

ILGALAIKĖ HORMONINĖ KONTRACEPCIJA IR DEPRESIJOS RIZIKA: SISTEMINĖ APŽVALGA IR METAANALIZĖ

Gustė Zakšauskaitė¹, Aistė Lengvenytė^{2,3}

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

²Monpeljė universitetinė ligoninė

³Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Psichiatrijos klinika

SANTRAUKA

Moterys, vartojančios hormoninę kontracepciją, neretai skundžiasi depresine simptomatika, tačiau ryšys tarp hormoninės kontracepcijos vartojimo, jos rūšių ir depresijos nėra aiškus.

Tikslas – įvertinti literatūroje pateiktus duomenis ir nustatyti galimą ryšį tarp hormoninės kontracepcijos vartojimo ir depresijos rizikos.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Naudojant standartizuotą procedūrą buvo atlikta sisteminė literatūros apžvalga duomenų bazėse *Pubmed* ir *Medline*. Straipsnių tinkamumas buvo vertintas atsižvelgiant į jų kokybę, naudojant kokybės vertinimo skalę *Newcastle-Ottawa*. Apibendrintam poveikiui įvertinti taikyta atsitiktinių efektų metaanalizė, siekiant atsižvelgti į tyrimų heterogeniškumą.

Rezultatai. Iš viso identifiukuoti 193 straipsniai, iš kurių 9 atitiko įtraukimo į analizę kriterijus. Visų įtrauktų tyrimų kokybė buvo įvertinta kaip labai gera. Mišrių efektų metaanalizės rezultatai parodė, kad sudėtinių hormoninių kontraceptikų vartojimas yra nežymiai susijęs su padidėjusia depresijos rizika (RR 1,37; 95 proc. PI: 1,00–1,73). Hormoninės spiralės naudojimas nebuvo reikšmingai susijęs su depresijos rizika (RR 1,03; 95 proc. PI: 0,72–1,35), o progestino kontraceptikų vartojimas buvo susijęs su šiek tiek padidėjusia depresijos rizika (RR 1,19; 95 proc. PI: 1,00–1,38).

Išvados. Progestino ir sudėtinių hormoninių kontraceptikų, bet ne intrauterinės spiralės, vartojimas yra susijęs su padidėjusia depresijos rizika moterims. Siekiant geriau įvertinti šį ryšį, būtina atlikti daugiau aukštos kokybės tyrimų, kurie atsižvelgtų į skirtingas kontraceptikų grupes, vartotojų amžių bei vartojimo trukmę.

Reikšminiai žodžiai: hormoninė kontracepcija, sudėtiniai hormoniniai kontraceptikai, progestino hormoniniai kontraceptikai, depresija, afektiniai sutrikimai.

ĮVADAS

Hormoninė kontracepcija yra viena populiariausių apsisaugojimo nuo nepageidaujamo nėštumo priemonių, ja pasaulyje naudojasi milijonai moterų. Remiantis naujausiais duomenimis, šeimos planavimo paslaugomis naudojasi apie 1,1 milijardo moterų, iš kurių daugiau nei pusė renkasi hormoninę kontracepciją [1]. Visuotinai pripažįstama, kad hormoniniai kontraceptikai yra labai efektyvi kontracepcijos priemonė, tačiau jų poveikis psichikos sveikatai, ypač depresijos rizikai, vis dar neaiškus. Šis klausimas ypač aktualus atsižvelgiant į tai, kad depresija yra vienas

pagrindinių su gyvenimo kokybe ir darbo našumu susijusių psichikos sveikatos sutrikimų visame pasaulyje. Depresija taip pat yra bene du kartus labiau paplitusi tarp moterų nei tarp vyrų [2]. Lytinių hormonų skirtumai gali būti viena iš tai paaiškinančių priežasčių.

Adresas susirašinėti: Gustė Zakšauskaitė
Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
M. K. Čiurlionio g. 21, 03101 Vilnius
El. paštas guste.zaksauskaite@mf.stud.vu.lt

Naujausi tyrimai rodo, kad hormoninė kontracepcija gali turėti neuropsichiatrinę padarinių, veikiančių moterų emocinę savijautą. Skovlund ir kt. (2016) atlikto nacionalinio kohortinio didelės imties tyrimo duomenys parodė ryšį tarp hormoninių kontraceptikų vartojimo ir depresijos rizikos, ypač tarp moterų, vartojančių progestino pagrindu pagamintus preparatus [3]. Nors kitų studijų rezultatai prieštaringi, Cheslack-Postava ir kt. (2015) taip pat nustatė reikšmingą padidėjusią depresijos riziką tarp hormoninių kontraceptikų vartotojų, palyginti su nevartojusiomis kontraceptikų [4].

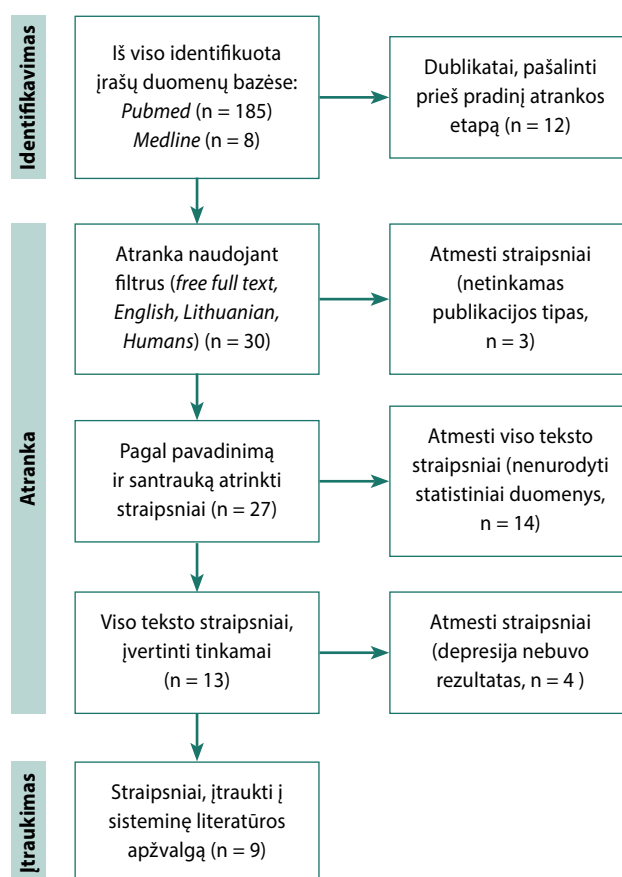
Ryšys tarp hormoninių kontraceptikų ir depresijos gali būti grindžiamas biologiniais mechanizmais, kurie rodo, kad hormoniniai preparatai gali paveikti centrinę nervų sistemą. Larsen ir Köhler-Forsberg (2020) molekulinio smegenų vaizdavimo tyrimas parodė, jog hormoniniai kontraceptikai gali mažinti serotonino keturių receptorių prisijungimo galimybes – šis mechanizmas laikomas galima depresijos simptomų rizikos padidėjimo priežastimi [5]. Tačiau šiuose tyrimuose taip pat pastebimi duomenų skirtumai ir heterogeniškumas. Gali būti, kad hormoninių kontraceptikų poveikis psichikos sveikatai priklauso nuo kontraceptikų rūšies, jų veikliosios medžiagos, vartojimo trukmės ir individualių moterų savybių. Kadangi kontraceptikų vartojimas labai paplitęs, net mažos asociacijos turi didelį poveikį globaliu mastu.

Dėl šių priežasčių svarbu tiksliau įvertinti ryšį tarp hormoninės kontracepcijos, jos rūšies ir depresijos rizikos. Šio tyrimo tikslas – atlikti sisteminę literatūros apžvalgą ir įvertinti ryšį tarp įvairių hormoninių kontraceptikų vartojimo ir depresijos rizikos, atsižvelgiant į kontraceptikų rūšį, vartojimo trukmę ir vartotojų individualius sveikatos skirtumus.

METODIKA

Du nepriklausomi tyrėjai atrinko straipsnius, publikuotus anglų kalba, naudodamiesi duomenų bazėmis PubMed ir Medline, apimančiomis publikacijas nuo seniausių iki 2024 m. kovo 1 d. Straipsnių atranka buvo atlikta laikantis standartizuotos procedūros pagal MOOSE (angl. *Meta-analyses Of Observational Studies in Epidemiology*) rekomendacijas. Paieškai taikyti šie raktažodžiai: *Long term IR contraception AR hormonal contraception AR oral contraception AR hormonal*

pill IR depression AR major depression disorder. Taip pat peržiūrėti atrinktų straipsnių ir su tema susijusių apžvalgų cituojami tyrimai. Netaikyti kalbos ar lokacijos ribojimai. Straipsnių tinkamumas buvo vertinamas atmetant literatūros apžvalgas, kokybinius tyrimus, atvejo analizes ir kitus straipsnius, nepateikiančius empirinių duomenų arba statistinės analizės. Atmesti tyrimai, kurie nevertino depresijos kaip tyrimo išeičių. Tyrimų įtraukimo schema pavaizduota 1 pav. Apibendrintam poveikiui įvertinti naudota atsitiktinių efektų metaanalizė, nes buvo tikimasi tyrimų heterogeniškumo. Įtrauktų tyrimų kokybė vertinta pagal kokybės vertinimo skalę *Newcastle-Ottawa*, kuri įvertina tyrimų kokybę pagal atrankos, palyginamumo ir baigties kriterijus. Pagrindinis analizuotas rodiklis buvo pirmo depresijos epizodo diagnozės nustatymas hormoninės kontracepcijos vartojimo metu. Piltuvėlio diagrama (angl. *funnel plot*) naudota tyrimų šališkumui vertinti, Galbraitho diagrama naudota tyrimų heterogeniškumui vertinti.



1 pav. Tyrimų atrankos schema pagal PRISMA 2020 [6]

REZULTATAI

Iš viso identifikuoti 193 straipsniai, iš kurių, pašalinus dublikatus ir atlikus išankstinę atranką, analizei buvo tinkami 9 tyrimai. Visų įtrauktų tyrimų kokybė įvertinta kaip aukšta, remiantis kokybės vertinimo skale *Newcastle-Ottawa*. Įtrauktuose tyrimuose stebėtas didelis metodologinis heterogeniškumas.

Tyrimai apima įvairių šalių, įskaitant Švediją, Suomiją, Daniją, Prancūziją, Jungtines Amerikos Valstijas, Jungtinę Karalystę ir Kanadą, moterų populiacijas, o bendra analizuotų dalyvių imtis yra 2 120 208 moterys. Tirtų moterų amžius varijavo nuo 15 iki 94 metų, daugelyje

tyrimų buvo atsižvelgta į tokius demografinius ir gyvenimo būdo veiksnius kaip išsilavinimas, santykių statusas, žalingi įpročiai, vartojamų kontraceptikų tipas, vartojimo laikotarpis ir trukmė.

Hormoninių kontraceptikų rūšių analizė parodė, kad aštuoniuose tyrimuose buvo nagrinėtas sudėtinių hormoninių kontraceptikų vartojimas, keturiuose – hormoninė spiralė, o dviejuose – progestino pagrindu pagaminti kontraceptikai. Šių skirtingų kontraceptikų poveikis depresijos rizikai buvo analizuojamas atliekant atsitiktinių efektų metaanalizę, siekiant įvertinti apibendrintą poveikį.

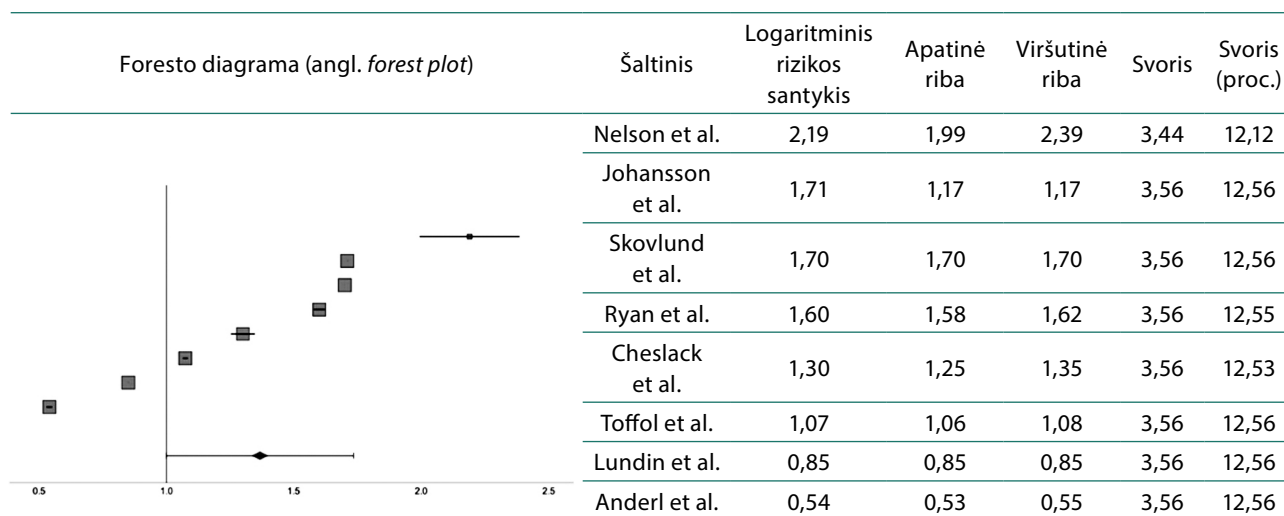
Lentelė. Straipsniai, įtraukti į sisteminę literatūros apžvalgą

Tyrimas (šalis)	Tyrimo dizainas	Dalyviai: N (amžiaus diapazonas; M; SD; moterų proc.)	Diagnozės tipas (proc.)	Hormoninis kontraceptikų tipas
Nelson et al., 2015 (JAV) [7]	Kohortinis	Iš viso: 300 (18–35; 25,6; 4,5; 100 proc.)	Didžiosios depresijos sutrikimas (100 proc.)	Sudėtiniai hormoniniai kontraceptikai
Johansson et al., 2023 (Švedija) [8]	Kohortinis	Iš viso: 500 (20–40; 30,2; 5,3; 100 proc.)	Didžiosios depresijos sutrikimas (100 proc.)	Sudėtiniai hormoniniai kontraceptikai, progestino pagrindu pagaminti kontraceptikai
Skovlund et al., 2016 (Danija) [3]	Kohortinis	Iš viso: 1 000 (15–29; 22,0; 3,0; 100 proc.)	Didžiosios depresijos sutrikimas (80 proc.)	Sudėtiniai hormoniniai kontraceptikai, progestino pagrindu pagaminti kontraceptikai, intrauterinė hormoninė sistema
Ryan et al., 2008 (Prancūzija) [9]	Kohortinis	Iš viso: 200 (20–50; 35,7; 6,2; 100 proc.)	Vėlyvosios depresijos simptomai (60 proc.)	Sudėtiniai hormoniniai kontraceptikai, progestino pagrindu pagaminti kontraceptikai
Cheslack-Postava et al., 2015 (JAV) [4]	Kohortinis	Iš viso: 400 (18–45; 28,1; 5,8; 100 proc.)	Depresiniai sutrikimai (70 proc.)	Sudėtiniai hormoniniai kontraceptikai
Toffol et al., 2011 (Suomija) [10]	Kohortinis	Iš viso: 250 (18–30; 24,3; 4,1; 100 proc.)	Depresiniai sutrikimai (50 proc.)	Sudėtiniai hormoniniai kontraceptikai, progestino pagrindu pagaminti kontraceptikai
Lundin et al., 2023 (Švedija) [11]	Kohortinis	Iš viso: 150 (15–25; 21,5; 2,8; 100 proc.)	Depresiniai sutrikimai (100 proc.)	Sudėtiniai hormoniniai kontraceptikai, intrauterinė hormoninė sistema, progestino pagrindu pagaminti kontraceptikai
Heliövaara-Peippo et al., 2013 (Suomija) [12]	Kohortinis	Iš viso: 400 (18–35; 27,3; 5,2; 100 proc.)	Depresiniai sutrikimai (45 proc.)	Progestino pagrindu pagaminti kontraceptikai
Anderl et al., 2020 (Kanada) [13]	Kohortinis	Iš viso: 180 (18–50; 33,4; 6,1; 100 proc.)	Didžiosios depresijos sutrikimas (65 proc.)	Sudėtiniai hormoniniai kontraceptikai

Sudėtiniai hormoniniai kontraceptikai

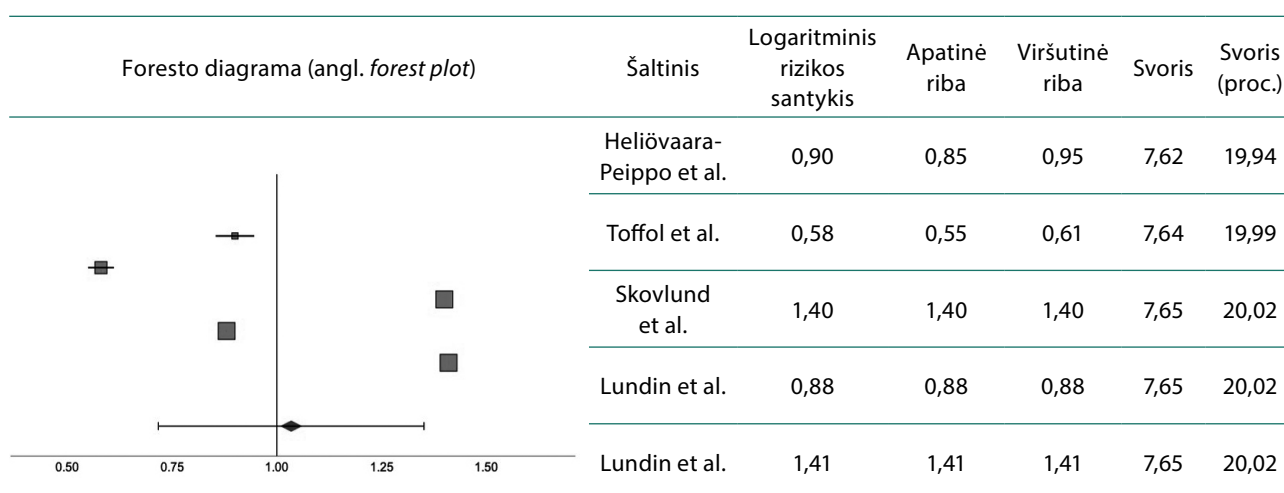
Aštuonių tyrimų metaanalizė parodė statistiškai reikšmingą, tačiau nežymų ryšį tarp sudėtinių hormoninių kontraceptikų vartojimo ir depresijos rizikos padidėjimo (apibendrintas rizikos santykis (RR) yra 1,37 (95 proc. PI: 1,00–1,73)). Foresto diagramoje (angl. *forest plot*) horizontalios linijos kiekvieno tyrimo kvadrato centre žymi efektų dydžių pasikliautinusius intervalus, nurodančius 95 proc. patikimumą. Bendras poveikio įvertinimas,

pavaizduotas raudonu rombu, rodo, kad tarp sudėtinių hormoninių kontraceptikų vartojimo ir padidėjusios depresijos rizikos yra reikšmingas ryšys, kaip rodo $z = 7,28$ ir $p = 0,00$ reikšmė (2 pav.). Naudojant piltuvėlio diagramą, nustatytas mažas tyrimų šališkumas. Tyrimų heterogeniškumas buvo reikšmingas ($I^2 = 100$ proc., $p < 0,001$), o tai rodo, kad tarp tyrimų rezultatų egzistuoja dideli skirtumai. Šis skirtumas gali atsirasti dėl skirtingų populiacijų, metodologijos ar tyrimo dizaino skirtumų.



2 pav. Sudėtinių hormoninių kontraceptikų vartojimo įtaka depresijos rizikai, atsitiktinių efektų metaanalizė

Hormoninė kontraceptinė spiralė

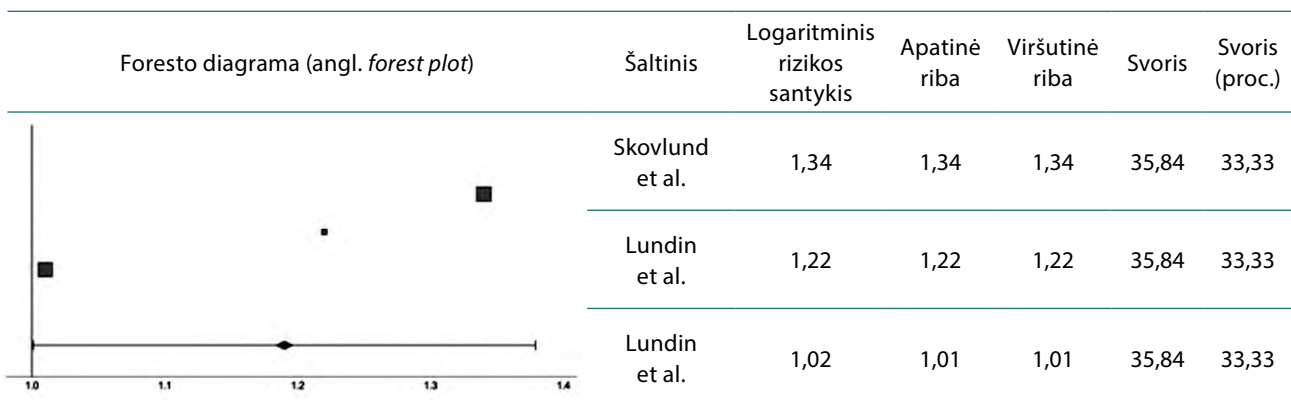


3 pav. Hormoninės kontraceptinės spiralės naudojimo įtaka depresijos rizikai, atsitiktinių efektų metaanalizė

Penkių tyrimų metaanalizė parodė, kad nebuvo rasta statistiškai reikšmingo ryšio tarp hormoninės kontraceptinės spiralės naudojimo ir depresijos rizikos (apibendrintas rizikos santykis (RR) buvo 1,03 (95 proc. PI: 0,72–1,35). Kiekvieno tyrimo efektų dydžiai, parodyti kvadratais, turi savo pasikliautinuosius intervalus, nurodomus horizontaliomis linijomis, kurios žymi 95 proc.

patikimumą. Bendras poveikio įvertinimas, pavaizduotas raudonu rombu, apima 1,00, o tai rodo, kad ryšys nėra statistiškai reikšmingas (3 pav.). Naudojant piltuvėlio diagramą nustatytas mažas tyrimų šališkumas. Heterogeniškumas buvo reikšmingas ($I^2 = 100$ proc., $p < 0,001$), tai rodo tyrimų rezultatų skirtumus, galimai dėl skirtingų tyrimo sąlygų ar populiacinių ypatybių.

Progestino pagrindu veikiančys kontraceptikai



4 pav. Progesterino pagrindu veikiančių kontraceptikų vartojimo įtaka depresijos rizikai, atsitiktinių efektų metaanalizė

Trys tyrimai vertino progestino pagrindu veikiančių kontraceptikų ir depresijos rizikos ryšį. Metaanalizė parodė statistiškai reikšmingą ryšį tarp šių kontraceptikų vartojimo ir depresijos rizikos padidėjimo (apibendrintas rizikos santykis (RR) yra 1,19 (95 proc. PI: 1,00–1,38). Bendras poveikio įvertinimas, pavaizduotas raudonu rombu, rodo statistiškai reikšmingą ryšį, nes apatinė 95 proc. pasikliautiną intervalą siekia 1,00, kaip rodo $z = 12,34$ ir $p = 0,00$ reikšmė. Kiekvieno tyrimo efektų dydžiai, pavaizduoti kvadratais, turi savo 95 proc. pasikliautinuosius intervalus, parodytus horizontaliomis linijomis (4 pav.). Piltuvėlio diagrama parodė mažą tyrimų šališkumą. Heterogeniškumo lygis buvo reikšmingas ($I^2 = 100$ proc., $p < 0,001$), kas rodo, kad tyrimų rezultatai gali skirtis dėl populiacinių ir metodologinių veiksnių.

REZULTATŲ APTARIMAS

Daug moterų visame pasaulyje vartoja hormoninę kontracepciją, tačiau jos sąsajos su depresijos rizika vis dar yra aktuali mokslinių tyrimų tema. Šios sisteminės apžvalgos ir mišrių efektų metaanalizės rezultatai at-

skleidė, kad skirtingų hormoninių kontraceptikų grupių poveikis depresijos rizikai gali būti nevienodas. Sudėtinų hormoninių kontraceptikų ir progestino pagrindu veikiančių kontraceptikų vartojimas buvo susijęs su depresijos rizikos padidėjimu, o intrauterinė hormoninė sistema reikšmingo poveikio depresijos rizikai neturėjo. Sudėtinų hormoninių kontraceptikų vartojimas buvo statistiškai reikšmingai, tačiau tik nežymiai susijęs su padidėjusia depresijos rizika. Tai gali būti siejama su estrogenų ir progestinų poveikiu centrinei nervų sistemai. Estrogenai dažnai laikomi neuroprotekciniais hormonais, nes jie skatina serotonino sintezę, reguliuoja dopamino kiekį ir mažina uždegiminių citokinų, kurie yra susiję su depresijos patogenezė, išsiskyrimą [14]. Kita vertus, progestinai gali mažinti serotonino receptorių aktyvumą arba net skatinti uždegiminių procesus, kurie gali turėti neigiamos įtakos nuotaikai. Šis sudėtinų hormoninių kontraceptikų hormonų derinys, kuriame yra tiek apsauginį poveikį turinčių estrogenų, tiek galimai depresiją skatinančių progestinų, paaiškina nedidelį, bet reikšmingą depresijos rizikos padidėjimą. Intrauterinė hormoninė sistema depresijos rizikai po-

veikio neturėjo, o tai gali būti susiję su vietiniu hormonų poveikiu gimdos gleivinei ir minimaliu sisteminiu hormonų išsiskyrimu į kraujotaką. Šių kontraceptikų veikimo mechanizmas riboja hormonų patekimą į smegenis, todėl šie preparatai neturi reikšmingo poveikio smegenų neuromediatorių sistemoms. Šis rezultatas sutampa su hipoteze, kad būtent sisteminis hormonų, ypač progestino, poveikis yra pagrindinis depresijos simptomų riziką lemiantis mechanizmas [15].

Progestino pagrindu veikiančios kontraceptikai buvo susiję su didesne depresijos rizika nei sudėtiniai hormoniniai preparatai. Šį ryšį galima paaiškinti stipresniu progestinų poveikiu serotonino ir dopamino sistemoms. Tyrimai rodo, kad progestiniai gali ne tik mažinti serotonino receptorių jautrumą, bet ir skatinti uždegiminių citokinų gamybą, kurie yra susiję su depresijos patogenezė [16]. Taip pat įrodyta, kad progestiniai gali daryti įtaką smegenų sričių, atsakingų už emocijų reguliavimą, tokių kaip hipokampus ir prefrontalinė žievė, aktyvumui. Šie mechanizmai galimai paaiškina didesnę poveikį moterims, kurios yra jautresnės hormoniniams pokyčiams arba jau turi psichikos sveikatos problemų istoriją.

Svarbu atkreipti dėmesį į tai, kad į apžvalgą įtrauktų tyrimų duomenys yra heterogeniški. Tyrimai skiriasi pagal tiriamąsias populiacijas, metodologinius ypatumus ir vertinimo kriterijus, o tai apsunkina rezultatų apiben-

drinimą. Be to, tik nedidelė dalis atrinktų tyrimų atitiko kriterijus, kad būtų įtraukti į šią metaanalizę, o tai riboja analizės apimtį ir sumažina galimybę daryti išvadas apie platesnę populiaciją. Dauguma tyrimų buvo atlikti Vakarų pasaulio šalyse, kur sveikatos priežiūros prieinamumas ir socialiniai veiksniai skiriasi nuo kitų pasaulio regionų. Todėl ateities tyrimai turėtų apimti įvairesnes populiacijas ir remtis vienoda metodologija, kad būtų galima tiksliau įvertinti skirtingų kontraceptikų grupių poveikį psichikos sveikatai.

APIBENDRINIMAS

Šios sisteminės apžvalgos ir metaanalizės rezultatai parodė, kad tiek progestino, tiek sudėtinų hormoninių kontraceptikų vartojimas yra susijęs su šiek tiek padidėjusia depresijos rizika moterims, o intrauterinė spiralė tokio ryšio neparodė. Šie rezultatai akcentuoja būtinybę atlikti daugiau aukštos kokybės išsamių tyrimų, kurie įvertintų depresijos riziką pagal skirtingas kontraceptikų rūšis, vartojimo trukmę ir moterų amžių. Tokie tyrimai galėtų padėti tiksliau nustatyti, kurios kontraceptikų rūšys yra saugiausios moterų psichikos sveikatai ir kaip kiekvienos grupės rizikos veiksniai gali skirtis tarp vartotojų populiacijų.

Straipsnis gautas 2024-12-06, priimtas 2025-01-17

Literatūra

1. Brabakaran S, Veettil SK, Kaiser JE, Rau Raja Rao V, Wattanayingcharoenchai R, Maharajan M, Insin P, Talungchit P, Anothaisintawee T, Thakkinstian A, Chaiyakunapruk N. Association of hormonal contraceptive use with adverse health outcomes. *JAMA Netw Open*. 2022 Jan;5(1):e2143730. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.43730.
2. Albert PR. Why is depression more prevalent in women? *J Psychiatry Neurosci*. 2015 Jul;40(4):219–21. DOI: 10.1503/jpn.150205. PMID: 26107348; PMCID: PMC4478054.
3. Wessel Skovlund Ch, Steinrud Mørch L, Vedel Kessing L, et al. Association of hormonal contraception with depression. *JAMA Psychiatry*. 2016 Nov 1;73(11):1154–1162. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2387.
4. Cheslack-Postava K, Keyes KM, Lowe SR, Koenen KC. Oral contraceptive use and psychiatric disorders in a nationally representative sample of women. *Arch Womens Ment Health*. 2015 Feb;18(1):103–11. DOI: 10.1007/s00737-014-0453-4.
5. Larsen SV, Köhler-Forsberg K. Oral contraceptives and the serotonin 4 receptor: a molecular brain imaging study in healthy women. *Acta Psychiatr Scand*. 2020 ct;142(4):294–306. DOI: 10.1111/acps.13211.
6. Page MJ, et al. *BMJ* 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
7. Nelson DB, Lepore SJ, Mastrogiannis DS. Childhood sexual violence and consistent, effective contraception use among young, sexually active urban women. *Behav Sci (Basel)*. 2015 Jun;5(2):230–246. DOI: 10.3390/bs5020230.
8. Johansson T, Larsen SV, Bui M, Ek WE, Karlsson T, Johansson Å. Population-based cohort study of oral contraceptive use and risk of depression. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2023;32:e39. DOI: 10.1017/S2045796023000525.
9. Ryan J, Carrière I, Scali J, Ritchie KA, Ancelin ML. Lifetime hormonal factors may predict late-life depression in women. *Int Psychogeriatr*. 2008 Dec;20(6):1203–18. DOI: 10.1017/S1041610208007412.
10. Toffol E, Heikinheimo O, Koponen P, Luoto R, Partonen T. Hormonal contraception and mental health: results of a population-based study. *Hum Reprod*. 2011 Nov;26(11):3085–93. DOI: 10.1093/humrep/der269.
11. Lundin C, Wikman A, Wikman P, Kopp Kallner H, Sundstrom-Poromaa I, Skoglund Ch. Hormonal contraceptive use and risk of depression among young women with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023 Jun;62(6):665–674. DOI: 10.1016/j.jaac.2022.07.847.

12. Heliövaara-Peippo S, Hurskainen R, Teperi J, Aalto AM, Grénman S, Halmesmäki K, Jokela M, Kivelä A, Tomás E, Tuppurainen M, Paavonen J. Quality of life and costs of levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy in the treatment of menorrhagia: a 10-year randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Dec;209(6):535.e1–535.e14. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.08.041.
13. Anderl Ch, Li G, Chen FS. Oral contraceptive use in adolescence predicts lasting vulnerability to depression in adulthood. *J Child Psychol Psychiatry*. 2020 Feb;61(2):148–156. DOI: 10.1111/jcpp.13115.
14. Buggio L, Barbara G, Facchin F, Ghezzi L, Dridi D, Vercellini P. The influence of hormonal contraception on depression and female sexuality: a narrative review of the literature. *Gynecol Endocrinol*. 2022 Mar;38(3):193–201. DOI: 10.1080/09513590.2021.2016693. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34913798.
15. Kremer S, Gerlach AL, Erbe D. Depression, contraception, and ambivalence concerning fertility. *Arch Sex Behav*. 2024 Jul;53(7):2727–2736. DOI: 10.1007/s10508-024-02879-5. Epub 2024 Jun 3. PMID: 38831232; PMCID: PMC11219453.
16. McKetta S, Keyes KM. Oral contraceptive use and depression among adolescents. *Ann Epidemiol*. 2019 Jan;29:46–51. DOI: 10.1016/j.annepidem.2018.10.002. Epub 2018 Oct 13. PMID: 30674431; PMCID: PMC6349422.

LONG-TERM HORMONAL CONTRACEPTION AND THE RISK OF DEPRESSION: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Gustė Zakšauskaitė¹, Aistė Lengvenytė^{2,3}

¹ Faculty of Medicine, Vilnius University

² Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier

³ Faculty of Medicine, Vilnius University, Clinic of Psychiatry of the Institute of Clinical Medicine

ABSTRACT

Objective. To evaluate data presented in the literature and determine the potential relationship between the use of hormonal contraception and the risk of depression.

Materials and Methods. A systematic review of the literature was conducted in major databases following a standardized procedure. Article eligibility was assessed based on quality using the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale. A random-effects meta-analysis was applied to estimate the pooled effect, accounting for heterogeneity across studies.

Results. A total of 193 articles were identified, of which 9 met the criteria for inclusion in the analysis. The quality of all included studies was rated as high. The random-effects meta-analysis showed that the use of combined hormonal contraceptives was slightly associated with an increased risk of depression (RR 1.37; 95% CI: 1.00–1.73). In contrast, the use of hormonal IUDs was not significantly associated with depression risk (RR 1.03; 95% CI: 0.72–1.35). However, the use of progestin-only contra-

ceptives was associated with a modestly increased risk of depression (RR 1.19; 95% CI: 1.00–1.38).

Conclusions. The use of progestin-only and combined hormonal contraceptives, but not hormonal IUDs, is associated with an increased risk of depression in women. Further high-quality research is needed to more precisely evaluate this relationship, considering different contraceptive groups, user age, and duration of use.

Keywords: hormonal contraception, combined hormonal contraceptives, progestin-only contraceptives, depression, affective disorders.

Correspondence to Gustė Zakšauskaitė
Faculty of Medicine, Vilnius University,
M. K. Čiurlionio str. 21, LT-
03101 Vilnius, Lithuania
Email: guste.zaksauskaite@mf.stud.vu.lt

Received 6 December 2024, accepted 17 January 2025