age, education, place of residence, reproductive function, bad habits and number of sexual partners.

2.4.3.2. WHO (5) Well-being questionnaire, version of 1999

WHO (5) Well-being questionnaire (Annex 5) is a Likert-type scale questionnaire which consist of 5 questions and has to be completed by the patient.

The possible answers are from “0” points to “5” points, where “0” means “Never”, “1” - “Sometimes”, “2” - “Less than half of the time”, “3” - “More than half of the time”, “4” - “Almost all the time”, “5” - “All the time”. For each question the possible sum of points is 25. The total sum of all questions is multiplied by 4, the possible maximal score is 100. Score of 50 points or less indicates depressed mood but does not show psychiatric disorders. Depression is diagnosed ant the further clinical investigation is required when the total sum is 28 points or less.

2.4.3.3. Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS

The Lithuanian version of this scale (Annex 6) is used since 1991. It is questionnaire which consist of 14 questions and has to be completed by the patient; the questionnaire contains scales of anxiety and depression symptoms.

Anxiety scale includes questions 2, 4, 6, 8, 11, 12, 14.

Depression scale includes questions 1, 3, 5, 7, 9, 10, 13.

The possible evaluation of each scale is following: normal condition (0 points), mild symptoms (1 points), moderate symptoms (2 points), severe symptoms (3 points).

Evaluation: higher total HADS score indicates higher risk of mood disorders. There is a suggestion to evaluate anxiety and depression scales separately.

2.4.3.4. Dyadic Adjustment Scale, DAS

Dyadic Adjustment Scale is globally most widely used instrument for evaluation of quality and functionality of a couple's relationship (Annex 7). The Dyadic adjustment scale consists of 32 questions and is divided in 4 scales, which cover the following Dyadic adjustment components: Dyadic consensus (13 questions), Dyadic satisfaction (10 questions), Dyadic cohesion (5 questions) and Affectional expression (4 questions). From 32 questions present in the questionnaire, for thirty questions answers are presented in form of 5-, 6- and 7- points Linkert-type scale, two questions have binary “yes – no” answers. With the permission of scale's author G. B. Spanier this instrument was translated into Lithuanian.

2.4.3.5. The Female Sexual Function Index, FSFI

For evaluation of woman's sexual function disorders and efficacy of their treatment we used the psychometrically validated instrument “*Female sexual*

function index" which is treated as a golden standard in the whole world (Annex 8), FSFI [351]. This questionnaire is used for evaluation of woman's sexual function during clinical trials and epidemiologic studies. FSFI can be used as a screening instrument and as diagnostic measure for evaluation of woman's sexual disorders. FSFI is sufficiently sensitive measurement for evaluation of changes in sexual function during the treatment course. With the permission of author R. Rosen, FSFI questionnaire was translated into Lithuanian; also the back translation to English was performed and submitted to the author.

2.4.3.6. Acceptability of contraception method questionnaire

Authors (Lina Čiaplinskienė, Birutė Žilaitienė, Johannes Bitzer) created Acceptability of contraception method questionnaire (Annex 9) dedicated to evaluate woman's opinion about used contraception method. For evaluation of acceptability of contraception method questionnaire we used one question Likert scale of 17 questions. We evaluated adverse effects such as type of bleeding, headache, mood fluctuations, changes in body weight, and satisfaction in sex life quality.

2.4.3.7. Questionnaire for evaluation of body hairiness according to Ferriman and Gallwey (mF-G)

Women who agreed to participate in the study were asked not to remove hairs from the areas affected on androgens (upper lip, chin, chest, upper part of the back, lower part of the back, upper part of the abdomen, lower part of the abdomen, upper arms and thighs) for 3 weeks; also they were asked to complete the questionnaire evaluating hirsutism (Annex 3) in order to clarify their opinion regarding body hairiness. It was explained for women that only distribution of terminal hairs will be evaluated.

Following completion of the questionnaire evaluating hirsutism, the investigator evaluated signs of hyperandrogenism according to the mF-G scale. Body hairiness was evaluated in nine body areas (Annex 4): upper lip, chin, chest, upper part of the back, lower part of the back, upper part of the abdomen, lower part of the abdomen, upper arms and thighs. The possible score was from 0 to 4, where 0 points mean absence of terminal hairs, and 4 points - plenty of terminal hairs. The maximal possible score was 36 points, evaluation $\geq$8 points indicates increased body hairiness.

2.4.4. Testing of androgen receptors polymorphism

Blood sample used for testing of androgen receptors polymorphism (total amount was 3 ml) was freezed in the Eppendorf-type tubes at -70°C temperature. The samples were warmed before testing.

Testing of androgen receptors (AR) polymorphism was carried out at the HLUHS KC Veterinary faculty, Laboratory of biological systems and genetic tests.

DNA was isolated from blood leucocytes using the salts method (Miller et al., 1988). During the first visit to the obstetrician-gynaecologist, 3 ml of peripheral blood were taken from each woman; blood was placed in the plastic tube with EDTA coagulant. Before testing blood samples were stored at -70°C temperature.

2.4.4.1. Testing of concentration and quality of the isolated DNA

The exact amount and purity of DNA were tested using absorption of the DNA solutions at the wave length of 260 nm and 280 nm.

Following gradient PCR and visualisation of PCR products in the electrophoresis gel, the data were received that the most suitable temperature for adhesion of the AR1 (forward) and AR1 (revers) primers is 58°C.

Visualisation of the multiplied DNR fragments using electrophoresis method. Electrophoresis in the agarose gel was used for visualization of the amplified DNR fragments. Following electrophoresis, gel was placed in the UV rays camera ant the picture of the view was taken (Fig. 2.4.4.1.1.). Results of the electrophoresis test were evaluated.

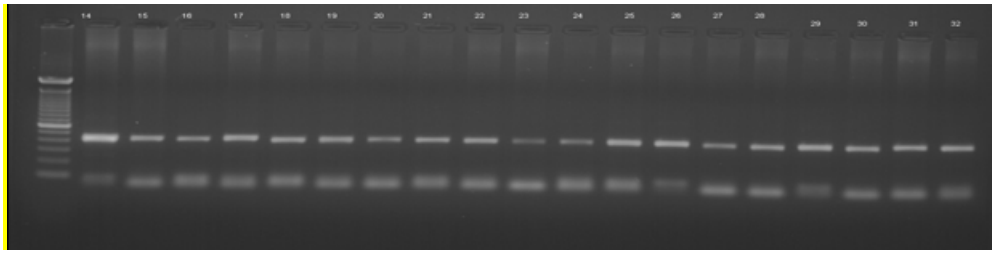


Fig. 2.4.4.1.1. *Visualisation of PCR products using electrophoresis method*

2.4.4.2. DNA sequencing

DNA samples were sequenced at the DNA sequencing centre (Institute of Biotechnology, V. A. Graičiūno g. 8, Vilnius). DNR sequencing reactions

were prepared using sequencing kit *BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit* and was based on DNA chain termination (Sanger-dideoxy) method with fluorescent terminators (ddNTP).

2.4.4.3. Methods of data analysis

DNR sequencing results were analysed using the program "Chromas". It was calculated how many CAG repetition are present in each sample, when the sample was sequenced with the forward primer, how many CTG repetition are present in each sample, when the sample was sequenced with the reverse primer (Fig. 2.4.4.3.1).

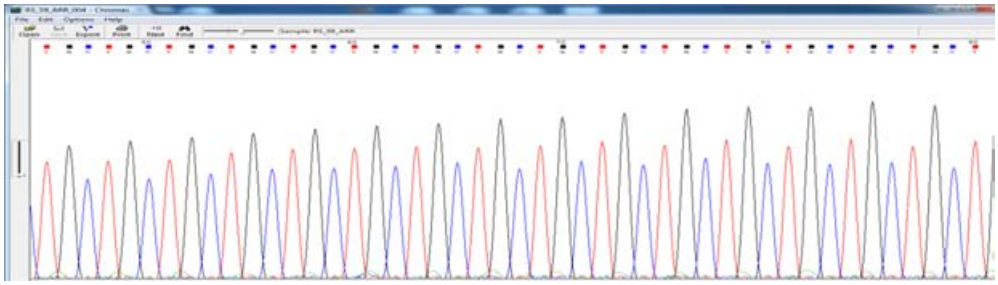


Fig. 2.4.4.3.1. *Elektroforegram*

2.4.5. Testing for human papilloma virus

HPV testing was carried out at the Institute of Biotechnology of the Vilnius University. Samples used for HPV identification were taken from the mouth and from the cervix during the third visit, i.e. 6 months after the start of the study. We tested for 16 genotypes of high and moderate risk: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 66, 73 and 82.

HPV testing using sample taken from the mouth: women were asked to put the brush in the mouth and to brush the internal part of the cheek for 1 min.

HPV testing using sample taken from the cervix: during the gynaecologic inspection using vaginal speculum, the cervix was cleaned with cotton wool and a sample was taken with the brush for HPV testing.

In this study we used 3 PCR systems dedicated for testing of common HPV infection. Two PCR systems GP5+/GP6+ and PGMY09/11 were described earlier (Gravitt et al., 2000).

In order to detect HPV genotypes, 4 multiple PCR systems prepared at the Institute of Biotechnology of the Vilnius University we used: MM-1, MM-2, MM-3, MM-4. Using each system, 4 types of high risk HPV are detected (totally 16 types): 16, 18, 39, 58, 52, 33, 56, 31, 35, 68, 59, 45, 66, 51, 73, 82.

2.4.6. Determination of the sample size

According to the literature data, prevalence of COCs use is 8% in Lithuania.

Number of trial participants (sample size) was calculated using the following formula:

$$n = \frac{z^2 \times v(1-v)}{\Delta^2}$$

Probability p=0.95 (z=1.96)

Chosen level of accuracy was 5 %, then Δ=0.05.

The values were incorporated in the formula and the sample size value was calculated:

$$n = \frac{1.96^2 \times 0.08(1-0.08)}{0.05^2} = 113$$

2.4.7. Statistical analysis

Statistical analysis was performed using data collection and analysis software SPSS 22.0 (Statistical Package for Social Science 22.0 for Windows). There were methods of descriptive and analytic statistics applied. For quantitative variables descriptive statistics is presented as arithmetic average (V), 95 percent confidence interval (95% CI), standard deviation (SD), and minimal (Min.) and maximal (Max.) values, for non-parametric values - median and 25-75 percentiles and for quantitative values - absolute number (n) and its percentage (%). The histogram was used for evaluation of distribution of quantitative variables according to the normal distribution, and statistical hypothesis was tested using Kolmogorov-Smirnov criterion. The Student's t-test was used for comparison of averages of the same quantitative features in two groups, when distribution of the feature fitted the normal distribution. The nonparametric Mann-Whitney-Wilcoxon test was used for comparison of two independent samples when the normality conditions were not fulfilled. In order to compare averages of the quantitative parametric variables in more than two groups, single-factor analysis of variance (ANOVA) was used. The Kruskal-Vallis criteria was used for comparison of average variables which were not compatible with the criteria of normal distribution. Features' correlation analysis was performed for evaluation of linear dependence between features: for most cases the usual Pearson correlation coefficient (r) was calculates, and for the categorical variables or

variables with small number of different values, Spearman correlation coefficient was applied.

The direct linear regressive analysis was applied for determination of relations between quantitative variables.

For prediction based on significant differences of comparative analysis, binary logistic regressive analysis was applied.

For evaluation of mutual dependence of qualitative features, chi square (χ^2) criteria was used. Depending on the size of the sample the exact (for small samples) and asymptomatic χ^2 criteria was applied.

For verifying of hypotheses and estimation of statistical significance of relations, the significance level of $\alpha = 0.05$ was chosen. All the p-values are two-sided.

2.4.8. Ethical aspects

The approval to conduct studies was issued by the Kaunas regional bioethics committee (No. BE-2-14 2013 02 11) (Annex 10). There were two amendments of the biomedical trial, for which the approvals were issued by the Kaunas regional bioethics committee (No. BE-2-14 2013 02 11 and No. P1-121/2013). The insurance letter was received from "BTA Insurance Company" regarding conduction of the biomedical trial and also approval was issued regarding amendment (No. 3-12-Vį-0539 2012 09 11 and No. LT 3/10-05-2014-588 2014 10 23) (Annex 11). The State data protection inspectorate approved the permission to conduct the biomedical trial (No. 2R-1527 (2.6-1.) (Annex 12) and also issued approvals regarding amendment (No. 2R-1361 92.6-1). Clinical Studies Gov. Registration No. NCT01852786.

3. RESULTS

3.1. Social-demographic factors

The results of the comparative cohort and randomised study evaluating effect of second - and fourth-generation COCs on metabolic parameters, androgens concentrations, blood coagulation parameters, and psychologic and sexual function changes in woman's body

There were 350 women included in the study (139 women from the treatment group and 211 women from the control group) with normal BMI (V 21.82±3.19; median - 21.30; min - 16.3; max - 34.9), normal WHR (M 0.76±0.08; median - 0.74; min – 0.63; max - 1.53), and regular menstruation cycles (29.65±2.56, median - 29, min - 25, max - 35). In all study population, the average age was 24.06±4.65 (median - 23.00, min - 17, max - 40) (Table 3.1.1).

Comparison of the anthropometric data indicated that WHR was significantly lower in the control group compared with the treatment group during Visit I, p<0.0001 (Table 3.1.1).

Table 3.1.1. *Age, body mass index and wais-hip ratio in the all tested population during Visit I (n=350)*

Parameter	M±SD	Median	Min - max
Age	24.06±4.65	23.00	17-40
BMI	21.82±3.19	21.30	16.3-34.9
WHR	0.76±0.08	0.74	0.63-1.53

There were no significant differences of the average age in treatment and control group (23.60±4.35 vs 23.21±4.98) p=0.06.

The study groups were not absolutely identical in terms of social parameters. There were more students in the control group compared with the treatment group (77.1% vs 45.5%, p<0.0001). Number of conceptions was much higher in the treatment group compared with the control group (28.5% vs 16.1%, p=0.006), however number of deliveries (0.8±0.67 vs 1.34±0.55; p=0.001) and number of children (0.80±0.67 vs 1.32±0.55, p=0.001) was significantly lower in the treatment group compared with the control group. There were no significant differences in other parameters (Table 3.1.2).

29.4% of subjects of the whole sample answered that they suffer or have ever suffered from some disease and 20.8% of subjects of the whole sample answered that they are on some medicines. The diseases mentioned in the control group were arthritis, anaemia, allergy, atopic dermatitis, endometritosis, migraine, chronic gastritis, and vulvovaginitis. The control group women have taken iron products due to anaemia*, Omeprazol* due to gastritis, *Lanulan* due to migraine, antihistamines due to allergy, and *Biseptol* due to cold. The diseases mentioned in the treatment group were tonsillitis, pneumonia, allergic asthma, epilepsy, migraine, cold, and traumas (fractures of ribs and upper or lower limbs). The treatment group women have taken antibiotics due to cold and vulvovaginitis, *Medrol* due to thyroid pathology, *Roaccutan* due to acne. There were no cases of ongoing thyroid disorders and cardiovascular disorders, including history of thromboembolic complications. There were no cases of thromboembolic complications in the first - degree family members.

Table 3.1.2. *Comparison of socio-demographic factors and lifestyle features in the treatment and control group during Visit I*

Parameter	Control group	Treatment group	p-value
1	**2**	**3**	**4**
AGE	**n=211 M±SD**	**n=139 M±SD**	
	23.60±4.35	23.21±4.98	0.06*
BMI	**n=211 M±SD**	**n=139 M±SD**	
	21.64±2.95	22.14±3.60	0.4**
WHR	**n=161 V±SN**	**n=137 V±SN**	
	0.74±0.06	0.79±0.09	<0.0001**
Social status	**n=211 (%)**	**n=139 (%)**	χ^2 ll 44.346; df=3; p<0.0001***
Schoolgirls	1 (0.5)	15 (11.2)	
Students	158 (77.1)	61 (45.5)	
Servant	17 (8.3)	17 (12.7)	
Labourer	29 (14.1)	41 (30.6)	
Marital status	**n (%)**	**n (%)**	
Married	39 (19.0)	21 (15.6)	χ^2 ll 1.125; df=2; p=0.6***
Divorced	6 (2,9)	6 (4.4)	
Unmarried	160 (78,0)	108 (80.0)	
Education	**n (%)**	**n (%)**	
Secondary	128 (61.0)	84 (61.3)	χ^2 ll 5.528; df=2; p=0.06***
College	10 (4.8)	15 (10.9)	
Higher	72 (34,3)	38 (27.7)	
Combinations of the groups by education	**n (%)**	**n (%)**	
Secondary	128 (61.0)	84 (61.3)	0.9***
College+Higher	82 (39.0)	53 (38.7)	
Residence	**n (%)**	**n (%)**	
City	189 (91.3)	127 (92.7)	0.6***
Village	18 (8.7)	10 (7.3)	
Current smoker	**n (%)**	**n (%)**	
Yes	35 (16.8)	20 (14.6)	0.07***
No	173 (83.2)	117 (85.4)	

Table 3.1.2 continuation

1	2	3	4
The number of cigarettes per day	**n=33 M±SD**	**n=44 M±SD**	
	4.79±3.53	5.58±4.82	0.05**
Duration of smoking (months)	**n=33 M±SD**	**n=46 M±SD**	
	49.83±47.23	51.19±35.35	0.4**
Reproductive function			
Was pregnant	**n (%)**	**n (%)**	
Yes	34 (16.1)	39 (28.5)	0.006***
No	177 (83.9)	98 (71.5)	
The number of pregnancies	**n=34 M±SD**	**n=39 M±SD**	
	1.65±0.95	1.38±1.01	0.2**
The number of deliveries	**n=29 M±SD**	**n=44 M±SD**	
	1.34±0.55	0.8±0.67	0.001**
The number of children	**n=29 M±SD**	**n=44 M±SD**	
	1.32±0.55	0.80±0.67	0.001**
Planning to get pregnant in future	**n (%)**	**n (%)**	
Yes	182 (88.3)	120 (86.9)	0.7***
No	24 (11.7)	14 (10.4)	
Has any disease	**n (%)**	**n (%)**	
Yes	63 (29.9)	39 (28.7)	0.8***
No	148 (70.1)	97 (71.3)	
Taking any medications	**n (%)**	**n (%)**	
Yes	44 (21.5)	27 (19.9)	0.7***
No	161 (78.5)	109 (80.1)	
The number of sex partners during the lifetime	**n=56 M±SD**	**n=115 M±SD**	
	3.54±2.97	3.76±5.17	0.7**

*p-value was calculated on the basis of Student's T test for two independent samples.
**p-value was calculated on the basis of nonparametric Mann-Whitney test for two independent samples.
***p-value was calculated on the basis of asymptomatic significance level.

3.1.1. Randomised study evaluating effect of second - and fourth-generation combined oral contraceptives on woman's body: social and demographic factors

Comparison of social and demographic factors and features of lifestyle revealed significant differences in education and place of residence of women assigned to use COCs with DRPS and COCs with LNG. Significantly higher number of women in EE/LNG group had higher education (70%. vs 52.2%, p=0.03) and lived in city (98.6%. vs 86.6%, p=0.007) compared with the EE/DRSP group. There was significant difference in the number of pregnancies: it was higher in the EE/DRSP group compared with the EE/LNG group (1.71±1.06 vs 1.08±0.88), p=0.4. There were no significant differences of other parameters in the COCs groups.

3.1.1.1. Acceptability of contraception method questionnaire: users of the combined oral contraceptives

At the beginning of the study the where 139 women taking COCs. After 3 months since beginning of the study 36 women discontinued participation in the study and 103 women considered to continue use of COCs. The major part of women who discontinued participation in the study (n=22) complained with severe adverse events such as insomnia, increased anxiety and irritability, mood changes, increased acidity and the onset of pain in the epigastric area. Also there were cases of severe headache which caused discontinuation of COCs. Few women (n=5) conceived, most probably because of diarrhoea and vomit episodes after taking of COCs. The rest of the women (n=7) have not revealed the reason of reason of COCs discontinuation. After 6 months since beginning of the study 90 women considered to continue use of COCs. More than half (n=9) from 13 women who discontinued participation in the study had complaints about body weight changes and increased irritability. Two woman started to plan pregnancy and therefore discontinued COCs, and two women refused to declare reason of COCs discontinuation (Fig. 3.1.1.1.1).

Evaluation of results of the Acceptability of contraception method questionnaire in the whole treatment group during Visits II and III revealed the only significant change, i.e. opinion about pattern of the menstrual bleeding. During Visit III there was significantly lower number of women who were not satisfied either not unsatisfied regarding pattern of the menstrual bleeding (24.1% vs 11.4% p=0.007 (p-value was calculated on the basis of Wilcxon test). There was significantly lower number of women who wanted to continue taking of COCs compared with Visit II (92.4% vs 82.3%), p=0.02

(p-value was calculated on the basis of Wilcxon test). Other questions of the Acceptability of contraception method questionnaire were answered similarly during Visits II and III.

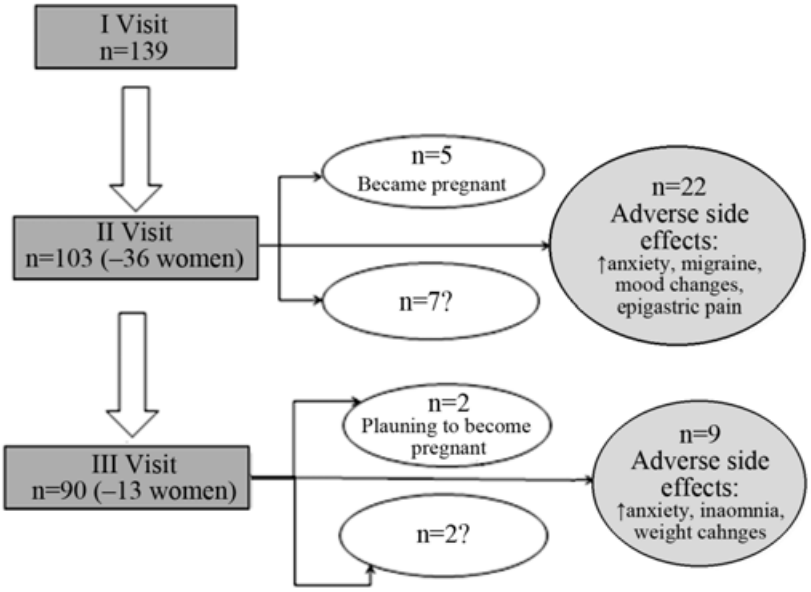


Fig. 3.1.1.1.1. *Discontinuation of participation in the study due to adverse events: treatment group*

3.1.1.2. Acceptability of contraception method questionnaire: comparison of answers of women taking second - and fourth - generation combined oral contraceptives

Analysis of the Acceptability of contraception method questionnaire revealed the significant difference of the intermenstrual bleeding pattern in the COCs groups during Visit II. There were significantly more women who complained with intermenstrual bleeding in the EE/LNG group compared with the EE/DRSP group, i.e. there were more unsatisfied" women (20.0% vs 6.4%), p=0.02. There were no more significant differences in Acceptability of contraception method questionnaire results in COCs groups during Visit II. There were no changes in Acceptability of contraception method questionnaire results in EE/DRSP and EE/LNG groups during Visit III.

3.2. Effect of combined oral contraceptives on anthropometric, metabolic and blood coagulation parameters, and concentration of sex hormones in woman's body

3.2.1. Effect of combined oral contraceptives on anthropometric parameters - ABP and HR

There was a significant change of SBP and DBP (Δ) in the treatment group during Visits I-III and II-III, however significant HR changes (Δ) were noticed only during Visits I-II (Table 3.2.1.1).

Table 3.2.1.1. *Change(Δ) of arterial blood pressure and heart in combined oral contraceptives users during Visits I-III*

Parameter	I-II Δ±SD	p-value*	I-III Δ±SD	p-value*	II-III Δ±SD	p-value*
SBP, mm HG	0.89±5.89	0.4	-3.15±9.04	0.002	-3.76±6.73	0.004
DBP, mm HG	-0.33±8.91	0.9	-10.23±10.59	<0.0001	-0.81±18.99	0.002
HR, beats/min	1.69±4.09	0.02	-0.41±3.39	0.2	0.82±5.64	0.8

*p - value was calculated on the basis of nonparametric Wilcoxon test for dependant samples.

Comparison of changes of average ABP and HR values (Δ) in the COCs groups during Visits I-II, I-III, II-III revealed the significant differences in SBP change. There was significantly higher negative SBP change (Δ) in EE/DRSP group compared with the EE/LNG group during visits I-III, p=0.004. There were no significant changes in average DBP and HR values (Δ) in the COCs groups during Visits I-II, I-III, II-III (Table 3.2.1.2).

Table 3.2.1.2. *Comparison of changes of arterial blood pressure and heart rate (Δ) in women taking second - and fourth-generation combined oral contraceptives during visits I-III*

ABP and HR	EE/DRSP Δ±SD	EE/LNG Δ±SD	p-value*
I-II			
SBP, mm HG	-2.50±4.28	2.58±5.92	0.05
DBP, mm HG	-2.92±6.82	0.96±9.66	0.09
HR, k/min	3.75±4.71	0.67±3.41	0.08
I-III			
SBP, mm HG	-6.63±8.38	-0.72±8.77	0.004
DBP, mm HG	-11.31±13.50	-9.56±8.04	0.3
HR, k/min	1.09±6.57	0.64±4.94	0.9
II-III			
SBP, mm HG	-4.33±9.91	-3.61±5.93	0.7
DBP, mm HG	4.67±31.89	-11.45±13.11	0.1
HR, k/min	-0.33±6.57	-0.43±4.95	0.9

*p-value was calculated on the basis of Mann-Whitney test for two independent samples.

3.2.2. Effect of combined oral contraceptives on anthropometric parameters - BMI and WHR

The significant increase in BMI was noticed in the treatment group during Visits I-III and II-III, however there were no significant changes of WHR (Δ) during the course of the study (Table 3.2.2.1).

Table 3.2.2.1. *Change of body mass index and waist-hip ratio (Δ) in COCs users during Visits I-III*

Parameter	BMI Δ±SD	p-value*	WHR Δ±SD	p-value*
I-II	-0.13±1.25	0.2	0.02±0.16	0.4
I-III	-0.41±1.27	0.001	-0.07±0.76	0.8
II-III	-0.23±0.69	0.001	0.00±0.12	0.8

*p-value was calculated on the basis of nonparametric Wilcoxon test for dependant samples.

Change of BMI (Δ) was significantly negative in both EE/DRSP and EE/LNG groups during visits I-III and II-III, i.e. BMI increased during Visits I-III and III. There were no significant changes of WHR (Δ) during the course of the study in the EE/DRSP and EE/LNG groups.

There were no significant changes in BMI (Δ) and WHR values (Δ) in the EE/DRSP and EE/LNG groups during Visits I-II, I-III, II-III (Table 3.2.2.2).

Table 3.2.2.2. *Comparison of body mass index and waist - hip ratio changes (Δ) in women using second - generation and fourth - generation combined oral contraceptives during the I-III visits*

Parameter	EE/DRSP Δ±SD	EE/LNG Δ±SD	p-value
I-II			
BMI	-0.18±1.02	-0.07±1.44	0.6*
WHR	0.01±0.09	0.02±0.18	0.06**
I-III			
BMI	-0.57±1.21	0.02±0.18	0.3*
WHR	-0.01±0.06	-0.11±0,98	0.5*
II-III			
BMI	-0.28±0.66	-0.19±0,73	0.6*
WHR	-0.02±0.09	0.03±0.14	0.7**

*p - value was calculated on the basis of Mann - Whitney test for two independent samples;
**p - value was calculated on the basis of Student's T test for two independent samples.

3.2.3. Effect of combined oral contraceptives on metabolic parameters

3.2.3.1. Insulin, glucose and HOMA index

The significant change in insulin level, glucose level and HOMA index (Δ) was noticed in the treatment group during Visits I-III; change in average of insulin level and HOMA index values (Δ) was significant, however there were no significant changes of average glycaemia level (Table 3.2.3.1.1).

Table 3.2.3.1.1. *Change of insulin level, glucose level and HOMA index (Δ) in combined oral contraceptives users during Visits I-III*

Parameter	I-III Δ±SD	p-value
Insulin (mU/l)	-3.22±8.00	0.001*
Glucose (mmol/l)	0.06±0.54	0.4**
HOMA index	-0.69±1.40	0.003*

*p-value was calculated on the basis of nonparametric Wilcoxon test for dependant samples;
**p-value was calculated on the basis of pair T test.

The separate analysis of the average insulin level, glucose level and HOMA index values (Δ) in the COCs groups during Visits I-III showed the significant increase in the average insulin concentration value in EE/DRSP group (p=0.03), and the significant increase in the average HOMA index value in the EE/LNG group (p=0.02).

There were no significant changes in average insulin level, glucose level and HOMA index values (Δ) in the EE/DRSP and EE/LNG groups during Visits I–III (Table 3.2.3.1.2).

Table 3.2.3.1.2. *Comparison of changes of insulin level, glucose level and HOMA index (Δ) in women using second-generation and fourth-generation combined oral contraceptives during Visits I-III*

Parameter	EE/DRSP I-III (Δ±SD)	EE/LNG I-III (Δ±SD)	p-value
Insulin (mU/l)	-2.84±8.66	-3.83±6.95	0.3*
Glucose (mmol/l)	0.06±0.58	0.07±0.48	0.9**
HOMA index	-0.43±1.33	-0.79±1.48	0.4**

*p - value was calculated on the basis of Mann-Whitney test for two independent samples;
**p - value was calculated on the basis of Student's T test for two independent samples.

3.2.3.3. Lipidogram

There was a significant increase of TCH concentration (4.80±0.87 vs 4.98±0.92, p=0.04) and TG level (0.71±0.45 vs 0.98±0.55, p<0.001) in COCs users comparing Visit I and Visit III. Taking of COCs has no effect on HDL and LDL concentration and AF in the treatment group (Table 3.2.3.3.1).

Table 3.2.3.3.1. *Lipidogram in combined oral contraceptives users during Visits I and III*

Parameter	Visit I M±SD	Visit III M±SD	p-value
Total cholesterol (mmol/l)	4.76±0.83	4.98±0.92	0.04*
HDL (mmol/l)	1.65±0.34	1.67±0,38	0.5*
LDL (mmol/l)	2.64±0.78	2.78±0,86	0.2*
TG (mmol/l)	0.66±0.39	0.98±0.55	<0.001**
AF	2.13±1.91	2.07±0.76	0.5**

*p-value was calculated on the basis of Student's T test for two independent samples.
**p-value was calculated on the basis of Mann-Whitney test for two independent samples.

The separate analysis of lipidogram in COCs sgroups revealed the significant differences during Visits I and III. There was the significantly higher average TCH concentration in the EE/DRSP group during visit III (5.19±0.79 vs 4.64±0.77, p=0.001) and significantly higher average TG level (1.12±0.66 vs 0.68±0.45, p=0.003) comparing with the values received during visit I. There was the significantly higher average TG concentration in the EE/LNG group during visit III (0.84±0.38 vs 0.61±0.25; p<0.0001) comparing with the values received during visit I.

Comparison of the changes of lipidogram in COCs groups during visits I-III revealed the significant increase of TCH level in the EE/DRSP group and mild decrease in the EE/LNG group, p=0.02. There were no significant changes of HDL, LDL,TG, AF values (Δ) during Visits I-III based on groups' analysis (Table 3.2.3.3.2).

Table 3.2.3.3.2. *Comparison of changes in lipidogram (Δ) in women using second-generation and fourth-generation combined oral contraceptives during Visits I-III*

Changes in lipidogram (Δ) during Visits I-III	EE/DRSP Δ±SD	EE/LNG Δ±SD	p-value*
Total cholesterol (mmol/l)	-0.63±0.87	0.07±1.34	0.02
HDL (mmol/l)	-0,11±0.45	-0.02±0.61	0.6
LDL (mmol/l)	-0,29±0.97	0.04±1.26	0.4
TG (mmol/l)	-0.43±0.85	-0.25±0.31	0.3
AF	0.41±3.64	0.08±0.99	0.3

*p-value was calculated on the basis of Student's T test for two independent samples.

3.2.3.4. Effect on combined oral contraceptives on blood coagulation parameters

3.2.3.4.1. Complete blood count

There was the significantly higher platelets concentration (PLT *10e9/l) in the treatment group during visit III compared with visit I (259.15±52.05 vs 250.10±43.56), p=0.04. There were no significant changes of other CBC parameters during Visits I and III (Table 3.2.3.4.1.1).

Table 3.2.3.4.1.1. *Complete blood count in combined oral contraceptives users during Visits I and III*

CBC Parameter	Visit I V±SD	Visit III V±SD	p-value*
Erythrocytes (RBC *10e12/l)	4.46±0.32	4.41±0.28	0.1
Haemoglobin (HGB g/l)	130.29±9,67	129,18±8.99	0.4
Haematocrits (HCT %)	38.26±5.68	37.11±7.59	0.2
The average cell volume (MCV fl)	87.51±4.06	86.79±4.95	0.4
The average red blood cell haemoglobin (MCH pg)	29.27±1.61	29.31±1.45	0.6
The average concentration of haemoglobin in red blood cells (MCHC g/l)	334.50±8.83	329.97±41.64	0.3
The erythrocyte size distribution. Red cell anisocytosis indicator showing erythrocyte size variations (RDW %)	13.48±2.86	17.90±37.76	0.7
White blood cell count (WBC *10e9/l)	6.05±1.56	6.34±1.99	0.2
Neutrophils (NEUT %)	56.17±8.37	56.33±10.28	0.4
Lymphocytes (LYMPH %)	32.44±7.41	32.42±9.13	0.6
Monocytes (MONO %)	8.20±2.02	8.32±2,68	0,6
Eosinophils (EOS %)	2.66±1.76	2.43±1.61	0.8
Basophils (BASO %)	0.50±0.28	0.48±0.29	0.5
Platelets (PLT *10e9/l)	250.10 ±43.56	259.15±52.05	0.04

*p-value was calculated on the basis of nonparametric Wilcoxon test for dependant samples.

There were no significant differences of CBC parameters in EE/DRSP and EE/LNG groups during Visits I and III.

3.2.3.4.1.2. Blood coagulation parameters - ADTL, fibrinogen, SPA, INR

APTT and INR values were significantly lower, and fibrinogen concentration and PCA (%) where higher in the treatment group during Visit III compared with Visit I (Table 3.3.4.2.1.1).

Table 3.2.4.2.1.1. *Blood coagulation parameters in combined oral contraceptives users during Visits I and III*

Blood coagulation parameter	Visit I M±SD	Visit III M±SD	p-value*
Activated partial thromboplastin time (APTT)	36.79±3.99	33.25±5.14	<0.001
The concentration of fibrinogen (g/l)	2.86±0.55	3.24±0.65	<0,001
Prothrombin complex activity (PCA (%))	93.07±18.11	108.48±26.99	<0.001
International normalized ratio (INR)	1.05±26.99	0.99±0.09	<0,001

*p-value was calculated on the basis of nonparametric Wilcoxon test for dependant samples.

Analysis of the change of the average blood coagulation parameters values (Δ) revealed the significantly higher change of PCA in group of women taking COCs with DRSP compared with the women taking COCs with LNG (p=0,006) during Visits I-III. Change of INR (Δ) in the EE/DRSP group was also significantly higher compared with the EE/LNG group during visits I-III (Table 3.2.4.2.1.2).

Table 3.2.4.2.1.2. *Comparison of changes in blood coagulation parameters (Δ) in women using second-generation and fourth-generation combined oral contraceptives during Visits I-III*

Blood coagulation parameter	EE/DRSP Δ±SD	EE/LNG Δ±SD	p-value*
Activated partial thromboplastin time (APTT)	3.59±3.98	3.47±6.62	0.6
The concentration of fibrinogen (g/l)	-0.40±6.45	-0.36±0.45	0.6
Prothrombin complex activity [PCA (%)]	-22.32±24.22	-4.73±15.63	0.006
International normalized ratio (INR)	0.08±0.08	0.03±0.07	0.02

*p-value was calculated on the basis of Mann-Whitney test for two independent samples.

3.2.3.5. Effect of combined oral contraceptives on sex hormones concentration

Analysis of change of sex hormones concentration (Δ) in the treatment group during Visits I-III, revealed the significant change of SHBG, DHEAS, T, FT, FAI (Δ): the average SHBG value increased significantly (-57.56± 66.55, p<0.0001), the average DHEAS value decreased significantly (1.38± 1.62, p<0.0001), the average T value decreased significantly (0.76±0.88, p<0.0001), the average FT value decreased significantly (0.45±0.53, p<0.0001), the average FAI value decreased significantly (2.06±2.76, p<0.0001) (Table 3.2.3.5.1).

Table 3.2.3.5.1. *Change of sex hormones concentration (Δ) in combined oral contraceptives users during Visits I-III*

Parameter	Δ±SD	p-value*
DHEAS (μmol/l)	-57.56±66.55	<0.0001
T (nmol/l)	1.38±1.62	<0.0001
FT (pg/ml)	0.76±0.88	<0.0001
FAI	0.45±0.53	<0.0001
SHBG (nmol/l)	2.06±2.76	<0.0001

*p-value was calculated on the basis of nonparametric Wilcoxon test for dependant samples.

There were no significant differences in the average values of SHBG, DHEAS, T, FT, and FAI between women taking COCs with DRSP and taking COCs with LNG during Visit I.

There were no significant differences in the average values of SHBG and FAI comparing EE/DRSP and EE/LNG groups: SHBG was significantly higher in the EE/DRSP group compared to the EE/LNG group (p<0.0001), and FAI was significantly higher in the EE/LNG group compared to the EE/DRSP group (p=0.009). There were no significant differences in DHEAS, T, and FT values between the different COCs type groups during Visit III (Table 3.2.3.5.2).

Table 3.2.3.5.2. *Sex hormones concentration in women using second-generation and fourth-generation combined oral contraceptives during Visits I-III*

Parameter	EE/DRSP M±SD	EE/LNG M±SD	p-value
Visit I			
SHBG (nmol/l)	54.22±42.44	50.69±24.11	0.8*
DHEAS (μmol/l)	7.69±3.14	8.38±2.28	0.4**
T (nmol/l)	2.59±1.24	2.30±0.91	0.3*
FT (pg/ml)	1.10±0.54	1.13±0.58	0.9*
FAI	3,95±2.71	4.42±2.62	0.4*
Visit III			
SHBG (nmol/l)	137,33±68.58	64.28±35.47	<0.0001*
DHEAS (μmol/l)	6,20±3.02	7.23±2.45	0.2*
T (nmol/l)	1.68±0.92	1.46±0.64	0.5*
FT (pg/ml)	0.64±0.41	0.71±0.40	0.5*
FAI	1.89±1,99	3.20±2.59	0.009*

*p-value was calculated on the basis of Mann-Whitney test for two independent samples.
**p-value was calculated on the basis of Student's T test for two independent samples.

3.3. Relations of use of combined oral contraceptives with the changes of ultrasound ovarian and thyroid gland volumes

3.3.1. Relations of use of combined oral contraceptives with the changes of ovarian volume

Based on the nonparametric Wilcoxon test for dependant samples, average volumes of the right ovary (5.50±3.18 vs 3.79±2.11; p<0.001) and the left ovary (6.24±5.87 vs 3.57±1.29, p<0.001) decreased significantly in the treatment group during Visit I. Change of ovarian volume (Δ) also was significant in the treatment group during Visits I-III (Table 3.3.1.1).

Table 3.3.1.1. *Change of ovarian volume (Δ),combined oral contraceptives users during Visits I-III*

Ovarian volume	Δ±SD	p-value*
Right ovary (n=86)	1.69±3.11	<0.0001
Left ovary (n=86)	2.15±4.99	<0.0001

*p-value was calculated on the basis of nonparametric Wilcoxon test for dependant samples.

Change of the volume of the right and left ovary (Δ) was significant in both COCs with DRSP and COCs with LNG groups during Visits I-III, p<0.0001.

There were no significant differences in changes of ovarian volume (Δ) in EE/DRSP and EE/LNG groups during Visits I-III (Table 3.3.1.2).

Table 3.3.1.2. *Comparison of changes in ovarian volume (Δ) in women using second-generation and fourth-generation combined oral contraceptives during visits I-III*

Change of ovarian volume (Δ) I-III	EE/DRSP Δ ±SD	EE/LNG Δ±SD	p-value*
Right ovary	1.93±2.19	1.53 ±3.62*	0,3
Left ovary	1.69±2.74	2.47±6,07	0.8

*p-value was calculated on the basis of Mann-Whitney test for two independent samples.

3.3.2. Relations of use of combined oral contraceptives with the changes of thyroid volume

There was significant decrease in total thyroid volume in the treatment group during Visit III compared with Visit I, p<0.0001 (Table 3.4.2.1.). Based on the nonparametric Wilcoxon test for dependant samples, change of average total thyroid volumes (Δ) was significant in the treatment group during Visits I-III (3.87±6.59, p<0.0001).

Table 3.3.2.1. *Change of thyroid volume (Δ),combined oral contraceptives users during Visits I-III*

Parameter	I visit M±SD	III visit M±SD	p-value*
Total thyroid volume	10.47±7.72	6.54±1.26	<0.0001

*p-value was calculated on the basis of nonparametric Wilcoxon test for dependant samples.

The change of total thyroid volume (Δ) was significant in the EE/DRSP and EE/LNG groups during Visits I-III, p<0.0001. There were no changes in total thyroid volume during Visits I-III, p=0.4 (Table 3.3.2.2.).

Table 3.3.2.2. *Comparison of changes in thyroid gland volume (Δ) in women using second-generation and fourth-generation combined oral contraceptives during visits I-III*

Parameter	EE/DRSP Δ±SD	EE/LNG Δ±SD	p-value*
Change of total thyroid volume (Δ) I-III	2.92±2.82	4.34±7.81	0.4

*p-value was calculated on the basis of Mann-Whitney test for two independent samples.

3.4. Effect of combined oral contraceptives on woman's mood

3.4.1. WHO (5) – Well-being questionnaire

The significant change of the average total score of the WHO Quality of life questionnaire (5) (Δ) was revealed following quantitative analysis in the whole study population, control group and treatment group during Visits I-III.

There were no significant changes of the average total score of the WHO Quality of life questionnaire (5) (Δ) identified following comparison of control and treatment group data during Visits I-II, I-III and II-III (Table 3.4.1.1).

Table 3.4.1.1. *Comparison of changes of the average total score of the WHO Quality of life questionnaire (5) (Δ) in women using hormonal and non-hormonal methods during visits I-III*

WHO (5)	Control group Δ±SN	Treatment group Δ±SD	p-value
I-II	-4.30±17.37	-3.75±16.99	0.8*
I-III	-6.43±15.89	-6.36±16.62	0.9*
II-III	-1.31±15.71	-2.89±13.29	0.6**

*p-value was calculated on the basis of Student's T test for two independent samples.
**p-value was calculated on the basis of Mann-Whitney test for two independent samples.

Comparison of changes of the average total score of the WHO Quality of life questionnaire (5) (Δ) in EE/DRSP and EE/LNG groups revealed the significant increase of average total score of the WHO (5) in LNG group compared with EE/DRSP group during Visits I-III, p=0.003. There were no significant changes of average total score of the WHO (5) (Δ) revealed during comparison of EE/DRSP and EE/LNG groups during Visits I-III, p=0.8 (Table 3.4.1.2).

Table 3.4.1.2. *Comparison of changes of the average total score of the WHO Quality of life questionnaire (5) (Δ) in women using second-generation and fourth-generation combined oral contraceptives during visits I-III*

WHO (5)	I-II Δ±SD	p-value*	I-III Δ±SD	p-value*	II-III Δ±SD	p-value*
EE/DRSP	-9.63±16.78	<0.0001	-6.93±16.37	0.8	1.52±10.74	0.003
EE/LNG	3.29±14.53		-5.87±16.99		-7.41±14.21	

*p-value was calculated on the basis of Student's T test for two independent samples.

3.4.2. Hospital Anxiety and Depression Scale

There were significant changes in average HADS anxiety score (Δ) between treatment and control groups only during Visits I-II. There were no significant changes in average HADS anxiety score (Δ) during Visits I-III.

There was significant decrease in average HADS depression and total score (Δ) in the treatment group compared with the control group during Visits I-III and II-III (Table 3.4.2.1).

Table 3.4.2.1. *Comparison of changes of the HADS score in women using hormonal and non-hormonal methods during visits I-III*

Visits	Control group Δ±SN	Study group Δ±SD	p-value*
HADS anxiety			
I-II	0.23±1.85	-0.49±2.09	0.02
I-III	0.09±2.08	0.39±2.58	0.6
II-III	0.09±1.72	0.92±2.12	0.1
HADS depression			
I-II	0,09±2.40	0.25±2.54	0.6
I-III	-4.10±2.49	1.14±2.67	0.002
II-III	-0,10±2,02	0.85±1.89	0.01
HADS total score			
I-II	0.33±3.19	-0.25±3.75	0.06
I-III	-0.31±3.17	1.53±4.44	0.01
II-III	-0.02±2.52	1.77±3.62	0.004

*p-value was calculated on the basis of Mann-Whitney test for two independent samples.

There were significant changes in the average HADS anxiety and total score revealed following comparison of changes of the average HADS anxiety score, HADS depression score and total score (Δ) in EE/DRSP and EE/LNG groups; there were no significant changes of the average HADS depression score (Δ) in the groups of different COCs during the course of study.

There was significant decrease in HADS anxiety and total score in the EE/LNG group compared with the EE/DRSP group during Visits I-III (Table 3.4.2.2).

Table 3.4.2.2. *Comparison of changes of the HADS score (Δ) in women using second-generation and fourth-generation combined oral contraceptives during Visits I-III*

Visits	EE/DRSP Δ±SD	EE/LNG Δ±SD	p-value*
HADS anxiety			
I-II	0.23±1.85	-0.49±2.09	0.5
I-III	0.09±2.08	0.39±2.58	0.06
II-III	0.09±1.72	0.92±2.12	0.03
HADS depression			
I-II	0.09±2.40	0.25±2.54	0.1
I-III	-4.10±2.49	1.14±2.67	0.09
II-III	-0.10±2.02	0.85±1.89	0.9
HADS total score			
I-II	0.33±3.19	-0.25±3.75	0.06
I-III	-0.31±3.17	1.53±4.44	0.07
II-III	-0.02±2.52	1.77±3.62	0.03

*p-value was calculated on the basis of Mann-Whitney test for two independent samples

3.4.3. Dyadic Adjustment Scale

Comparison of changes of the average DAS scale scores and total DAS score (Δ) in the control and treatment groups during the course of study revealed the only significant difference in the average dyadic consensus score during Visits I-III: there was a significant increase of the average DAS dyadic consensus score in the treatment group (p=0.01) compared with the control group. There were no significant changes of the average DAS dyadic satisfaction, dyadic cohesion, affectional expression and total score (Δ) following comparison of the control and treatment group data during the course of the study (Table 3.4.3.1).

Table 3.4.3.1. *Comparison of changes of the DAS score (Δ) in women using hormonal and non-hormonal methods during visits I-III*

Visits	Control group Δ±SN	Study group Δ±SD	p-value
Dyadic consensus			
I-II	0.72±7.62	-0.77±6.83	0.2*
I-III	1.52±9.77	-2.48±7.82	0.01*
II-III	-0.34±8.48	-1.77±5.71	0.4*
Dyadic satisfaction			
I-II	-0.45±5.85	-0.59±6.55	0.9**
I-III	-0.75± 9.86	-0.94± 6.66	0.9**
II-III	-1.45±8.07	-0.42±4.60	0.5*
Dyadic cohesion			
I-II	0.51±3.15	-0.40±3.64	0.09*
I-III	-0.11±4.83	-0.96±4.15	0.3*
II-III	-0.19±4.83	-0.59±3.14	0.8**
Affectional expression			
I-II	-0.20±2.11	0.01±1,93	0.3**
I-III	-0.00± 2.53	-0,25± 2,08	0.4**
II-III	0.22±2.64	-0,32±1,54	0.1**
DAS total score			
I-II	0.53±15.77	-1.54±15.93	0.4*
I-III	0.50± 23.93	-4.55± 17.16	0.2*
II-III	-1.45±21.04	-3.47±13.09	0.6*

*p-value was calculated on the basis of Student's T test for two independent samples.
**p-value was calculated on the basis of nonparametric Mann-Whitney test for two independent samples.

Comparison of changes of the average DAS subscale scores and total DAS score (Δ) in the different COCs groups revealed the significant decrease of the average DAS dyadic satisfaction score during Visits I-II (p=0.03), average DAS dyadic cohesion score during Visits I-II (p=0.006), and average DAS total score during Visits I-II (p=0.005) in the EE/LNG group compared with the EE/DRPS group (Table 3.4.3.2).

Table 3.4.3.2. *Comparison of changes of the DAS score (Δ) in women using second-generation and fourth-generation combined oral contraceptives during visits I-III*

Visits	EE/DRSP Δ±SD	EE/LNG Δ±SD	p-value
Dyadic consensus			
I-II	-2.02±6.35	0.38±7.11	0.09*
I-III	-3.69± 7.99	-1.66±7.67	0.2*
II-III	-1.53±6.29	-1.93±5.34	0.7*
Dyadic satisfaction			
I-II	-2.46±6.74	1.21±5.89	0.03**
I-III	-2.06± 7.82	-0.16±5.66	0.3**
II-III	0.30±4.31	-0.95±4.78	0.3**
Dyadic cohesion			
I-II	-1.44±3.67	0.57±3.37	0.006*
I-III	-1.44±4.46	-0.62±3.92	0.3*
II-III	0.06±3.14	-1.06±3.08	0.1**
Affectional expression			
I-II	-0.32±1.98	0.32±1.86	0.3**
I-III	-0.42±2.43	-0.13±1.82	0.7**
II-III	-0.21±1.79	-0.39±1.34	0.6**
DAS total score			
I-II	-6.24±16.19	2.88±14.49	0.005*
I-III	-7.61± 19.08	-2.39±15.49	0.2*
II-III	-1.88±13.27	-4.64±12.99	0.4*

*p-value was calculated on the basis of Student's T test for two independent samples.
**p-value was calculated on the basis of nonparametric Mann-Whitney test for two independent samples.

3.4.4. Effect of combined oral contraceptives on woman's sexual life

Comparison of changes of the average FSFI subscale scores and total FSFI score (Δ) in the different COCs groups revealed the significant difference only in average FSFI pain subscale score between control and treatment groups; the average FSFI pain subscale score increased significantly in the treatment group compared with the control group during Visits II-III (p=0.002). There were no significant changes of the average FSFI desire, arousal, lubrication, orgasm, satisfaction and total score (Δ) following comparison of the control and treatment group data during the course of the study (Table 3.4.4.1).

Table 3.4.4.1. *Comparison of changes of the FSFI score (Δ) in women using combined oral contraceptives and women using barrier contraception methods /natural family planning methods during visits I-III*

Visits	Control group Δ±SN	Treatment group Δ±SD	p-value*
Desire			
I-II	-0.18±1.53	-0.19±1.04	0.09
I-III	-0.44± 1.55	-0.29± 1.08	0.09
II-III	-0.31±1.54	-0.10±0.85	0.09
Arousal			
I-II	-0.31±2.14	-0.35±1.24	0.5
I-III	-0.34± 2.41	-0.35± 1.75	0.8
II-III	-0.21±1.78	0.05±1.19	0.2
Lubrication			
I-II	-0.46±2.45	-0.29±1.59	0.5
I-III	-0.17± 2.71	-0.46± 2.03	0.6
II-III	0.17±2.10	-0.09±1.18	0.9
Orgasm			
I-II	-0.27±2.36	-0.18±1.52	0.5
I-III	0.16± 2.23	-0,29± 2,00	0.07
II-III	0.40±1.81	-0.09±1.20	0.2
Satisfaction			
I-II	0.37±2.16	-0.11±1.30	0.1
I-III	0.28± 1.95	-0.34± 1.12	0.05
II-III	-0.64±1.85	-0.27±1.09	0.1
Pain			
I-II	-0.81±2.63	-0.12±1.23	0.08
I-III	0.21± 1.58	-0.02± 1.39	0.3
II-III	1.37±2.28	-0.11±1.16	0.002
FSFI total score			
I-II	-0.56±8.17	-0.29±5.13	0.2
I-III	1.13±8.28	-1.02± 6.98	0.2
II-III	0.74±7.14	0.14±5.27	0.6

*p-value was calculated on the basis of nonparametric Mann-Whitney test for two independent samples.

Comparison of changes of the average FSFI subscale scores and total FSFI score (Δ) in the different COCs groups revealed the significant increase of average FSFI lubrication score during Visits I-III (p=0.002) and Visits II-III (p=0.001), average FSFI orgasm score during Visits I-III (p=0.006) and during Visits II-III (p=0.004), average FSFI satisfaction score during Visits I-III (p=0.006) and Visits II-III (p=0.003) in the EE/LNG group compared with the EE/DRSP group (Table 3.4.4.2).

Table 3.4.4.2. *Comparison of changes of the FSFI score (Δ) in women using second-generation and fourth-generation combined oral contraceptives during visits I-III*

Visits	EE/DRSP Δ±SD	EE/LNG Δ±SD	p-value*
Desire			
I-II	-0.28±1.17	-0.08±0.84	0.3
I-III	-0.01± 1.23	-0.55± 0.86	0.3
II-III	0.23±0.74	-0.45±0.83	0.7
Arousal			
I-II	-0.33±1.20	-0.39±1.33	0.6
I-III	-0.08± 1.52	-0.78± 2.02	0.3
II-III	0.17±1.26	-0.19±1.05	0.8
Lubrication			
I-II	-0.21±1.38	-0.38±1.85	0.8
I-III	0.11± 1.64	-0.96± 2.21	0.002
II-III	0.29±1.01	-0.49±1.23	0.001
Orgasm			
I-II	-0.14±1.33	-0,22±1,74	0.8
I-III	0.30± 1.84	-0,83± 2,01	0.006
II-III	0.27±1.14	-0,47±1,17	0.004
Satisfaction			
I-II	-0.16±1.20	-0.06±1.44	0.9
I-III	-0.10± 1.25	-0.57± 0.95	0.006
II-III	0.02±0.95	-0.57±1.16	0.003
Pain			
I-II	-0.11±0.98	-0.13±1.49	0.9
I-III	0.15± 1.36	-0.19± 1.43	0.3
II-III	0.20±0.92	0.02±1.38	0.8
FSFI total score			
I-II	-1.47±5.27	-0.93±4.95	0.8
I-III	0.34± 6.30	-3.08± 7.58	0.07
II-III	0.91±4.98	-1.35±5.62	0.05

*p-value was calculated on the basis of nonparametric Mann-Whitney test for two independent samples.

3.5. Relations of hirsutism, androgens concentrations, and androgen receptor gene polymorphism with changes in sexual function of women taking combined oral contraceptives

3.5.1. Relations of hirsutism with changes in sexual function of women taking combined oral contraceptives

Effect of body hairiness on woman's sexual function was analysed. Based on Spearman correlation, there was no correlation between body hairiness and

the total FSFI score during Visits I and III, and change of the total FSFI score (Δ) during Visits I-III in the control group, treatment group, EE/DRSP subgroup and EE/LNG subgroup (Table 3.5.1.1).

Table 3.5.1.1. *Effect of body hairiness on sexual function of women taking combined oral contraceptives*

Evaluation of body hairiness based on mF-G scale (performed by the investigator)	FSFI total score r	p-value
Control group		
I visit	0.010	0.9
III visit	-0.080	0.5
Change (Δ) During Visits I-III	0.076	0.6
Study group		
I visit	-0.033	0.7
III visit	-0.165	0.2
Change (Δ) During Visits I-III	-0.069	0.6
EE/DRSP		
I visit	-0.078	0.5
III visit	-0.269	0.1
Change (Δ) During Visits I-III	-0.108	0.5
EE/LNG		
I visit	-0.004	0.9
III visit	-0.009	0.9
Change (Δ) During Visits I-III	-0.089	0.7

r - Spearman correlation.

3.5.2. Relations of androgens concentrations with changes in sexual function of women taking combined oral contraceptives

There were no significant correlations identified during analysis of relations of FSFI score (Δ) ant T level (Δ) changes during Visits I-III (Table 3.5.2.1).

Table 3.5.2.1. *Correlation between change of FSFI score (Δ) and change of testosterone concentrations (Δ) during Visits I-III*

Change of FSFI (Δ) I-III	Change of testosterone concentration (Δ) I-III (r)	p-value
Change of desire (Δ) I-III	-0.087	0.5
Change of arousal (Δ) I-III	-0.050	0.7
Change of lubrication (Δ) I-III	-0.162	0.2
Change of orgasm (Δ) I-III	0.051	0.7
Change of satisfaction (Δ) I-III	0.008	0.9
Change of pain (Δ) I-III	0.121	0.4
Change of total FSFI score (Δ) I-III	-0.083	0.5

r - Spearman correlation.

3.5.3. Relations of androgen receptors polymorphism with changes in sexual function of women taking combined oral contraceptives

Number of AR gene CAG copies polymorphism was tested in the whole study population: the highest number was of women homozygotes with short-short connections (SS) - 51.6] (n=98); the lowest number was of women homozygotes with short-long connections (SL) - 18.4 %. (n=35). The average number of women homozygotes with long-long connections (LL) was 30.0% (n=57). There were no significant differences in numbers of copies of SS, SL, LL CAG triplets comparing treatment and control groups, p=0.8.

There was an increase in FSFI desire score (-1.72±0.7 vs 0.60±1.46, p=0.03) and total FSFI score (-2.30±6.69 vs 2.41±11.12 p=0.04) during the course of the study in women with short SS AR gene CAG sequences who was taking COCs compared with women who used BCM/NFPM.

There was a significant increase in FSFI lubrication score in women homozygotes with LL connections in the EE/LNG subgroup compared with the EE/DRSP group during Visits I-III (-2.58±3.15 vs 0.69±1.17, p=0.03).

3.6. Relations of use of combined oral contraceptives with prevalence of human papiloma virus infection

HPV testing was carried out in 133 woman: 65 (48.9%) from the control group and 68 (51,1%) from the treatment group. HPV was found in the mouth of 14 (10.5%) and in the cervix of 58 (43.6%) women.

There was no significant difference in terms of HPV prevalence in the mouth between the groups (p=0.6), however cervix HPV infection was detected more frequently in the COCs group compared with the non-hormonal methods group (p=0.02) (Table 3.7.1). Comparison of the COCs groups revealed no differences in HPV prevalence in both mouth (p=0.7, p-value was calculated on the basis of asymptomatic significance level), and cervix (p=0.4; p-value was calculated on the basis of asymptomatic significance level).

Table 3.6.1. *Prevalence of human papilloma virus in the control and treatment group*

HPV	Control group, n (%)	Study group, n (%)	p-value*
Mouth			
Yes	6 (9.2)	8 (11.8)	0.6
Cervix			
Yes	22 (32.8)	37 (53.6)	0.02

*p-value was calculated on the basis of asymptomatic significance level.

HIV prevalence in the mouth and cervix significantly increased with the number of sexual partners.

It was revealed following analysis of HPV positive cervix samples that 41 women (70.2%) have high-risk HPV genotype and women (29.8%) - have low-risk HPV genotype, that have not been identified.

The most commonly identified high-risk HPV genotypes were: 16 (n=11; 18.96%), 66 (n=6; 10.34%), 59 (n=4; 6.89%).

3.7. The randomised study evaluating effect of combined oral contraceptives and barrier contraceptive methods on woman's sexual function

The current study found evidence that EE/DRSP combination negatively affected female sexual function measured by the FSFI.

For more information see the article "*The effect of adanti-androgenic progestin containing combined oral contraceptives on female sexual function: the prospective randomized study*" presented with the author's publications

CONCLUSIONS

1. There was a significant increase of arterial blood pressure and body mass index in the group of women taking combined oral contraceptives during the study.
2. There was a significant increase of HOMA index, insulin, sex hormones binding globulin, total cholesterol, triglycerides, fibrinogen concentrations, prothrombin complex activity, platelet counts and decrease of total testosterone, free testosterone concentrations, free androgen index, dihydroepiandrosterone sulphate, activated partial thromboplastin time, international normalized ratio concentrations in the group of women taking combined oral contraceptives during Visits I-III. Comparison of the second-generation and fourth-generation combined oral contraceptives revealed a significant increase of sex hormones binding globulin in women taking fourth -generation combined oral contraceptives, and a significant increase of free androgen index in women taking second-generation combined oral contraceptives during the course of the study.
3. There was a decrease of ovarian and thyroid volume in group of women taking combined oral contraceptives during Visits I-III.
4. There was a significant decrease of *Hospital Anxiety and Depression Scale* depression and total score and an improvement of dyadic cohesion of the partners in the group of women taking combined oral contraceptives during the six months period; however there was an increase in pain during

sexual intercourse compared with women using barrier contraception methods and natural family planning methods. There was a significant increase in total well-being questionnaire score and decrease in *Hospital Anxiety and Depression Scale* anxiety and total score in women taking second-generation combined oral contraceptives compared with women taking fourth-generation combined oral contraceptives during Visits I-III.

5. There were no significant relations between body hairiness or androgens concentration and changes of sexual function in group of women taking combined oral contraceptives. There was an increase in desire score and total score of *Female Sexual Function Index* in women with short-short androgen receptors gene sequences taking combined oral contraceptives compared with women using barrier contraception methods and natural family planning methods.There was an increase in lubrication score in women with long-long androgen receptors gene sequences taking second - generation combined oral contraceptives compared with women taking fourth-generation combined oral contraceptives during the study.
6. Prevalence of human papilloma virus infection in the cervix (particularly 16, 59 and 66 human papilloma virus high oncogenic risk genotypes) was higher in women taking combined oral contraceptives compared with women using barrier contraception methods and natural family planning methods.
7. A randomized prospective controlled study confirmed the negative impact of fourth-generation combined oral contraceptives on woman's sexual function. There was a decrease in woman's sexual function index in terms of desire, arousal and total score within three months of use of the fourth-generation combined oral contraceptives with drospirenone.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

1. We recommend to consider evaluation of the arterial blood pressure before administration of combined oral contraceptives.
2. Some negative trends in lipide profile and glucose homeostasis detected in the study group after six months of COCs use support international recommendations to evaluate these parameters for higher risk patients.
3. Blood coagulation parameters, which are available in the routine clinical practice, evaluation can be useful for COCs users‘ haemostasis follow up. However the final clinical relevance of these tests can be confirmed only after large scale studies performed.
4. The second-generation combined oral contraceptives containing 0.03 mg ethinyl estradiol and 0.15 mg levonorgestrel may have less negative effects

on blood coagulation system compared to fourth-generation combined oral contraceptives.

5. Women may experience deterioration of different domaines of sexual function when starting COCs. Therefore adequate counselling should be provided and possible change of the contraception method offered if needed.
6. We recommend to use additional barrier contraception method for women taking combined oral contraceptives in order to protect against human papilloma virus infection.

PRIEDAI

1 priedas

Identifikavimo numeris

Asmens Informavimo ir Informuoto Asmens Sutikimo Forma

Numeris 1

Versija Nr. 4

1. Asmens informavimo formos tikslas ir paskirtis.

Šioje formoje pateikta Jums skirta informacija apie biomedicininį tyrimą „*Hormoninės kontracepcijos poveikis metaboliniams, androgenų koncentracijos, kraujo krešumo Rodiklių, psichologiniams bei seksualinės funkcijos pokyčiams moters organizme“*. Pasirašydami ją Jūs sutinkate dalyvauti moksliniame tyrime. Šioje formoje aptariamos tyrimo atlikimo priežastys, mokslinio tyrimo procedūros, nauda, rizika, galimi nepatogumai ir kita svarbi informacija. Jei nuspręsite dalyvauti, paprašysime Jūsų pasirašyti šią sutikimo formą. Pasirašydami, Jūs sutinkate tyrimo metu vykdyti gydytojo tyrėjo bei tyrimo komandos nurodymus. Neskubėkite ir atidžiai perskaitykite šį dokumentą, jei nesupratote kokio nors žodžio ar teiginio, būtinai ir užduokite visus iškilusius klausimus tyrimo gydytojui ar kitiems tyrimo komandos nariams. Prieš priimdami sprendimą, galite pasitarti su šeimos nariais ar draugais.

2. Planuojamo biomedicininio tyrimo sritis, tikslas, pagrindimas ir kita svarbi informacija apie tyrimą (tyrimo užsakovas ir užsakovo atstovas tyrimo trukmė, tiriamųjų skaičius, šalys, kuriose tyrimas bus atliekamas ir panašiai).

Šio biomedicininio tyrimo tikslas yra įvertinti sudėtinių kontraceptinių tablečių (toliau bus vartojamas trumpinys SKT) poveikį į moters organizmą. Hormoninės tabletės – kombinuotas preparatas, sudarytas iš moteriškųjų lytinių hormonų estrogeno ir gestageno, t. y. vienoje tabletėje yra 2 hormonai, todėl jos vadinamos sudėtinėmis kontraceptinėmis tabletėmis. SKT skirtos apsisaugoti nuo nepageidaujamo nėštumo, taip pat sureguliuoja mėnesines, sumažina priešmenstruacinius negalavimus, skausmus per mėnesines ir palengvina pačias mėnesines. Kai kurios kontraceptinės tabletės daro teigiamą poveikį plaukams ir odai. Taip pat įrodyta, kad kontraceptinės tabletės naudingos sveikatai. Pavyzdžiui jos apsaugo nuo kiaušidžių ir gimdos vėžio. Moteris, nutraukusi SKT vartojimą vėl gali pastoti.

Šio biomedicininio tyrimo metu planuojama nustatyti genetiškai nulemtą androgenų t. y. vyriškų hormonų, pasireiškimą moters organizme vartojant sudėtines kontraceptines tabletes. Vyriškieji hormonai jungiasi prie savo receptorių, vadinamų androgenų receptoriais, sudarytais iš trijų dalių: N galo domenas, su DNR besijungiantis domenas ir C galo domenas, besijungiantis su androgenais. DNR yra genetinės informacijos nešėja ir kiekvienam individui ši informacija yra skirtinga. Esant vyriškų hormonų padidėjimui moterims gali pasireikšti padidėjęs kūno plaukuotumas, spuoguotumas, gali sutrikti mėnesinių ciklas, moterims sunkiau pastoti. Šio tyrimo metu gauta genetinė informacija padės nustatyti genetinį polinkį vyriškų hormonų kiekio pokyčiams, lemiančiams įvairias klinikines išraiškas.

Šio tyrimo trukmė yra trys metai. Tačiau Jūs jame dalyvausite dvylika mėnesių, t. y. nuo pirmojo vizito, kai pasirašysite *Asmens Informavimo ir Informuoto Asmens Sutikimo dokumentą*, turėsite apsilankyti pas gydytoją tyrėją dar 5 kartus (įtraukimo į tyrimą vizitas, vizitas po 3 mėnesių, vizitas po 6 mėnesių, vizitas po 9 mėnesių, vizitas po 12 mėnesių).

Į biomedicininį tyrimą tikimės įtraukti maždaug 340 moterų ir iš jų ištirti maždaug 170 asmenų, vartojančių SKT ir 170 asmenų, vartojančių barjerines kontracepcijos priemones (toliau bus vartojamas trumpinys BKP) ar natūralius šeimos planavimo metodus (toliau bus vartojamas trumpinys NŠPM). Tyrimą planuojame atlikti Lietuvoje, Kauno mieste.

Taip pat biomedicininiame tyrime planuojame ištirti SKT vartojimo sąsajas su žmogaus papilomos viruso (toliau bus vartojamas trumpinys ŽPV) atsiradimu. Užsikrėsti ŽPV virusu, sukeliančiu gimdos kaklelio vėžį, gali kiekviena lytiškai aktyvi moteris. ŽPV būna įvairių rūšių ir klasifikuojami pagal vėžio sukėlimo rizikos laipsnį. ŽPV pažeidžia gimdos kaklelio ląsteles, ir ilgainiui šie pakitimai transformuojasi į vėžį, tačiau daugelis užsikrėtimų praeina be simptomų ir virusas natūraliai pašalinamas iš organizmo. Statistiškai penkios moterys iš dešimties anksčiau ar vėliau užsikrečia virusu, nors tik nedidelei daliai infekcija gali sukelti ikivėžinius pakitimus. Nuo ŽPV infekcijos patekimo iki invazinio vėžio išsivystymo praeina 10–20 metų.

ŽPV – tai lytiniu būdu perduodamas virusas, todėl kiekvienai tyrime sutikusiai dalyvauti moteriai bus pasiūlyta pakviesti savo lytinį partnerį dalyvauti tyrime dėl ŽPV nustatymo.

Šio biomedicininio tyrimo užsakovas yra Lietuvos sveikatos mokslų universitetas Endokrinologijos Institutas. Šiam tyrimui atlikti reikalingas lėšas skiria Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Mokslų fondas ir Lietuvos Mokslų Taryba.

3. Mokslinis tiriamasis planuojamo tyrimo pobūdis.

Svarbu suprasti, kad nors biomedicininio tyrimo metu Jums bus skiriama kontraceptinė priemonė (hormoninė arba nehormoninė, priklausomai nuo Jūsų pasirinkimo), atliekami sveikatos patikrinimai ir medicininės procedūros, biomedicininis tyrimas iš esmės skiriasi nuo įprastos (kasdieninės) klinikinės praktikos. Įprastos (kasdieninės) klinikinės praktikos tikslas yra Jus (t. y. konkretų asmenį) išgydyti ir/ar pagerinti Jūsų sveikatos būklę. Pagrindinis biomedicininio tyrimo tikslas yra gauti naujų medicinos mokslo žinių, kurios ateityje gali pasitarnauti kitų kontracepcijos priemones vartojančių moterų sveikatai. Kitaip tariant, tiesioginė nauda Jūsų sveikatai nėra pagrindinis šio tyrimo tikslas.

4. Kokie asmenys pasirenkami dalyvauti tyrime (pagrindiniai įtraukimo kriterijai).

Biomedicininio tyrimo metu bus vertinama SKT įtaka glikemijos, insulino, hormonų koncentracijos pokyčiams, kraujo krešumo rodikliams, Vitamino D_3 kiekio pokyčiams moters organizme. Taip pat bus atliekamas genetinis tyrimas – androgenų receptoriaus polimorfizmas. Tai reiškia, kad bus tiriama geno, atsakingo už vyriškų hormonų pasireiškimą, moters organizme. Bus vertinama SKT įtaka kūno kompozicijai, seksualinei moters funkcijai ir gerai savijautai. Tyrimo metu bus nustatoma SKT vartojimo įtaka ŽPV atsiradimui tiek moters organizme, tiek jų lytinių partnerių organizme. Kviečiame Jus dalyvauti biomedicininiame tyrime, kadangi pageidaujate kontracepcijos ir atitinkate įtraukimo į tyrimą kriterijus.

Pagrindiniai įtraukimo į tyrimą kriterijai yra šie:

- Moters amžius yra 18–40 metų;
- Moteris neserga jokiomis gretutinėmis ligomis (lėtinėmis neinfekcinėmis ligomis, lėtinėmis arba ūminėmis infekcinėmis ligomis);
- Moteris kreipiasi gydytojo akušerio – ginekologo konsultacijai dėl kontracepcijos metodo pasirinkimo ar profilaktiniam patikrinimui;
- Moteris sutinka dalyvauti tyrime (sutinka pasirašyti *Asmens informavimo ir Informuoto asmens sutikimo formą*);
- Moteris neplanuoja pastoti 12 mėnesių laikotarpyje;
- Moteriai nėra įtariamo ar patvirtinto nėštumo.

5. Tikimybė patekti į skirtingas tiriamųjų grupes bei dalyvavimo šiose grupėse ypatybės (jei tyrimas atliekamas dalyvaujant skirtingoms tiriamųjų ir/ar kontrolinėms grupėms).

Šiame tyrime dalyvaujančios moterys bus suskirstytos į dvi grupes – vienai grupei bus skiriamas SKT, o kitai – BKP ar NŠPM, priklausomai nuo moters pageidavimo.

6. Ar ir kuo planuojamas tyrimas gali būti naudingas tiriamajam.

Visą biomedicininio tyrimo laikotarpį Jūs būsite stebima gydytojo akušerio- ginekologo, Jums bus suteikta kvalifikuota priežiūra bei išsami informacia apie pasirinkto kontraceptinio metodo veikimo mechanizmą. Jūs būsite supažindinta su galimomis šalutinėmis reakcijomis ir su galima pasirinkto metodo vartojimo alternatyva. Jums nemokamai bus atlikti laboratoriniai tyrimai: glikemijos, lipidogramos, hormoninių tyrimų (insulino, bendro testosterono, laisvo testosterono, lytinius hormonus sujungiančio globulino, dehidroepiandrosterono sulfato, prolaktino, tirotropinio hormono, laisvo tiroksino), kraujo krešumo rodiklių (D-dimerų, triacilglicerolių koncentracijos, VII krešėjimo faktoriaus, baltymo C ir baltymo S koncentracijos, antitrombino III, leideno faktoriaus, protrombino laiko, protrombino G201210A, dalinio aktyvuoto tromboplastino laiko, fibrinogeno), bendro kraujo vaizdo, androgenų receptoriaus polimorfizmo (terminas polimorfizmas reiškia skirtumus tarp grupių, požymių), bei Vitamino D_3 ištyrimas. Taip pat bus atliekamas kūno kompozicijos nustatymas DEXA metodu. Bus ištirta ar Jūs ir Jūsų lytinis partneris esate užsikrėtę ŽPV. Remiantis tyrimo metu gautais objektyviais bei laboratorinių tyrimų duomenimis bus daromos išvados apie SKT poveikį į moters organizmą. Bus ištirta androgenų receptoriaus genų sandaros skirtumų įtaka moters organizmui. Manoma, kad genų, atsakingų už vyriškų hormonų pasireiškimą, sandara kiekvieno žmogaus organizme skiriasi, todėl jų veikimas skirtingai pasireiškia. Ta pati vyriškų hormonų koncentracija vienos moters organizme gali nesukelti jokių klinikinių simptomų, kai tuo tarpu kitos moters organizme gali sąlygoti per didelį kūno plaukuotumą. SKT veikimas bus objektyvizuotas ir paremtas ne tik vadovaujantis literatūros duomenimis, tačiau realiais įrodymais. Taip pat Jums bus suteikiama šios paslaugos: širdies bei kraujagyslių ligų ir cukrinio diabeto rizikos nustatymas; seksualinio gyvenimo kokybės įvertinimas, galimų sutrikimų identifikavimas, bei pagalbos organizavimas; depresiškumo ir nerimastingumo įvertinimas bei reikiamos pagalbos organizavimas; poros santykių įvertinimas, santykių analizė. Identifikavus ŽPV bus suteiktos rekomendacijos dėl tolimesnio stebėjimo ir gydymo taktikos.

7. Tiriamojo teisė atsisakyti dalyvauti tyrime arba bet kuriuo metu pasitraukti iš tyrimo nepatiriant jokios neigiamos įtakos jo sveikatos priežiūrai.

Dalyvavimas tyrime yra savanoriškas. Jūs turite teisę atsisakyti dalyvauti tyrime, o pradėjusi dalyvauti, galite bet kada iš jo pasitraukti. Jei nuspręsite nebedalyvauti tyrime, o pasitraukimas iš tyrimo (pvz., tiriamojo preparato vartojimo nutraukimas) keltų pavojų Jūsų sveikatai, gydytojas tyrėjas paaiškins, kaip geriau elgtis tokiu atveju. Jūsų sprendimas atsisakyti dalyvauti ar nutraukti dalyvavimą niekaip neįtakos Jums teikiamos sveikatos priežiūros.

8. Galimi gydymo būdai, jei asmuo atsisakytų dalyvauti tyrime (alternatyva).

Jūs neprivalote dalyvauti šiame tyrime tam, kad gautumėte pagalbą. Yra įvairių kitų kontraceptinių priemonių, kurios gali būti naudojamos kaip alternatyva mūsų siūlomom SKT ar NŠPM ir BKP. Gydytojas–tyrėjas aptars su Jumis ir kitas gydymo galimybes, taip pat galimo gydymo naudą ir riziką lyginant su tyrimo metu taikomų metodų rizika ir nauda.

9. Kaip asmeniui reikės dalyvauti tyrime (tyrimo procedūros, vizitų dažnis ir pan.); kiek papildomų procedūrų bus atliekama tyrimo metu ir kiek jų būtų atliekama, jei tiriamasis nedalyvautų tyrime.

Tyrimo metu bus atliekamos šios procedūros: įprastinė ginekologinė apžiūra, atliktas ginekologinis ultragarsinis tyrimas, sudaront įvertinti lytinius organus bei ultragarsinis skydliaukės tyrimas – įvertinti galimą skydliaukės patologiją. Taip pat bus atliktas palpacinis krūtų ištyrimas, pamatuotas arterinis kraujospūdis ir auskultuojant įvertinti širdies tonai bei jų dažnis, bent po 5 minučių ramybės, auskultuojami plaučiai bei palpuojami pilvo organai, apžiūrėtos kojos dėl venų varikozės. Jūs būsite pasverta ir išmatuojamas jų ūgis bei

apskaičiuojamas kūno masės indeksas. Bus išmatuota Jūsų liemens ir klubų apimtis centimetrine juostele. Bus įvertintas Jūsų kūno plaukuotumas balais remiantis specialiu Ferriman-Gallwey sukurtu klausimynu devyniose kūno vietose: viršutinė lūpa, smakras, krūtinė, viršutinė nugaros dalis, apatinė nugaros dalis, viršutinė pilvo dalis, apatinė pilvo dalis, žastas, šlaunis. Bus vertinama ar Jūsų kūno plaukuotumas yra Normose.

Bus matuojama abiejų rankų antro ir ketvirto pirštų ilgis liniuote ir apskaičiuotas pirštų ilgio santykis.

Bus matuojama kūno kompozicija DEXA metodu. Tai neskausminga ir neinvazinė procedūra, kai specialiu prietaisu matuojama Jūsų kūno riebalų masė, kaulų mineralinis tankis.

Taip pat bus paimamas kraujas labaratoriniams tyrimams atlikti: glikemijos, insulino, hormoniniams tyrimams, kraujo krešumo rodikliams, bendro kraujo vaizdo, androgenų receptoriaus polimorfizmo ir vitamino D_3 ištyrimui.

Bus paimamas mėginys šluotele iš gimdos kaklelio ir mėginys iš burnos ertmės ŽPV ištyrimui.

Jūs būsite paprašyta užpildyti 9 klausimynus (Klausimynų užpildymas užtruks apie 40 minučių):

a) Autorių sudarytą bendrą klausimyną sužinoti sociodemografinius duomenis;
b) PSO (5) geros savijautos rodiklio klausimyną (angl. *WHO-5*) – moters savijautai įvertinti;
c) Didžiojo penketo asmenybės dimensijos (angl. *Big Five*) klausimyną – asmenybės savivertinimo nustatymui;
d) Ferriman-Gallwey klausimynas – sužinoti kaip moteris vertina savo kūno plaukuotumą;
e) Mitybos klausimynas – sužinoti vartojamų maisto produktų racioną;
f) HAD skalės depresijos ir nerimo inventoriumą – nerimo bei depresijos laipsnio išreikštumui nustatyti;
g) Moters seksualinio funkcionavimo indekso klausimyną (angl. T*he Female Sexual Function Index, FSFI*) seksualinės funkcijos ypatumams išaiškinti;
h) Poros prisitaikymo skalę (angl. *Dyadic Adjustment Scale, DAD*) – poros suderinamumui išsiaiškinti;
i) kontracepcijos priemonės priimtinumo klausimyną (angl. *Contraceptive Satisfaction Questionnaire, CSQ*), bus vertinami pašaliniai reiškiniai sąlygoti naudojamos ‘kontracepcijos priemonės.

10. Galimi tyrimo nepatogumai ir žala.

Vartojant SKT galite patirti pašalinių reiškinių: prislėgta nuotaika, galvos skausmas, pykinimas, viduriavimas, menstruacinio ciklo sutrikimai, tarpmenstruacinis kraujavimas, krūtų skausmas bei padidėjęs jautrumas, lytinio potraukio pokyčiai, prislėgta nuotaika, svorio pokyčiai, odos išbėrimai, galimos alerginės reakcijos, tromboembolinės komplikacijos. Šis tyrimas trukdys Jūsų planuojamam nėštumui, nes veikia nt hormoniniams kontraceptikams, neįvyksta ovuliacija, taigi tampa neįmanomas apvaisinimas. Nėra moksliškai įrodytų duomenų, kad SKT vartojimas turėtų įtakos nėštumo eigai bei vaisiaus apsigimimams. Ilgalaikis SKT vartojimas gali neigiamai įtakoti vaisingumą.

Dalyvaudami šiame tyrime galite patirti ir kitų nepatogumų, pvz., sugaišite laiko vykdami į tyrimo vietą ar pildydami tyrimo klausimynus. Be to, bus atliekamos tyrimo procedūros, kurios gali sukelti nemalonius pojūčius, pvz., kraujo paėmimas gali sukelti skausmą ar kraujosruvą, o retais atvejais – infekciją, paimant kraują gali nulūžti adata. ŽPV nustatymo mėginio paėmimas iš gimdos kaklelio gali sukelti trumpalaikį kraujavimą. ŽPV nustatymo mėginio paėmimas iš burnos ertmės gali sukelti nemalonius pojūčius.

11. Žalos, patirtos dalyvaujant tyrime, atlyginimas (draudimas).

Remiantis Lietuvos Respublikos Biomedicininių Tyrimų Etikos įstatymu (2000 m. gegužės 11 d. Nr. VIII- 1679) 2 str. 1 d. ir Pagrindinių tyrėjų ir biomedicininių tyrimų užsakovų civilinės atsakomybės privalomojo draudimo taisyklėmis (patvirtintų Sveikatos Apsaugos Ministro 2000 m. gruodžio 20 d. įsakymu Nr. 745) 15 punktu, nėra pagrindo suteikti draudimo apsaugą pagal minėtas draudimo taisykles, kadangi studijos metu atliekami veiksmai sudaro arba medicininio personalo profesinės civilinės atsakomybės, arba pačios gydymo įstaigos civilinės atsakomybės draudimo objektą, bet ne pagrindinių tyrėjų ir biomedicininių tyrimų užsakovų privalomojo civilinės atsakomybės draudimo objektą („*BTA Insurance Company" SE filialo Lietuvoje Raštas Dėl Pagrindinių Tyrėjų ir Biomedicininių Tyrimų Užsakovų Privalomojo Civilinės Atsakomybės Draudimo 2012 09 11, Nr. 3-12-VĮ-0539, Vilnius*).

Su draudimo taisyklėmis ir draudimo poliso kopija galite susipažinti tyrimo vietoje, pas gydytoją tyrėją. Jei manote, kad tyrimo metu patyrėte žalą, kreipkitės į gydytoją tyrėją.

12. Išlaidų, kurias tiriamieji patyrė dėl biomedicininio tyrimo, apmokėjimas.

Dalyvavimas tyrime yra savanoriškas, todėl už dalyvavimą tyrime Jums nebus sumokėta.

13. Pašalinimo iš tyrimo aplinkybės ir kriterijai.

Tyrimo gydytojas ar užsakovas turi teisę bet kuriuo metu sustabdyti tyrimą ar Jūsų dalyvavimą jame. Jūs nebegalėsite dalyvauti tyrime, jei vartojamas kontraceptinis metodas sukels nepageidaujamą poveikį ir Jums bus reikalingas gydymas, kurio neleidžiama naudoti šiame tyrime, taip pat jei Jūs neatvyksite į suplanuotus vizitus, nevartosite kontraceptinio metodo kaip nurodyta, ar nesilaikysite kitų tyrėjų nurodymų.

14. Tiriamųjų konfidencialumas ir asmens duomenų apsauga.

Jei sutiksite dalyvauti šiame tyrime, gydytojas tyrėjas ir tyrimo personalas, rinks (tiek iš Jūsų, tiek iš medicinos dokumentų) ir naudos tyrimui atlikti reikalingą informaciją apie Jus (vardas, pavardė, telefono numeris, elektroninio pašto adresas, tyrimų ir apžiūrų rezultatai, nepageidaujamos reakcijos ir reiškiniai). Visa informacija bus užrašoma specialiai biomedicinininiam tyrimui sudaromuose elektroniniuose ir „popieriniuose" dokumentuose ir saugoma tyrimo centre 15 metų po tyrimo pabaigos. Tiek laiko saugoti duomenis įpareigoja teisės aktai dėl duomenų kokybės ir kontrolės užtikrinimo. Vėliau Jūsų asmens duomenys bus sunaikinti tyrimo centro nustatyta tvarka.

Pasirašydami šią formą jūs sutinkate, kad tyrimo centro tyrėjai, tyrimus kontroliuojančios institucijos (Etikos komitetai) ir įgalioti tyrimo užsakovo (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas Endokrinologijos klinika) asmenys, prižiūrintys tyrimą, galės susipažinti su visa šio tyrimo tikslais apie Jus surinkta informacija. Visiems kitiems asmenims ar įmonėms bus teikiami tik užkoduoti sveikatos duomenys, neleidžiantys tiesiogiai nustatyti Jūsų tapatybės. („Užkoduoti" reiškia, kad dokumentuose bus nurodomas ne Jūsų vardas ir pavardė, o specialus numeris, kurį susieti su Jūsų asmeniu galės tik gydytojas tyrėjas).

Tyrimo gydytojai surinktus duomenis naudos tik šio klinikinio tyrimo tikslais. Tyrimo užsakovas gali naudoti užkoduotus sveikatos duomenis atliekant tyrimą, pateikiant prašymus dėl mokslinio tyrimo, diagnostikos ar medicininių priemonių kūrimui.

Asmens duomenų, surinktų tyrimo metu, valdytojas – Lietuvos sveikatos mokslų universitetas.

Jūs turite teisę susipažinti, kokie duomenys apie jus buvo surinkti, taip pat galite reikalauti ištaisyti, sunaikinti ar sustabdyti savo asmens duomenų tvarkymo veiksmus, jei nuspręsite pasitraukti iš tyrimo anksčiau numatyto laiko. Tuomet tyrėjai neberinks apie Jus naujosios informacijos, tačiau negalės sunaikinti iki tol surinktų duomenų.

15. Informacija kontaktams.

Jūs turite teisę bet kuriuo metu užduoti su tyrimu susijusius klausimus – nedvejodami kreipkitės į gydytoją tyrėją Liną Čiaplinskienę ar kitą tyrimo komandos narį. Gydytojui tyrėjui galite paskambinti telefonu 8652 00111. Dėl savo, kaip tyrimo dalyvio teisių, galite kreiptis į Lietuvos bioetikos komitetą (Tel. 852124565, el. paštas: lbek@sam.lt, internetinis puslapis: http://bioetika.sam.lt/), Valstybinės vaistų kontrolės tarnybą (Tel. 852124059, el. paštas: VirginijaZilenaite@vvkt.lt, internetinis puslapis: http://www.vvkt.lt/), Vilniaus regioninį biomedicininių tyrimų etikos komitetą (Tel. 852686998, el. paštas: rbtek@mf.vu.lt, internetinis puslapis: http://www.mf.vu.lt/lt/content/vilniaus-regioninio-biomedicininiu-tyrimu-etikos-komiteto-informacija), Kauno regioninį biomedicininių tyrimų etikos komitetą (Tel. 83737395380, el. paštas: aurelija.noreikaite@lsmuni.lt, internetinis puslapis: http://lsmuni.lt/lt/struktura/kiti-padaliniai-ir-organizacijos/kauno-regioninis-biomedicininiu-tyrimu-etikos-komitetas/). *Asmens informavimo ir Informuoto asmens sutikimo forma* parengta remiantis „Reikalavimai asmens informavimo ir informuoto asmens stutikimo formai“, patvirtinta Lietuvos bioetikos komiteto pirmininko 2010 m. lapkričio 5 d. įsakymu Nr. V-14.

---------- ---------- ----------

Tiriamojo vardas pavardė Tiriamojo parašas Data

---------- ---------- ----------

Tyrėjo vardas pavaradė Tyrėjo parašas Data

2 priedas

SOCIALINIS-DEMOGRAFINIS KLAUSIMYNAS

Tiriamosios identifikacinis Nr. _____ Data _____

Gerbiamosios,

Lietuvos sveikatos moklsų universitete Endokrinologijos Institute šiuo metu yra atliekamas tyrimas, kurio tema: „Hormoninės kontracepcijos poveikis metaboliniams, androgenų koncentracijos, kraujo krešumo Rodiklių, psichologiniams bei seksualinės funkcijos pokyčiams moters organizme“. Būtume labai dėkingi, jei sutiktumėte atsakyti į anketos klausimus, pabraukiant Jūsų nuomonę atitinkantį atsakymą. Garantuojame atsakymų anoniškumą. Duomenys bus naudojami mokslo tikslu. Iš anksto dėkojame !

1. Jūsų ūgis (atsakymą įrašykite centimetrais)?:……..……

2. Jūsų svoris (atsakymą įrašykite kilogramais)?:……..……

3. Jūsų amžius (atsakymą įrašykite metais)?:……..……

4. Jūsų socialinė padėtis (atsakymą apibraukite)?:
- Moksleivė
- Studentė
- Tarnautoja
- Darbininkė

5. Jūsų šeimyninė padėtis (atsakymą apibraukite)?:
- Ištekėjusi
- Išsiskyrusi
- Netekėjusi

6. Jūs gyvenate su vyru (atsakymą apibraukite)?:
- Taip
- Ne

7. Jūsų išsilavinimas (atsakymą apibraukite)?:
- Vidurinis
- Aukštesnysis
- Aukštasis

8. Jūs gyvenamoji vieta (atsakymą apibraukite)?:
- Mieste
- Kaime

9. Ar rūkote (atsakymą apibraukite)?:
- Taip
- Ne

Jeigu atsakėte Taip, įrašykite:

a) Kiek cigarečių per dieną surūkote (įrašykite cigarečių skaičių)?:.....
b) Kiek laiko rūkote (atsakymą įrašykite mėnesiais)?:…….....

10. Kiek lytinių partnerių esate turėjusi per savo gyvenimą (atsakymą irašykite skaičiais)?:…….....
.....
11. Ar buvote pastojusi (atsakymą apibraukite)?:
o Taip
o Ne
Jeigu atsakėte Taip, įrašykite:

a) Buvusių nėštumų skaičių:……
b) Gimdymų skaičių.:……
c) Vaikų skaičių.:……

12. Ar planuojate ateityje pastoti (atsakymą apibraukite)?:
o Taip
o Ne

13. Ar Jūs esate turėjusi venų tromboembolinių komplikacijų atvejų (atsakymą apibraukite)?:
o Taip
o Ne

14. Ar Jūsų šeimoje yra buvę venų tromboembolinių komplikacijų atvejų (atsakymą apibraukite)?:
o Taip
o Ne

15. Ar Jūs turite kojų venų varikozę (išsiplėtimą) (atsakymą apibraukite)?:
o Taip
o Ne

16. Ar esate turėjusi operaciją, dėl kurios turėjote praleisti ligoninėje 7 dienas ir ilgiau (atsakymą apibraukite)?:
o Taip
o Ne
Jeigu atsakėte taip, irašykite:

a) Operacijos pavadinimą:…….....
b) Laiką, kada buvo atlikta operacija (mėnesiais):…..……

17. Ar esate patyrus traumą (atsakymą apibraukite)?:
o Taip
o Ne
Jeigu atsakėte taip, irašykite:

c) Traumos pavadinimą:…….....
d) Laiką, kada patyrėte traumą (mėnesiais)……

18. Ar sirgote/sergate kokia nors liga (atsakymą apibraukite)?:
- Taip
- Ne

Jeigu atsakėte taip, irašykite ligos/ligų pavadinimą:……

19. Ar vartojote/vartojate kokius nors medikamentus (atsakymą apibraukite)?: ……
- Taip
- Ne

Jeigu atsakėte taip, irašykite medikamentų pavadinimą:……

20. Kokia yra šiuo metu Jūsų mėnesinių ciklo diena (atsakymą įrašykite dienomis, mėnesinių ciklas skaičiuojamas nuo pirmos menstruacijų dienos):……

21. Ar anksčiau esate vartojusi hormonines kontracepcijos priemones (atsakymą apibraukite)?:
- Taip
- Ne

Jeigu atsakėte taip, irašykite :

a) Kokias hormonines kontracepcijos priemones vartojote:…….....
b) Prieš kiek laiko vartojote hormonines kontracepcijos priemones:……
(atsakymą įrašykite mėnesiais)

Dėkojame Jums už atsakymus ir sugaištą laiką !

3 priedas

Kūno plaukuotumo savivertinimas pagal Ferriman D. ir Gallwey JD.

(Pildo tiriamoji)

Identifikavimo Numeris:

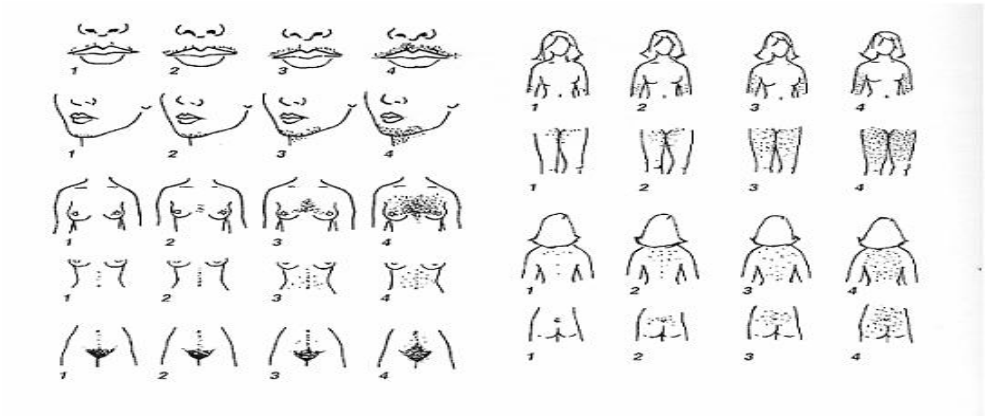
Data:.....

Piešinėliuose pavaizduotos 9-ios galimos padidinto plaukuotumo vietos:

1. Viršutinė lūpa____ balų
2. Smakras____ balų
3. Krūtinė____ balų
4. Viršutinė nugaros dalis____ balų
5. Apatinė nugaros dalis____ balų
6. Viršutinė pilvo dalis____ balų
7. Apatinė pilvo dalis____ balų
8. Žastas____ balų
9. Šlaunis____ balų

Prašome įvertinti Jūsų kūno plaukuotumą aukščiau išvardintose kūno vietose ir parašyti bendrą balų sumą. Kūno plaukuotumas žymimas nuo 0 balų (nėra padidinto plaukuotumo) iki 4 balų (maksimaliai išreikštas plaukuotumas). Maksimali balų suma yra 36 balai, ≥8 balai parodo padidintą kūno plaukuotumą.

Fig 1. Hirsutisme, Ferriman-Gallwey scalaen.



Jūsų vertinimo balų suma:.....

Dėkojame Jums už atsakymus ir sugaištą laiką !

4 Priedas

Kūno plaukuotumo vertinimas pagal Ferriman - Gallwey skalę (Pildo tyrėjas)

Tiriamosios identifikacinis Nr. _____ Data _____

Vieta	Laipsnis	Paaiškinimas
Viršutinė lūpa	1	Keli pavieniai plaukai ant išorinio lūpos krašto
	2	Nedideli ūsiukai ant išorinio lūpos krašto
	3	Ūsai, užimantys pusę atstumo nuo išorinio lūpos krašto iki lūpos vidurio
	4	Ūsai iki lūpos vidurio
Smakras	1	Keli pavieniai plaukai
	2	Nedideli atskirų plaukų kuokštai
	3	Lengvai dengia visą smakrą
	4	Tankiai dengia visą smakrą
Krūtinė	1	Plaukai apie spenelius
	2	Plaukai dar auga ir ant krūtinkaulio srities
	3	Susiliejimas šių vietų, plaukams padengiant ¾ krūtinės
	4	Plaukai dengia visą krūtinę
Viršutinė nugaros dalis	1	Keli pavieniai plaukai
	2	Žymiai daugiau, tačiau vis dar pavieniai
	3	Lengvai dengia visą paviršių
	4	Vešliai dengia visą paviršių
Apatinė nugaros dalis	1	Kuokštas plaukų ant kryžkaulio
	2	Žymiai daugiau išplitę
	3	Dengia ¾ paviršiaus
	4	Dengia visą paviršių
Viršutinė pilvo dalis	1	Keli pavieniai plaukai vidurinėje linijoje
	2	Žymiai daugiau, bet vis tiek tik vidurinėje linijoje
	3	Dengia pusę paviršiaus
	4	Dengia visą paviršių
Apatinė pilvo dalis	1	Keli pavieniai plaukai vidurinėje linijoje
	2	Ruoželis plaukų vidurinėje linijoje
	3	Juosta plaukų vidurinėje linijoje
	4	Apverstos V raidės formos plaukų augimas
Žąstas	1	Reti plaukai, dengiantys ne daugiau kaip ¼ paviršiaus
	2	Plaukų daugiau, tačiau ne visas paviršius padengtas
	3	Lengvai dengia visą paviršių
	4	Vešliai dengia visą paviršių
Šlaunis	1	Reti plaukai, dengiantys ne daugiau kaip ¼ paviršiaus
	2	Plaukų daugiau, tačiau ne visas paviršius padengtas
	3	Lengvai dengia visą paviršių
	4	Vešliai dengia visą paviršių

Balų suma_____

Psychiatric Research Unit
WHO Collaborating Centre in Mental Health

PSO (5) geros savijautos rodiklis

1999 m. versija

Prašome pažymėti prie kiekvieno iš penkių teiginių geriausiai Jums tinkantį atsakymą apie tai, kaip jūs jautėtės per pastarąsias dvi savaites. Atkreipkite dėmesį, kad didesnis skaičius žymi geresnę savijautą.
Pavyzdys: jei **jautėtės linksmi ir pakilios nuotaikos daugiau nei pusę laiko per paskutiniąsias dvi savaites**, pažymėkite langelį, kurio dešiniajame viršutiniame kampe yra skaičius 3.

Per pastarąsias dvi savaites	Visą laiką	Beveik visą laiką	Daugiau nei pusę to laiko	Mažiau nei pusę to laiko	Kartais	Niekada
1. Jaučiausi linksmas ir pakilios nuotaikos	5	4	3	2	1	0
2. Jaučiausi ramus ir atsipalaidavęs	5	4	3	2	1	0
3. Jaučiausi aktyvus ir energingas	5	4	3	2	1	0
4. Atsibudęs jaučiausi žvalus ir pailsėjęs	5	4	3	2	1	0
5. Mano kasdieniniame gyvenime buvo daug mane dominančių dalykų	5	4	3	2	1	0

Balų skaičiavimas

Skaičiuodami balus sudėkite skaičius, esančius Jūsų pažymėtų langelių dešiniajame viršutiniame kampe, ir padauginkite iš 4.
Gausite balų skaičių nuo 0 iki 100. Aukštesnis balas žymi geresnę savijautą.

© Psychiatric Research Unit, WHO Collaborating Center for Mental Health, Frederiksborg General Hospital, DK-3400 Hillerød

6 priedas

HADS SKALĖ (*Hospital Anxiety and Deression Scale, HADS*)

Tiriamosios identifikacinis Nr. _____ Data _____

Perskaitę kiekvieną teiginį, išsirinkite atsakymą, kuris artimiausias Jūsų savijautai per praėjusią savaitę. Šalia jo esančiame langelyje padėkite kryžiuką. Ilgai nesvarstykite, nes pirma reakcija į kiekvieną klausimą tiksliau parodo Jūsų savijautą, nei ilgai apgalvotas atsakymas.

1. Aš jaučiu įtampą ir nerimą
   - Beveik visą laiką, nuolat [ ]
   - Didelę laiko dalį, dažnai [ ]
   - Laikas nuo laiko, retkarčiais [ ]
   - Niekada nejaučiu [ ]

2. Mane ir dabar džiugina tai, kas teikė džiaugsmą anksčiau
   - Visiškai tiek pat [ ]
   - Mažiau nei anksčiau [ ]
   - Žymiai mažiau [ ]
   - Beveik visai nedžiugina [ ]

3. Aš jaučiu baimę, lyg kažkas siaubingo turėtų atsitikti
   - Labai aiškiai ir stipriai [ ]
   - Taip, bet nestipriai [ ]
   - Nežymiai, bet tai manęs nejaudina [ ]
   - Visiškai ne [ ]

4. Aš galiu juoktis ir suprasti jumorą
   - Taip pat kaip anksčiau [ ]
   - Mažiau ir sunkiau [ ]
   - Žymiai mažiau ir sunkiau [ ]
   - Visiškai negaliu [ ]

5. Mane vargina neramios mintys ir rūpesčiai
   - Didžiąją laiko dalį, nuolat [ ]
   - Daug laiko, dažnai [ ]
   - Laikas nuo laiko, bet ne dažnai [ ]
   - Tik retkarčiais [ ]

6. Man linksma
   - Niekada [ ]
   - Labai retai [ ]
   - Kartais [ ]
   - Didžiąją laiko dalį [ ]

7. Aš gali ramiai sėdėti ir atsipalaiduoti
- Visada ☐
- Dažnai ☐
- Retai ☐
- Niekada ☐

8. Aš jaučiuosi užslopintas ir sulėtėjęs
- Beveik visą laiką ☐
- Labai dažnai ☐
- Kartais, nežymiai ☐
- Visiškai ne ☐

9. Mane apima baimė, lydima vidinio virpulio ar spaudimo po krūtine
- Visiškai ne ☐
- Kartais ☐
- Gana dažnai ☐
- Labai dažnai, nuolat ☐

10. Aš nustojau rūpintis savo išvaizda
- Pradėjau visiškai nesirūpinti ☐
- Nesirūpinu tiek, kiek reikėtų ☐
- Rūpinuosi, bet mažiau nei anksčiau ☐
- Rūpinuosi tiek pat, kiek visuomet ☐

11. Jaučiu, kad nerimstu vietoje
- Labai stipriai ☐
- Gana stipriai ☐
- Truputį ☐
- Visiškai ne ☐

12. Iš gyvenimo aš laukiu kažko malonaus
- Tiek pat, kiek visada ☐
- Mažiau nei anksčiau ☐
- Žymiai mažiau nei anksčiau ☐
- Visiškai nelaukiu ☐

13. Mane staiga apima didelis nerimas ar baimė
- Tikrai labai dažnai ☐
- Pakankamai dažnai ☐
- Retai ☐
- Visiškai ne ☐

14. Man suteikia džiaugsmo gera knyga, radijo ar TV laida
- Dažnai ☐
- Kartais ☐
- Retai ☐
- Labai retai ☐

Dabar patikrinkite, ar atsakėte į visus klausimus. Ačiū!

7 Priedas

Identifikavimo Numeris

POROS PRISITAIKYMO SKALĖ (DAS) SU VERTINIMU

Daugumos žmonių savitarpio santykiuose pasitaiko nesutarimų. Prašome apytikriai įvertinti Jūsų ir Jūsų partnerio (-ės) sutarimo ir nesutarimo kiekvienu žemiau pateiktu klausimu laipsnį. (Jums tinkantį teiginį pažymėkite varnele √).

		Visada sutariame	Beveik visada sutariame	Kartais nesutariame	Dažnai nesutariame	Beveik niekada nesutariame	Niekada nesutariame
1.	TS Šeimos finansų tvarkymas	5	4	3	2	1	0
2.	TS Poilsio klausimai	5	4	3	2	1	0
3.	TS Religiniai klausimai	5	4	3	2	1	0
4.	JI Meilės jausmų demonstravimas	5	4	3	2	1	0
5.	TS Draugai	5	4	3	2	1	0
6.	JI Lytiniai santykiai	5	4	3	2	1	0
7.	TS Visuomenės priimtų normų laikymasis (tinkamas ar prideramas elgesys)	5	4	3	2	1	0
8.	TS Gyvenimo filosofija	5	4	3	2	1	0
9.	TS Bendravimas su tėvais ar uošviais	5	4	3	2	1	0
10.	TS Tikslai, uždaviniai ir kiti Jūsų manymu svarbūs dalykai	5	4	3	2	1	0
11.	TS Pagrindinių sprendimų priėmimas	5	4	3	2	1	0
12.	TS Kartu praleidžiamo laiko trukmė	5	4	3	2	1	0
13.	TS Namų ūkio darbai	5	4	3	2	1	0
14.	TS Laisvalaikio pomėgiai ir užsiėmimai	5	4	3	2	1	0
15.	TS Karjeros sprendimai	5	4	3	2	1	0

		Visą laiką	Didžiąją dalį laiko	Dažniau taip, nei ne	Kartais	Retai	Niekada
16.	AP Ar dažnai kalbate apie skyrybas, išsiskyrimą ar Jūsų savitarpio santykių nutraukimą, ar esate tai svarstę?	0	1	2	3	4	5
17.	AP Ar dažnai Jūs ar Jūsų partneris (-ė) po barnio išeinate iš namų?	0	1	2	3	4	5
18.	AP Ar dažnai pagalvojate, kad iš esmės Jūsų ir Jūsų partnerio (-ės) santykiai yra geri?	5	4	3	2	1	0
19.	AP Ar pasitikite savo partneriu (-e)?	5	4	3	2	1	0
20.	AP Ar kada nors gailitės, kad vedėte (ištekėjote) ar apsigyvenote kartu?	0	1	2	3	4	5
21.	AP Ar dažnai kivirčijatės su savo partneriu (-e)?	0	1	2	3	4	5
22.	AP Ar dažnai Jūs ir Jūsų partneris (-ė) "gadinate vienas kitam nervus"?	0	1	2	3	4	5

		Kiekvieną dieną	Beveik kiekvieną dieną	Kartais	Retai	Niekada
23. AP	Ar bučiuojate savo partnerį (-ę)?	4	3	2	1	0
		Visais	Daugeliu	Kai kuriais	Tik keliais	Nei vienu
24. TR	Ar Jūs ir Jūsų partneris (-ė) kartu užsiimate laisvalaikio pomėgiais?	4	3	2	1	0

Kaip manote, ar dažnai Jums ir Jūsų partneriui (-ei) pasitaiko žemiau aprašytos situacijos?

		Niekada	Rečiau nei kartą per mėnesį	Kartą ar du per mėnesį	Kartą ar du per savaitę	Kartą per dieną	Dažniau
25. TR	Keičiatės mintimis Jus jaudinančiomis temomis	0	1	2	3	4	5
26. TR	Kartu juokiatės	0	1	2	3	4	5
27. TR	Ramiai ką nors aptariate	0	1	2	3	4	5
28. TR	Kartu įgyvendinate kokį nors planą	0	1	2	3	4	5

Yra dalykų, dėl kurių poros kartais sutaria, o kartais nesutaria. Nurodykite, ar per pastarąsias keletą savaičių išsiskyrė Jūsų ir Jūsų partnerio (-ės) nuomonės dėl kurio nors iš žemiau pateiktų punktų, ar dėl to kilo problemų Jūsų savitarpio santykiuose. (Pažymėkite "taip" arba "ne").

	Taip	Ne	
29. JI	0	1	Esate pernelyg pavargę mylėtis
30. JI	0	1	Neparodote meilės

31. AP Žemiau linijoje išrikiuoti taškai simbolizuoja skirtingus Jūsų ir Jūsų partnerio (-ės) savitarpio santykiuose patiriamos laimės laipsnius. Vidurinis taškas "laimingas (-a)" simbolizuoja daugumos porų savitarpio santykiams būdingos laimės laipsnį. Prašome apibraukti tašką, tiksliausiai apibūdinantį Jūsų patiriamos laimės laipsnį, įvertinus visus Jūsų ir Jūsų partnerio (-ės) savitarpio santykių aspektus.

0	1	2	3	4	5	6
Be galo nelaimingas (-a)	Visai nelaimingas (-a)	Ne visai laimingas (-a)	Laimingas (-a)	Labai laimingas (-a)	Nepaprastai laimingas (-a)	Tobuli savitarpio santykiai

32. AP Kuris iš žemiau pateiktų teiginių tiksliausiai apibūdina Jūsų nuomonę dėl Jūsų ir Jūsų partnerio (-ės) savitarpio santykių ateities?

5 Be galo trokštu, kad mūsų savitarpio santykius lydėtų sėkmė, ir esu pasiryžęs (-usi) praktiškai viskam, kad taip ir būtų.
4 Labai noriu, kad mūsų savitarpio santykius lydėtų sėkmė, ir padarysiu viską, ką tik galėsiu, kad taip ir būtų.
3 Labai noriu, kad mūsų savitarpio santykius lydėtų sėkmė, ir padarysiu tai, kas nuo manęs priklauso, kad taip ir būtų.
2 Būtų miela, jei mūsų savitarpio santykius lydėtų sėkmė, bet mažai ką tegalėčiau padaryti greta to, ką darau dabar, kad taip ir būtų.
1 Būtų miela, jei mūsų savitarpio santykius lydėtų sėkmė, bet tikrai nedarysiu nieko greta to, ką darau dabar, kad jie neiširtų.
0 Mūsų savitarpio santykiai pasmerkti, ir aš nebegaliu padaryti nieko, kad jie neiširtų.

8 priedas

MOTERŲ LYTINĖS FUNKCIJOS INDEKSAS
(*The Female Sexual Function Index, FSFI*) ©

Tiriamosios identifikacinis Nr. _____ Data _____

INSTRUKCIJOS: Tai klausimai apie Jūsų per pastarąsias 4 savaites patirtus lytinius jausmus ir reakcijas. Prašome kuo atviriau ir aiškiau atsakyti į žemiau pateiktus klausimus. Jūsų atsakymai bus laikomi visiškoje paslaptyje. Atsakydama į klausimus, vadovaukitės šiais apibrėžimais:

Lytinius veiksmus gali sudaryti glamonės, meilės žaismas, masturbacija ir vaginalinė sueitis.

Lytinė sueitis apibrėžiama kaip varpos įsiskverbimas į makštį.

Terminas lytinė stimuliacija vartojamas partnerių meilės žaismo, savęs stimuliacijos (masturbacijos) arba erotinių fantazijų situacijoms apibūdinti.

ATSAKANT Į KLAUSIMĄ, PAŽYMIMAS TIK VIENAS LANGELIS.

Lytinis potraukis arba geismas – tai jausmas, apibūdinamas kaip noras patirti lytinių išgyvenimų, atsiliepimas į partnerio iniciatyvą ir mintys arba fantazavimas apie mylėjimąsi.

1. Ar **dažnai** per pastarąsias 4 savaites jautėte lytinį potraukį ar geismą?
   - ☐Beveik visada arba visada
   - ☐Daugumą kartų (daugiau nei pusę kartų)
   - ☐Kartais (apie pusę kartų)
   - ☐Keletą kartų (mažiau nei pusę kartų)
   - ☐Beveik niekada arba niekada

2. Kaip įvertintumėte per pastarąsias 4 savaites jausto lytinio potraukio ar geismo **lygį** (laipsnį)?
   - ☐Labai didelis
   - ☐Didelis
   - ☐Vidutinis
   - ☐Mažas
   - ☐Labai mažas arba visai jokio

Lytinis susijaudinimas – tai jausmas, apimantis ir fizinius, ir psichinius sukilusios aistros aspektus. Lytiškai susijaudinus, gali atsirasti šilumos ar dilgčiojimo pojūtis lytinių organų srityje, lubrikacija (makšties sudrėkimas) arba raumenų susitraukimai.

3. Ar **dažnai** per pastarąsias 4 savaites jautėte lytinį susijaudinimą (aistrą) lytinių veiksmų ar lytinės sueities metu?
   - ☐Lytinių veiksmų nebuvo
   - ☐Kartais (apie pusę kartų)
   - ☐Beveik visada arba visada
   - ☐Keletą kartų (mažiau nei pusę kartų)
   - ☐Daugumą kartų (daugiau nei pusę kartų)
   - ☐Beveik niekada arba niekada

4. Kaip įvertintumėte lytinio susijaudinimo (aistros) **lygį** lytinių veiksmų ar lytinės sueities metu per pastarąsias 4 savaites?

☐Lytinių veiksmų nebuvo	☐Vidutinis
☐Labai didelis	☐Mažas
☐Didelis	☐Labai mažas arba visai jokio

5. Kaip įvertintumėte pastarųjų 4 savaičių **pasitikėjimą savimi**, kad Jums pavyks lytiškai susijaudinti lytinių veiksmų ar lytinės sueities metu?

☐Lytinių veiksmų nebuvo
☐Vidutinis pasitikėjimas savimi
☐Labai didelis pasitikėjimas savimi
☐Mažas pasitikėjimas savimi
☐Didelis pasitikėjimas savimi
☐Labai mažas arba jokio pasitikėjimo savimi

6. Ar **dažnai** per pastarąsias 4 savaites buvote patenkinta susijaudinimu (sukilusia aistra) lytinių veiksmų ar lytinės sueities metu?

☐Lytinių veiksmų nebuvo
☐Kartais (apie pusę kartų)
☐Beveik visada arba visada
☐Keletą kartų (mažiau nei pusę kartų)
☐Daugumą kartų (daugiau nei pusę kartų)
☐Beveik niekada arba niekada

7. Ar **dažnai** per pastarąsias 4 savaites pasudarėte makšties lubrikaciją („sudrėkote“) lytinių veiksmų ar lytinės sueities metu?

☐Lytinių veiksmų nebuvo
☐Kartais (apie pusę kartų)
☐Beveik visada arba visada
☐Keletą kartų (mažiau nei pusę kartų)
☐Daugumą kartų (daugiau nei pusę kartų)
☐Beveik niekada arba niekada

8. Ar per pastarąsias 4 savaites buvo **sunku** pasiekti makšties lubrikaciją („sudrėkti“) lytinių veiksmų ar lytinės sueities metu?

☐Lytinių veiksmų nebuvo ☐Sunku
☐Nepaprastai sunku arba neįmanoma ☐Sunkoka
☐Labai sunku ☐Nesunku

9. Ar dažnai per pastarąsias 4 savaites **išliko** makšties lubrikacija („sudrėkimas“) iki lytinių veiksmų ar lytinės sueities pabaigos?

☐Lytinių veiksmų nebuvo ☐Kartais (apie pusę kartų)
☐Beveik visada arba visada ☐Keletą kartų (mažiau nei pusę kartų)
☐Daugumą kartų (daugiau nei pusę kartų) ☐Beveik niekada arba niekada

10. Ar per pastarąsias 4 savaites buvo **sunku** išlaikyti lubrikaciją („sudrėkimą“) iki lytinių veiksmų ar lytinės sueities pabaigos?

☐Lytinių veiksmų nebuvo ☐Sunku
☐Nepaprastai sunku arba neįmanoma ☐Sunkoka
☐Labai sunku ☐Nesunku

11. Ar **dažnai** per pastarąsias 4 savaites lytinės stimuliacijos ar lytinės sueities metu pasudarėte orgazmą (kulminacijos tašką)?

☐Lytinių veiksmų nebuvo ☐Kartais (apie pusę kartų)
☐Beveik visada arba visada ☐Keletą kartų (mažiau nei pusę kartų)
☐Daugumą kartų (daugiau nei pusę kartų) ☐Beveik niekada arba niekada

12. Ar per pastarąsias 4 savaites lytinės stimuliacijos ar lytinės sueities metu buvo **sunku** pasiekti orgazmą (kulminacijos tašką)?

☐Lytinių veiksmų nebuvo
☐Sunku
☐Nepaprastai sunku arba neįmanoma
☐Sunkoka
☐Labai sunku ☐Nesunku

13. Ar per pastarąsias 4 savaites buvote **patenkinta** savo sugebėjimu pasiekti orgazmą (kulminacijos tašką) lytinių veiksmų ar lytinės sueities metu?

☐Lytinių veiksmų nebuvo
☐Labai patenkinta
☐Vidutiniškai patenkinta
☐Beveik vienodai patenkinta ir nepatenkinta
☐Vidutiniškai nepatenkinta
☐Labai nepatenkinta

14. Ar per pastarąsias 4 savaites buvote **patenkinta** Jūsų ir Jūsų partnerio emociniu artumu lytinių veiksmų metu?

☐Lytinių veiksmų nebuvo
☐Labai patenkinta
☐Vidutiniškai patenkinta
☐Beveik vienodai patenkinta ir nepatenkinta
☐Vidutiniškai nepatenkinta
☐Labai nepatenkinta

15. Ar per pastarąsias 4 savaites buvote **patenkinta** lytiniais santykiais su savo partneriu?

☐Labai patenkinta
☐Vidutiniškai patenkinta
☐Beveik vienodai patenkinta ir nepatenkinta
☐Vidutiniškai nepatenkinta
☐Labai nepatenkinta

16. Ar per pastarąsias 4 savaites buvote **patenkinta** savo lytiniu gyvenimu apskritai?

☐Labai patenkinta
☐Vidutiniškai patenkinta
☐Beveik vienodai patenkinta ir nepatenkinta
☐Vidutiniškai nepatenkinta
☐Labai nepatenkinta

17. Ar **dažnai** per pastarąsias 4 savaites jautėte diskomfortą arba skausmą įsiskverbiant į makštį?

☐Nebandžiau santykiauti
☐Kartais (apie pusę kartų)
☐Beveik visada arba visada
☐Keletą kartų (mažiau nei pusę kartų)
☐Daugumą kartų (daugiau nei pusę kartų)
☐Beveik niekada arba niekada

18. Ar **dažnai** per pastarąsias 4 savaites jautėte diskomfortą arba skausmą po įsiskverbimo į makštį?

☐Nebandžiau santykiauti
☐Kartais (apie pusę kartų)
☐Beveik visada arba visada
☐Keletą kartų (mažiau nei pusę kartų)
☐Daugumą kartų (daugiau nei pusę kartų)
☐Beveik niekada arba niekada

19. Kaip įvertintumėte diskomforto ar skausmo įsiskverbiant į makštį arba po įsiskverbimo į makštį **lygį** (laipsnį) per pastarąsias 4 savaites?

☐Nebandžiau santykiauti
☐Vidutinis
☐Labai didelis
☐Mažas
☐Didelis
☐Labai mažas arba visai jokio

Dėkojame už atsakymus į pateiktus klausimus !

Kopijuoti ir platinti be autoriaus sutikimo draudžiama ©2000 Visos teisės saugomos.

9 Priedas

Kontracepcijos priemonės priimtinumo klausimynas

Tiriamosios identifikacinis Nr. _____ Data _____

Gerbiamosios,

Sudaront įvertinti moterų pasitenkinimą kontraceptinių priemonių vartojimu, norime sužinoti Jūsų nuomonę. Būtume labai dėkingi, jei sutiktumėte atsakyti į anketos klausimus, pabraukiant Jūsų nuomonę atitinkantį atsakymą. Garantuojame Jūsų atsakymų anoniškumą. Duomenys bus naudojami mokslo tikslu. Iš anksto dėkojame !

Per pastaruosius tris mėnesius buvote patenkinta/ nepatenkinta naudojamu kontraceptiniu metodu atsižvelgiant į žemiau išvardintus požymius (atsakymą apibraukite)?:

1. Svorio pokyčiai

Labai nepatenkinta	**Nepatenkinta**	**Nei patenkinta, nei nepatenkinta**	**Patenkinta**	**Labai patenkinta**

2. Menstruaciniai pilvo skausmai

Labai nepatenkinta	Nepatenkinta	Nei patenkinta, nei nepatenkinta	Patenkinta	Labai patenkinta

3. Pilvo pūtimas

Labai nepatenkinta	Nepatenkinta	Nei patenkinta, nei nepatenkinta	Patenkinta	Labai patenkinta

4. Menstruacinio kraujavimo pobūdis

Labai nepatenkinta	Nepatenkinta	Nei patenkinta, nei nepatenkinta	Patenkinta	Labai patenkinta

5. Tarpmenstraucinis kraujavimas

Labai nepatenkinta	Nepatenkinta	Nei patenkinta, nei nepatenkinta	Patenkinta	Labai patenkinta

6. Galvos skausmas

Labai nepatenkinta	Nepatenkinta	Nei patenkinta, nei nepatenkinta	Patenkinta	Labai patenkinta

7. Krūtų tempimas

Labai nepatenkinta	Nepatenkinta	Nei patenkinta, nei nepatenkinta	Patenkinta	Labai patenkinta

8. Oda

Labai nepatenkinta	Nepatenkinta	Nei patenkinta, nei nepatenkinta	Patenkinta	Labai patenkinta

9. Plaukai

Labai nepatenkinta	Nepatenkinta	Nei patenkinta, nei nepatenkinta	Patenkinta	Labai patenkinta

10. Prislėgta nuotaika

Labai nepatenkinta	Nepatenkinta	Nei patenkinta, nei nepatenkinta	Patenkinta	Labai patenkinta

11. Skausmas lytinio akto metu

Labai nepatenkinta	Nepatenkinta	Nei patenkinta, nei nepatenkinta	Patenkinta	Labai patenkinta

12. Mažas lytinis susijaudinimas

Labai nepatenkinta	Nepatenkinta	Nei patenkinta, nei nepatenkinta	Patenkinta	Labai patenkinta

13. Orgazmo pasiekimo sutrikimas

Labai nepatenkinta	Nepatenkinta	Nei patenkinta, nei nepatenkinta	Patenkinta	Labai patenkinta

14. Vartojimo patogumas

Labai nepatenkinta	Nepatenkinta	Nei patenkinta, nei nepatenkinta	Patenkinta	Labai patenkinta

15. Aš susirūpinusi, ar vartojamas kontraceptinis metodas gali būti žalingas mano sveikatai

Niekada	Kartais	Dažnai

16. Pamiršote išgerti hormoninę kontraceptinę tabletę paskutinių trijų mėnesių laikotarpyje (atsakymą apibraukite)?:

- Nei karto
- Vieną kartą
- Du kartus
- Tris kartus

17. Norite tęsti naudoti pasirinktą kontraceptinį metodą (atsakymą apibraukite)?:

- Taip
- Ne

- Jeigu atsakėte Ne, parašykite kokiu kontraceptiniu metodu norėtumėte pakeisti Jūsų šiuo metu vartojamą pasirinktą kontraceptinį metodą?:.....

Dėkojame Jums už atsakymus ir sugaištą laiką !

10 priedas

KAUNO REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

LSMUL KK, Fiziologijos ir farmakologijos institutas (Klinikinės farmakologijos padalinys), Eivenių g.2, LT-50009 Kaunas, tel. (+370) 37 32 68 89;el.paštas: kaunorbtek@lsmuni.lt

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2013-02-11 Nr. BE-2-14

Biomedicininio tyrimo pavadinimas: **"Hormoninės kontracepcijos poveikis metaboliniams, androgenų koncentracijos, kraujo krešumo parametrų, psichologiniams bei seksualinės funkcijos pokyčiams moters organizme"**	
Protokolo Nr.:	**1**
Data:	**2012-10-24**
Versija:	**1.1**
Asmens informavimo forma bei Informuoto asmens sutikimo forma data:	**2012-10-24** **V 1.1**
Pagrindinis tyrėjas:	**Gyd. Endokrinologė, vyr. mokslo darbuotoja Birutė Žilaitienė**
Biomedicininio tyrimo vieta: Įstaigos pavadinimas: Adresas:	**LSMUL KK MA Endokrinologijos klinika ir Endokrinologijos institutas** **Eivenių g. 2, LT- 50009, Kaunas**

Išvada:
Kauno regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto posėdžio, įvykusio **2012 m. spalio 2 d.** (protokolo Nr. 109/2012) sprendimu pritarta biomedicininio tyrimo vykdymui.

Mokslinio eksperimento vykdytojai įsipareigoja: (1) nedelsiant informuoti Kauno Regioninį biomedicininių Tyrimų Etikos komitetą apie visus nenumatytus atvejus, susijusius su studijos vykdymu, (2) iki sausio 15 dienos – pateikti metinį studijos vykdymo apibendrinimą bei, (3) per mėnesį po studijos užbaigimo, pateikti galutinį pranešimą apie eksperimentą.

Kauno regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto nariai			
Nr.	Vardas, Pavardė	Veiklos sritis	Dalyvavo posėdyje
1.	Prof. Romaldas Mačiulaitis	Klinikinė farmakologija	taip
2.	Prof. Edgaras Stankevičius	Fiziologija, farmakologija	taip
3.	Doc. Eimantas Peičius	Filosofija	taip
4.	Dr. Ramunė Kasperavičienė	Kalbotyra	taip
5.	Med. dr. Jonas Andriuškevičius	Chirurgija	taip
6.	Agnė Krušinskaitė	Teisė	taip
7.	Prof. Skaidrius Miliauskas	Pulmonologija, vidaus ligos	taip
8.	Med. dr. Rokas Bagdonas	Chirurgija	ne
9.	Eglė Vaižgelienė	Visuomenės sveikata	taip

Kauno regioninis biomedicininių tyrimų etikos komitetas dirba vadovaudamasis etikos principais nustatytais biomedicininių tyrimų Etikos įstatyme, Helsinkio deklaracijoje, vaistų tyrinėjimo Geros klinikinės praktikos taisyklėmis.

Pirmininkas Prof. Romaldas Mačiulaitis

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS * KAUNO REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

11 priedas

„BTA Insurance Company" SE filialas Lietuvoje
Verkių g. 29, 11 korpusas, LT-09108 Vilnius, Lietuva
Tel. +370 5 2600 600, faks. +370 5 2102 666, el. paštas: bta@bta.lt, www.bta.lt
Įmonės kodas 300665654, PVM mokėtojo kodas LT100005808219, Registro tvarkytojas VĮ Registrų centras

BTA DRAUDIMAS

Kauno regioninio biomedicininių tyrimų etikos komitetui,
Eivenių gatvė 2, Kaunas, Lietuva
Faks.: +370 37 326 901

2012-09-11 Nr. 5-bk-VĮ-0539
Vilnius

DĖL PLANUOJAMO ATLIKTI MOKSLINIO TYRIMO TEMA „HORMONINĖS KONTRACEPCIJOS POVEIKIS METABOLINIAMS, ANDROGENŲ KONCENTRACIJOS, KRAUJO KREŠUMO PARAMERŲ, PSICHOLOGINIAMS BEI SEKSUALINĖS FUNKCIJOS POKYČIAMS MOTERS ORGANIZME"

Gerbiamos Ponios ir gerbiamieji Ponai,

Šiuo raštu norėtume Jums pareikšti „BTA Insurance Company" SE filialo Lietuvoje nuomonę dėl pagrindinių tyrėjų ir biomedicininių tyrimų užsakovų privalomojo civilinės atsakomybės draudimo reikalavimo taikymo studijai „Hormoninės kontracepcijos poveikis metaboliniams, androgenų koncentracijos, kraujo krešumo paramerų, psichologiniams bei seksualinės funkcijos pokyčiams moters organizme", kurią atliks LSMU MA Endokrinologijos Instituto Bendrosios Endokrinologijos laboratorija, pagrindinė tyrėja Birutė Žilaitienė. Kaip teigiama pateiktuose dokumentuose apie šią studiją, jos tyrimas neatlieka klinikinių eksperimentų su žmonėmis. Tai nebus naujų ar nežinomų pacientų sveikatos tyrimų bei vertinimo metodų ar testų taikymas. Tikslas – įvertinti sudėtinių kontracepcinių tablečių įtaką metaboliniams ir androgenų koncentracijos poslinkiams, kraujo krešumo parametrams, moters nuotaikos svyravimams bei seksualinei funkcijai. Tyrimo metu bus atliekamos įprastinės procedūros ir tyrimai moterims su reguliariais menstruacijų ciklais, kurios kreipėsi į gydytoją akušerį-ginekologą dėl kontracepcijos ar profilaktinio patikrinimo metu. Surinkti duomenys bus apdoroti bei priimtos atitinkamos išvados.

Atsižvelgiant į šią bei kitą pateiktą informaciją Lietuvos Respublikos Biomedicininių tyrimų etikos įstatymo (2000 m. gegužės 11 d. Nr. VIII-1679) 2 str. 1 d. biomedicininių tyrimų sąvokos apibrėžimą ir Pagrindinių tyrėjų ir biomedicininių tyrimų užsakovų civilinės atsakomybės privalomojo draudimo taisyklių (patvirtintų Sveikatos apsaugos ministro 2000 m. gruodžio 20 d. įsakymu Nr. 745) 15 punktą mes manome, kad pagrindo suteikti draudimo apsaugą pagal minėtas draudimo taisykles nėra, kadangi studijos metu atliekami veiksmai sudaro arba medicininio personalo profesinės civilinės atsakomybės, arba pačios gydymo įstaigos civilinės atsakomybės draudimo objektą, bet ne pagrindinių tyrėjų ir biomedicininių tyrimų užsakovų privalomojo civilinės atsakomybės draudimo objektą.

Pagarbiai
Vadovaujantysis BCA ir aviacinių rizikų draudimo specialistas — Eugenijus Bulavas

12 priedas

Gyd. B. Žilėnienei

Birutei Žilėnienei E/

GAUTA
2013 m. 04 mėn. 30
Nr. DVI-520

VALSTYBINĖ DUOMENŲ APSAUGOS INSPEKCIJA

Lietuvos sveikatos mokslų universitetui
A. Mickevičiaus g. 9, LT-44307 Kaunas
(registruotu laišku)
Pagr. tyr. gyd. Birutė Žilėnienė

SPRENDIMAS
DĖL LEIDIMO LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETUI ATLIKTI ASMENS DUOMENŲ TVARKYMO VEIKSMUS

2013 m. balandžio 29 d. Nr. 2R-1524 (2.6-1.)
Vilnius

Valstybinė duomenų apsaugos inspekcija, išnagrinėjusi Lietuvos sveikatos mokslų universiteto 2013-03-29 pateiktą pranešimą Nr. 1 dėl išankstinės patikros (toliau – Pranešimas) ir 2013-04-23 raštu pateiktus patikslinimus (Inspekcijoje gauta 2013-04-04, reg. Nr. 1R-1406 ir 2013-04-25, reg. Nr. 1R-1752),

n u s t a t ė,

kad Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Pranešime ir patikslinimuose nurodyti asmens duomenų tvarkymo veiksmai atitinka Lietuvos Respublikos asmens duomenų teisinės apsaugos įstatyme (Žin., 1996, Nr. 63-1497; 2011, Nr. 65-3046) nustatytus asmens duomenų tvarkymo ir duomenų subjektų teisių įgyvendinimo reikalavimus, bei numatytos tinkamos organizacinės ir techninės duomenų saugumo priemonės.

Valstybinė duomenų apsaugos inspekcija, vadovaudamasi Lietuvos Respublikos asmens duomenų teisinės apsaugos įstatymo 33 straipsniu, Valstybinės duomenų apsaugos inspekcijos direktoriaus 2006 m. vasario 2 d. įsakymu Nr. 1T-6 (Žin., 2006, Nr. 18-653; 2009, Nr. 11-447) patvirtintų Išankstinės patikros atlikimo taisyklių 11 ir 18.1 punktais,

n u s p r e n d ž i a

Lietuvos sveikatos mokslų universitetui išduoti leidimą atlikti Pranešime ir patikslinimuose nurodytų asmens duomenų apie sveikatą tvarkymo biomedicininio tyrimo „Hormoninės kontracepcijos poveikis metaboliniams, androgenų koncentracijos, kraujo krešumo parametrų, psichologiniams bei seksualinės funkcijos pokyčiams moters organizme“ tikslu, veiksmus.

Direktorius dr. Algirdas Kunčinas

V. Perednienė, tel. (8 5) 219 7279, el. p. vanda.perednienе@ada.lt;
L. Ragauskas, tel. (8 5) 219 7267, el. p. linas.ragauskas@ada.lt

Biudžetinė įstaiga
A. Juozapavičiaus g. 6
LT-09310 Vilnius

Tel. (8 5) 279 1445
Faks. (8 5) 261 9494
El. p. ada@ada.lt

Duomenys kaupiami ir saugomi
Juridinių asmenų registre
Kodas 188607912

GYVENIMO MOKSLINĖS IR KŪRYBINĖS VEIKLOS APRAŠYMAS

CURRICULUM VITAE

Lina Čiaplinskienė
22 JULY 1981 Kaunas, Lithuania
Address: Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy,
Institute of Endocrinology, Eivenių 2, LT-50009, Kaunas, Lietuva.
Mob.: +370 652 00111
E-mail: lina.mozuraite@gmail.com

EDUCATION

1998-2005	Studies in medicine at Faculty of Medicine, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences (former Kaunas University of Medicine). Master´s degree diploma. Doctor‘s qualification.
2005-2006	Primary internship at Alytus District Hospital.
2006-2009	Studies in Public Health Management, Faculty of Public Health, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences (former Kaunas University of Medicine). Public Health Management specialization. Master‘s degree diploma.
2006-2011	Residency in obstetricity-gynecology at Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy. Obstetrician-gynecologist‘s professional qualification.
2011-2015	Doctoral studies at Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Institute of Endocrinology.
2006-2016	Various courses, conferences in obstetricity-gynecology, endocrinology, infertility organized at Lithuanian University of Health Sciences, Vilnius University, European Society of Contraception and Reproductive Health, International Society of Gynecological Endocrinology, Baltic countries‘ Society of Fertility.

MEMBERSHIP

- Lithuanian Society of Contraceptology, Lithuanian Society of Sexual Medicine
- Lithuanian Society of Obstetricians and Gynecologists
- European Society of Contraception and Reproductive Health
- International Society of Gynecological Endocrinology
- Baltic countries‘ Society of Fertility
- European Society of Sexual Medicin
- European Society of Endocrinology

SKILSS

- **Medical practice license:** Nr. MPL-17280, 2011
- **Spanish language diploma:** Institute of Cervantes, Madrid, Spain, 2008
- **Driver license:** B, experience since 2000

LANGUAGES

Languages	In writing	Verbally	Coments
Lithuanian	Perfectly	Perfectly	(mother tongue)
Spanish	Very good	Very good	
English	Very good	Very good	
Russian	Good	Good	

WORKPLACE

Workplace	Adress	Position	Years of work
MediCa Clinic	*Vytauto 40, Prienai*	Doctor obstetrician-gynecologist	Since 2013
Kaunas Kalniečiai Clinic	*Savanorių 369, Kaunas*	Doctor obstetrician-gynecologist	Since 2013
Health Project Clinic	*Pamario 1, Kaunas*	Doctor obstetrician-gynecologist	Since 2014
Health Project Clinic	*A. Purėno 20, Kaunas*	Doctor obstetrician-gynecologist	Since 2014
Mother and Child Clinic	*Savanorių 245, Kaunas*	Doctor obstetrician-gynecologist	Since 2014
Hospital of Lithuanian University of Health Science, Institute of Endocrinology	*Eivenių 2, Kaunas*	Laboratory assistant	Since 2014
		International articles reviewer	Since 2016

EXPERIENCE WITH BIOMEDICAL TRIALS

"The study of genetic features and skeletal muscle function in women with polycystic ovary sindrome". Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Institute of Endocrinology, researcher, since 2014 up to now.

FIELDS OF INTEREST

Gynecological endocrinology, womens´s reproductive health, infertility, ultrasound imaging.

WORK EXPERIENCE

Years of work	Workplace
2006-2011	Resident in obstetricity-gynecology at Hospital of Lithuanian University of Health Science, Eivenių 2, Kaunas
2007-2008	Lecturer, Kaunas College, Faculty of Medicine, K. Petrausko 15, Kaunas
2014-2014	Doctor obstetrician-gynecologist at MediCa Clinic, Vytauto 48a, Marijampolė
2014-2014	Doctor obstetrician-gynecologist at MediCa Clinic, Naujoji 76, Alytus

ACHIEVEMETS

1. 2015 received funding from Lithuanian University oh Health Sciences, Science Foundation for laboratory performance of Doctoral Dissertation work.
2. 2014 The 7TH National
3. 2014 received funding from Lithuanian University oh Health Sciences, Science Foundation for laboratory performance of Doctoral Dissertation work.
4. 2013 received funding from Lithuanian University oh Health Sciences, Science Foundation for laboratory performance of Doctoral Dissertation work.
5. 2011 received Doctoral grant from Lithuanian Council of Science, designed for scientific achievements.
6. 2011 Young Scientist Award , received the 14th World Congress "Controversies in obstetrics, gynecology and infertility" France, Paris.

PADĖKA

Noriu padėkoti savo šeimai už begalinę kantrybę ir supratimą, jog aš be mokslo prarasčiau galimybę tobulėti ir paskęsčiau kasdienybės rutinoje. Ačiū tariu didsertacinio darbo vadovėms gerbiamosioms profesorėms Rasai Verkauskienei ir Birutei Žilaitienei už profesionalias pamokas, genialias idėjas ir kvalifikuotus patarimus rengiant disertaciją ir jos duomenis skelbiant moksliniuose leidiniuose. Ypatingą ačiū tariu Profesorei Birutei Žilaitienei, kuri padėjo man suvokti koks yra įdomus mokslinis pasaulis ir subręsti kaip mokslinei asmenybei.