

Wpływ doustnych środków antykoncepcyjnych na stan skóry

The influence of oral contraceptives on the condition of the skin

WSTĘP

Hormonalne środki antykoncepcyjne są szeroko rozpowszechnione wśród populacji ludzkiej całego świata. Dane statystyczne podają, że ponad 100 milionów kobiet korzysta z tej metody antykoncepcji. Większość z nich, bo aż 93 miliony, stosuje hormonalne środki w postaci doustnych tabletek [1, 2]. Najlichnieszą grupę, której przepisywane są te preparaty, stanowią kobiety w przedziale wiekowym 25-34 lat [3, 4]. Obecnie obserwowany jest spadek liczby osób używających hormonalnych metod antykoncepcji. Podstawowym powodem tego

zjawiska jest szybki rozwój innych metod zapobiegania ciąży oraz obawa przed wystąpieniem działań niepożądanych, spowodowanych stosowaniem hormonów [5]. Doustne środki antykoncepcyjne, tak jak większość leków, mogą powodować skutki uboczne, wśród których często występują reakcje skórne. Sneddon B. podkreśla, że podczas diagnozowania i różnicowania schorzeń dermatologicznych należy pamiętać o antykoncepcji hormonalnej jako potencjalnej przyczynie pojawienia się zmian skórnych, mogących naśladować obrazem klinicznym różne jednostki chorobowe [6].

Martyna Stuła
Bartłomiej Strzelec
Jakub Gawrys
 Katedra i Klinika
 Chorób Wewnętrznych,
 Zawodowych,
 Nadciśnienia Tętniczego
 i Onkologii Klinicznej
 Uniwersytecki Szpital
 Kliniczny we Wrocławiu
 ul. Borowska 213
 50-556 Wrocław
 E: stulamartyna@gmail.com
 M: +48 531 779 336

Adres do korespondencji
 Martyna Stuła
 ul. Piękna 23e/13
 50-506 Wrocław

>> 66

STRESZCZENIE

Doustne środki antykoncepcyjne, zawierające estrogeny oraz gestageny, stosuje 93 miliony kobiet na świecie. Oprócz swojego podstawowego przeznaczenia regulacji płodności, wykorzystywane są w terapii wielu schorzeń dermatologicznych.

Hormony zawarte w doustnych środkach antykoncepcyjnych wywołują liczne skutki uboczne. Wymieniane są także jako czynniki, mogące przyczynić się do powstania czerniaka, raka podstawnokomórkowego, kolczystokomórkowego skóry, uszkodzenia wątroby i jej następstw, rumienia guzowatego, hiperpigmentacji.

Celem niniejszej pracy była analiza wpływu doustnych środków antykoncepcyjnych na stan skóry oraz przedstawienie roli, jaką odgrywają w regulacji skórnych procesów fizjologicznych.

Omówiono pozytywne oddziaływanie hormonów w terapii wielu dermatoz oraz ich negatywny wpływ, jako czynników wywołujących patologiczne zmiany skórne.

Zażywanie doustnych środków antykoncepcyjnych, tak jak wszystkich leków, wiąże się z występowaniem skutków ubocznych. W literaturze opisywanych jest coraz mniej przypadków występowania działań niepożądanych o dużym stopniu nasilenia. Może to wynikać z udoskonalania preparatów oraz zmniejszania dawki zawartych w nich hormonów.

Słowa kluczowe: doustne środki antykoncepcyjne, estrogeny, progesteron, działania niepożądane, zmiany skórne

ABSTRACT

Oral contraceptives containing estrogens and gestagens are used by 93 million women worldwide. Besides their primary function, which is fertility regulation, they are also used for the treatment of many diseases, such as dermatological illnesses.

The hormones in oral contraceptives cause numerous side effects. They are considered as factors which may contribute to basal-cell carcinoma, squamous skin carcinoma, melanoma, erythema nodosum, hyperpigmentation and liver impairment.

The purpose of our paper was to present the effects of contraceptive pills on skin condition as well as to describe their role in the regulation of physiological skin processes. The authors described the positive effect of hormones in the therapy of many dermatoses as well as their negative effect as risk factor for developing pathological skin lesions.

The usage of oral contraceptives, like all medicines, is associated with the occurrence of side effects, but the literature describes fewer and fewer severe side effects. This may be a result of the improvement of preparations and the reduction of the dose of hormones contained in them.

Keywords: oral contraceptives, estrogens, progesterone, side effects, skin lesions

otrzymano / received

10.08.2018

poprawiono / corrected

15.09.2018

zaakceptowano / accepted

27.10.2018

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA ŚRODKÓW ANTYKONCEPCYJNYCH

Doustne środki antykoncepcyjne dostępne są w formie jednego lub dwuskładnikowych tabletek. Pierwsze z nich zawierają jeden rodzaj hormonów – gestageny, natomiast w skład drugich wchodzi zarówno gestageny (różne w zależności od preparatu), jak i estrogeny (etynyloestradiol w dawce 20-50 µg) [7]. Estrogeny poprzez pętlę sprzężenia zwrotnego ujemnego hamują produkcję hormonu folikulotropowego FSH (*follicle-stimulating hormone*) przez przedni płat przysadki, czego skutkiem jest uniemożliwienie dojrzewania pęcherzyka jajnikowego. Blokowanie wyrzutu hormonu luteinizującego LH (*luteinizing hormone*) przez gestageny powoduje hamowanie owulacji. Zmiana śluzu szyjkowego i ścięczenie endometrium to dodatkowe efekty działania gestagenów.

Gestageny

Pod względem chemicznym substancje te to związki steroidowe, działające głównie na receptory znajdujące się w cytoplazmie komórek jajników, macicy, gruczole sutkowym, kościach, ośrodkowym układzie nerwowym oraz układzie sercowo-naczyniowym [8, 9]. Biodostępność estrogenowego składnika doustnej antykoncepcji wynosi 40-50%, pozostała część metabolizowana jest w ścianie jelita i wątrobie. W przemianach enzymatycznych etynyloestradiolu bierze udział cytochrom P3A4, dlatego też istotna jest znajomość interakcji farmakologicznych z innymi lekami, m.in. antybiotykami, lekami przeciwgrzybiczymi, przeciwpadaczkowymi czy ryfampicyną. Gestageny są w mniejszym stopniu metabolizowane w wątrobie i w związku z tym charakteryzują się dużą biodostępnością (80-100%).

Estrogeny

Wyróżnia się dwa rodzaje receptorów estrogenowych, ERα i ERβ, które znajdują się w jądrze i błonie komórkowej [8-11]. Związanie hormonu z jądrowym receptorem wywołuje późną odpowiedź komórkową poprzez wpływ na transkrypcję genów. Szybka odpowiedź komórki na estrogeny odbywa się poprzez ich działanie na receptory błonowe. Należy również podkreślić rolę tych hormonów w funkcjonowaniu skóry. W badaniach immunohistochemicznych zaobserwowano obecność receptorów estrogenowych w keratynocytach naskórka, fibroblastach skóry, melanocytach, komórkach mieszków włosowych, gruczolów łojowych, apokrynowych i ekrynowych. Estrogeny z dermatologicznego punktu widzenia pełnią ważną ochronną funkcję oraz przynoszą skórze wiele korzyści. Poprzez utrzymywanie właściwego poziomu uwodnienia i grubości naskórka opóźniają starzenie się powłok ciała [10]. U kobiet w okresie pomenopauzalnym, kiedy dochodzi do fizjologicznego obniżania się poziomu hormonów płciowych wskutek atrofii gonad, obserwuje się zmniejszanie grubości warstw skóry o 1,13% oraz spadek ilości kolagenu w skórze z szybkością 2% na rok [8, 10]. Powoduje to pogorszenie stanu skóry, nadmierną suchość i wiotkość powłok. Kolejnym pozytywnym działaniem estrogenów w zakresie

funkcjonowania skóry jest przyspieszanie gojenia się ran [11-13]. Zjawisko to wynika z udziału tych hormonów w procesie tworzenia nowych naczyń krwionośnych, co umożliwia dostarczanie substancji budulcowych i odżywczych w miejsce rekonstrukcji tkanek. Za poprawę stanu skóry w chorobach zapalnych, np. łuszczycy u kobiet ciężarnych, odpowiedzialny jest wzrost poziomu estrogenów we krwi podczas tego okresu [8]. Hormony te, poprzez udział w prezentacji antygenów komórkom odpornościowym oraz kontroli apoptozy, uczestniczą w procesach immunologicznych toczących się w warstwach powłok ciała. Należy wspomnieć, że działanie estrogenów obejmuje nie tylko skórę, ale także jej przydatki. Rozwój włosa podlega kontroli hormonalnej, poprzez wydłużanie fazy anagenu oraz stymulację jego wzrostu w okolicy czołowo-skroniowej u mężczyzn [8]. Cykl miesięczkowy wiąże się ze zmianami w stężeniach estrogeny i progesteronu, co odzwierciedla modyfikację stanu włosów i skóry odczuwalną przez kobiety. Zmiana kondycji włosów dotyczy również kobiet ciężarnych. Mieszki włosowe skóry głowy, podczas tego okresu w większej ilości występując w fazie anagenu, przyczyniają się do poprawy stanu owłosienia, które staje się gęstsze i bardziej lśniące. Po porodzie szybki spadek stężenia estrogenów powoduje przejście do fazy telogenu, powodując osłabienie, zmatowienie włosów oraz ich większą utratę. Kolejny przykład wpływu zwiększonej ilości estrogenów w ciąży to ich działanie na melanocyty. Zaobserwowano hiperpigmentację okolic twarzy, zewnętrznych narządów płciowych, otoczki brodawki gruczołu sutkowego oraz kresy białej u kobiet ciężarnych [8-10]. Nadmiar estrogenów oraz ich nieprawidłowa ilość w stosunku do progesteronu, w wyniku przenikania płynów z krwi do tkanek i ich gromadzenia się w przestrzeni pozakomórkowej, może być przyczyną powstawania obrzęków tkanki podskórnej. [14]. Ten objaw najczęściej jest obserwowany przez kobiety w okresie miesięczkowym i stanowi zjawisko patologiczne, gdy czas jego trwania przedłuża się powyżej kilku dni. Obrzęk, uciskając na naczynia krwionośne, powoduje zaburzenia mikrokrążenia i niedokrwienie tkanek, a przede wszystkim tkanki tłuszczowej. Niedostatecznie ukrwione i odżywione adipocyty, gromadząc substancje toksyczne i zwiększając swoje wymiary, przyczyniają się do powstania objawu skórki pomarańczy, potocznie zwanej celullitem. Lokalizacja zmian obejmuje przede wszystkim uda, biodra, pośladki oraz brzuch. Czynniki genetyczne, złe nawyki żywieniowe, nieprawidłowe funkcjonowanie układu limfatycznego, wiotkość tkanki łącznej to pozostałe po zaburzonej równowadze hormonów płciowych czynniki sprzyjające rozwojowi celullitu.

Progesteron

Gestageny, zawarte w doustnych środkach antykoncepcyjnych, działają poprzez wiązanie się z receptorem występującym w dwóch postaciach – receptor progesteronowy A i receptor progesteronowy B (PR-A, PR-B). Hormony te również mają powinowactwo do receptora dla androgenów, estrogenów, glikokortykoidów i mineralokortykoidów, dlatego wyróżnia się różne typy dodatkowej aktywności syntetycznego progesteronu:

androgenową, antyandrogenową, antymineralokortykoidową, glikokortykoidową [8]. Estrogeny zwiększają liczbę receptorów progesteronowych, przez co wzmacniają działanie progestagenów. Oprócz wpływu na narządy układu rozrodczego, gestageny mogą także powodować: rozszerzenie żył sprzyjające powstawaniu żylaków, podwyższenie temperatury ciała, zatrzymywanie wody i występowanie obrzęków. Wysoki poziom progesteronu obserwowany w fazie lutealnej cyklu miesięczkowego odpowiada za wzrost tendencji do przetłuszczania włosów.

KORZYSTNE DZIAŁANIE HORMONÓW ZAWARTYCH W DOUSTNYCH ŚRODKACH ANTYKONCEPCYJNYCH

Stosowane przez kobiety doustne środki antykoncepcyjne oprócz spełniania swojej podstawowej roli wykazują również dodatkowe korzystne działanie układowe. W tabeli 1 zawarto przykłady pozytywnego wpływu tych środków na organizm. Preparaty te są przepisywane przez lekarzy różnych specjalności do leczenia farmakologicznego, m.in. chorób skóry.

Tabela 1 *Korzystne działanie układowe doustnych środków antykoncepcyjnych*

Układ moczowo-płciowy	<ul style="list-style-type: none"> ▪ regulacja cyklu miesięczkowego ▪ terapia zespołu napięcia przedmiesiączkowego ▪ zmniejszenie bólów menstruacyjnych ▪ zmniejszenie ryzyka incydentów ginekologicznych: <ul style="list-style-type: none"> – endometriozy – mięśniaków macicy – zapalnych chorób miednicy – ciąży ektopowej – zespołu wielotorbielowatych jajników – niezłośliwych chorób sutka – torbieli czynnościowych jajników
Nowotwory	<ul style="list-style-type: none"> ▪ obniżone ryzyko zachorowania na: <ul style="list-style-type: none"> – raka endometrium – jajnika – jelita grubego
Układ nerwowy	<ul style="list-style-type: none"> ▪ poprawa pamięci ▪ poprawa nastroju i samopoczucia ▪ terapia migrenowego bólu głowy
Układ kostno-stawowy	<ul style="list-style-type: none"> ▪ działanie anaboliczne w tkance kostnej ▪ hamowanie resorpcji kości
Skóra i przydatki	<ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie: <ul style="list-style-type: none"> – trądziku pospolitego – hirsutyizmu – łysienia androgenowego kobiet

Źródło: *Opracowanie własne na podstawie [8, 9, 15]*

Trądzik pospolity

Trądzik pospolity, nazwany także młodzieńczym, jest przewlekłym zapaleniem, za etiopatogenezę którego odpowiadają różne czynniki. Główną rolę przypisuje się nadmiernej ilości androgenów oraz obecności w ujściach gruczołów łojowych beztlenowych bakterii *Propionibacterium acnes* [16, 17]. Zaskórniki, wykwitki grudkowe, krostkowe i guzkowe to zmiany skórne charakterystyczne dla trądziku pospolitego umiejscowione w okolicach łojotokowych, m.in. na twarzy, plecach, ramionach, górnej części klatki piersiowej. Na tę jednostkę chorobową cierpi ponad 80% populacji, głównie są to osoby młode. W zwalczaniu trądziku młodzieńczego zaleca się właściwą higienę skóry, stosowanie miejscowych środków antyseptycznych, dobrze zróżnicowaną dietę. Gdy takie postępowanie nie przynosi efektu, wskazane

jest leczenie miejscowe antybiotykami, retinoidami, preparatami zawierającymi kwas salicylowy, związki cynku, nadtlenek benzoilu czy kwas azelajowy. Kolejnym krokiem terapii przeciwtądzikowej jest stosowanie ogólnoustrojowych antybiotyków, retinoidów, sulfonów oraz hormonalnych dwuskładnikowych środków antykoncepcyjnych. Składowa estrogenowa wywiera hamujący wpływ na produkcję androgenów w jajnikach i nadnerczach oraz powoduje supresję wydzielania gonadotropin. Należy zaznaczyć także bezpośredni wpływ na funkcjonowanie i morfologię sebocytów [8]. Blokowanie receptorów androgenowych na komórkach gruczołów łojowych zmniejsza produkcję łoju i powstawanie zmian zapalnych na skórze. Składnik estrogenowy powoduje także zwiększenie stężenia produkowanej w wątrobie globuliny wiążącej hormony płciowe SHBG (*sex hormone binding globulin*), która zmniejsza ilość wolnych, czynnych androgenów w surowicy [18, 19, 23]. Rola gestagenów w terapii skóry trądzikowej jest niejednoznaczna. Naturalny progesteron nie nasila produkcji łoju, jednak jego syntetyczne odpowiedniki poprzez powinowactwo do różnych receptorów mogą pobudzać wydzielanie sebum. Dlatego istotne jest, aby w terapii hormonalnej trądziku młodzieńczego wybierać dwuskładnikową tabletkę antykoncepcyjną z progestagenem o aktywności antyandrogenowej, czyli tzw. progestagen 4 generacji. Obecnie najczęściej stosowanym lekiem jest preparat zawierający etynyloestradiol i octan cyproteronu. Składowa progesteronowa hamuje kompetywnie silnie działające androgeny, tj. testosteron i dihydrotestosteron (DHEA, dehydroepiandrosterone) [20]. Octan cyproteronu blokuje także przekształcanie w androstendion – główny prekursor dihydrotestosteronu u kobiet. Nie zaleca się w terapii trądziku stosowania jednoskładnikowych tabletek antykoncepcyjnych, zawierających jedynie syntetyczny progesteron, ponieważ takie postępowanie może doprowadzić do nasilenia objawów skórnych. Odpowiedź na zastosowane leczenie rozwija się w różnych odstępach czasu, jednak aby zamierzony efekt poprawy stanu skóry był widoczny, terapia powinna trwać od 3 do 6 miesięcy.

Hirsutyzm

Hirsutyzm to nadmierne owłosienie typu męskiego w obszarach androgenowrażliwych u płci żeńskiej. Ten problem dotyczy 5-10% kobiet w wieku reprodukcyjnym i jest klasyfikowany według skali Ferrimana-Gallweya [17, 18]. Hirsutyzm jest objawem różnych jednostek chorobowych, m.in. chorób jajników, nadnerczy, przysadki, podwzgórza, ale także może być efektem stosowania rozmaitych leków. Za jego patogenezę odpowiada nadmierne wytwarzanie androgenów, które zwiększają grubość, długość i pigmentację włosa. Hormony te wydłużają fazę anagenu włosów zlokalizowanych na skórze ciała, natomiast skracają ją na skórze głowy. Interakcja androgenów z receptorami zlokalizowanymi w mieszkach włosowych powoduje uwolnienie czynników wzrostu pobudzających rozrost włosów. Doustne środki antykoncepcyjne mają zastosowanie w terapii hirsutyizmu [8, 18]. Zarówno estrogeny, jak i progesteron wpływają supresyjnie na hiperandrogenizm, co w efekcie zatrzymuje progresję hirsutyizmu

oraz zmniejsza o połowę potrzebę depilacji. Mechanizm zmniejszenia poziomu androgenów jest podobny jak w przypadku trądziku pospolitego. Zauważono również korzyści ze stosowania doustnej antykoncepcji w przypadku hirsutyizmu idiopatycznego [8]. Należy podkreślić, że hirsutyizm nierzadko powoduje u kobiet depresję, obniżenie samooceny, problemy społeczne i inne zaburzenia psychologiczne obniżające jakość życia [17, 18], dlatego istotne, aby nie lekceważyć tego schorzenia i skutecznie je leczyć.

Łysienie androgenowe

Łysienie androgenowe kobiet jest częstym problemem i dotyczy aż 60% kobiet do 60. roku życia. Pierwsze objawy najczęściej występują po 30 r.ż. i obejmują owłosioną skórę głowy okolicy czołowej i strzałkowej. Łysienie androgenowe kobiet spowodowane jest uwarunkowaniami genetycznymi, prowadzącymi do nadwrażliwości mieszków włosowych na dihydrotestosteron, oraz zaburzeniami równowagi hormonalnej. Utrata włosów jest wynikiem zależnej od androgenów skróconej fazy anagenu i przemiany mieszków włosowych w kierunku drobniejszych, z mniejszą ilością barwnika i końcowo z większą tendencją do wypadania ze skóry głowy [8, 17]. Miniaturyzacja mieszków włosowych u kobiet przebiega wolniej i w odmienny sposób niż u mężczyzn. Terapia łysienia androgenowego polega na miejscowym stosowaniu minoksydylu, który poprzez rozszerzenie naczyń krwionośnych i poprawę ukrwienia mieszków włosowych przyczynia się do zwiększenia gęstości włosów. Jednak po przerwaniu leczenia dochodzi do utraty nowych włosów, dodatkowo działaniem ubocznym u niektórych kobiet jest hipertrychoza twarzy. Lekami ogólnoustrojowymi regulującymi stężenie androgenów są właśnie doustne środki antykoncepcyjne. W farmakoterapii łysienia androgenowego u kobiet są stosowane preparaty, zawierające estrogeny oraz octan cyproteronu. Kombinacja tych dwóch składników również stosowana jest w leczeniu hirsutyizmu i trądziku pospolitego. Mechanizm działania doustnej antykoncepcji jest podobny jak w dwóch opisanych wyżej jednostkach chorobowych.

Zespół SAHA

Zespół SAHA (*seborrhoea-acne-hirsutism androgenetic alopecia syndrome*) to dermatoza, spowodowana hiperandrogenizacją, występująca najczęściej u kobiet w średnim wieku. Do zespołu zalicza się łojotok, trądzik, hirsutyizm oraz łysienie androgenowe [21]. Wyróżnia się postać idiopatyczną, jajnikową, nadnerczową oraz związaną z hiperprolaktynemią. Zespół ten może wynikać ze zwiększonego stężenia androgenów w surowicy lub nadmiernej odpowiedzi na prawidłowy poziom tych hormonów. Doustna antykoncepcja może być stosowana także w przypadku zespołu SAHA. Z tym schorzeniem niekiedy związane są takie choroby, jak zespół policystycznych jajników, otyłość czy niepłodność.

Doustne środki antykoncepcyjne znalazły również zastosowanie w terapii autoimmunologicznego progesteronowego zapalenia skóry. Fournier JB. prezentuje przypadek 20-letniej kobiety, u której przez 6 lat cyklicznie pojawiały się na tułowie wykwity w postaci rumieniowych grudek i płytek. Zmiany

występowały 5 dni przed krwawieniem miesięcznym i zniknęły 1, 2 dni po (czyli obejmowały fazę lutealną cyklu miesięcznego) [22]. Były bezbolesne, wielkości do 4 cm i nie towarzyszyły im żadne dolegliwości układowe. Wynik biopsji zmian skórnych oraz testu z śródskórnym podaniem progesteronu wskazały na autoimmunologiczne progesteronowe zapalenie skóry. Pacjentka rozpoczęła terapię doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, zawierającymi lewonorgestrel i etynyloestradiol, która po 3 cyklach spowodowała brak pojawiania się zmian rumieniowych. Progesteronowe zapalenie skóry może się także manifestować jako wyprysk, pokrzywka, wykwity rumieniowopodobne, pęcherzowe, obrzęk naczynioruchowy oraz zmiany w jamie ustnej. Cechą charakterystyczną jest cykliczność objawów skórnych, które pojawiają się 3-10 dni przed krwawieniem miesięcznym i ustępują około drugiego dnia cyklu, jako reakcja autoimmunologiczna na endogeny progesteron.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Kobiety, stosujące doustne środki antykoncepcyjne, często mają obawy przed ich zażywaniem z powodu licznych opisywanych działań ubocznych. Efekt niepożądany tych preparatów dotyczy wielu układów i narządów (tabela 2). Przed rozpoczęciem stosowania antykoncepcji hormonalnej istotne jest zebranie od pacjentki dokładnego wywiadu rodzinnego i wykonanie badań wykluczających wysokie ryzyko, szczególnie groźnych działań niepożądanych. Zalecane jest regularne badanie ginekologiczne, cytologiczne szyjki macicy, piersi oraz pomiar ciśnienia tętniczego krwi. W wybranych sytuacjach ocenę należy poszerzyć o sprawdzenie parametrów układu krzepnięcia, czynności wątroby i profilu lipidowego. Stosując doustne środki antykoncepcyjne, kobieta powinna zgłaszać się na wizyty kontrolne co 6 miesięcy.

Czerniak

Czerniak jest to złośliwy nowotwór, najczęściej występujący w skórze i rozwijający się z komórek barwnikowych. Podstawowym czynnikiem etiologicznym determinującym powstanie tego nowotworu jest ekspozycja na promieniowanie słoneczne. Wpływ doustnej antykoncepcji na rozwój czerniaka nie został do tej pory dokładnie poznany. Preparaty, zawierające estrogeny i gestageny, powodują wzrost liczby melanocytów i zawartej w nich melaniny oraz przyczyniają się do hiperpigmentacji [24]. Zauważono także stromy przebieg krzywej, obrazującej wzrost zapadalności na czerniaka wśród kobiet do 50. roku życia oraz spowolnienie tej tendencji od okresu okołomenopauzalnego, co może wskazywać na rolę estrogenów w rozwoju tego nowotworu. Doniesienia z badań, dotyczących zwiększonego ryzyka rozwoju czerniaka u osób stosujących doustne środki antykoncepcyjne, różniły się na przestrzeni kilku dziesięcioleci. Prace naukowe z lat 90. ubiegłego stulecia potwierdzają tę hipotezę. Jednym z przykładowych wyników z tamtych czasów jest zwiększenie o 50% ryzyka czerniaka po 10 latach od 5-letniego i dłuższego stosowania doustnej antykoncepcji [25]. Jednak w literaturze z tamtego okresu można znaleźć także badania,

Tabela 2 *Działania niepożądane doustnych środków antykoncepcyjnych.*

Układ pokarmowy	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nudności, wymioty ▪ ból brzucha ▪ kamica pęcherzyka żółciowego ▪ żółtaczka cholestatyczna ▪ przyrost masy ciała
Układ sercowo-naczyniowy	<ul style="list-style-type: none"> ▪ żylna choroba zakrzepowo-zatorowa ▪ zawał mięśnia sercowego ▪ nadciśnienie tętnicze
Układ nerwowy	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ból głowy ▪ zawroty głowy ▪ zmęczenie ▪ depresja ▪ udar mózgu ▪ zaburzenia psychiczne ▪ zmiany nastroju ▪ zespół cieśni nadgarstka
Układ moczowo-płciowy	<ul style="list-style-type: none"> ▪ suchość pochwy ▪ infekcje pochwy ▪ zaburzenie popędu płciowego ▪ bolesność gruczołów sutkowych
Skóra i przydatki	<ul style="list-style-type: none"> ▪ retencja płynów, obrzęki ▪ hiperpigmentacja ▪ porfiria skórna późna ▪ rumień guzowaty ▪ zwiększone ryzyko nowotworów skóry
Nowotwory	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rak gruczołów sutkowych ▪ rak szyjki macicy

Źródło: *Opracowanie własne na podstawie [3, 4, 7, 9, 15, 17, 18, 23, 30, 41-43]*

opisujące brak powiązań zażywania doustnych środków hormonalnych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia czerniaka [26]. Feskanich i wsp. w publikacji [24] przedstawiają przypuszczenia: stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych nie zwiększa ryzyka czerniaka, ale sprzyja występowaniu tego nowotworu u osób z innymi czynnikami predysponującymi, tj. nadmierna ekspozycja i wrażliwość skóry na promieniowanie słoneczne, duża ilość znamion barwnikowych, zachorowania na czerniaka w rodzinie, przebyte oparzenia słoneczne. W nowszym badaniu z 2002 r., w publikacji Karagasa i wsp. [27], nie znajdujemy zależności między przyjmowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych a zwiększonym ryzykiem czerniaka. Powodem zmian dotyczących rozwoju nowotworu na przestrzeni kilku dziesięcioleci może być zmniejszenie dawki hormonów w tych preparatach.

Rak podstawnokomórkowy

Rak podstawnokomórkowy BCC (*Basal cell carcinoma*) to najczęstszy nowotwór skóry o największej zachorowalności w Australii. Umieszcawia się w miejscach najbardziej ekspozowanych na promienie słoneczne, m.in. skórze powiek, nosa, czoła czy policzków. Nowotwór ten cechuje się miejscową złośliwością i na ogół nie daje przerzutów. Drugi pod względem częstości występowania nowotwór skóry to rak kolczystokomórkowy SCC (*Squamous cell carcinoma*). Charakteryzuje się on większą złośliwością niż rak podstawnokomórkowy i przerzutuje najczęściej drogą naczyń chłonnych. Oba te nowotwory zazwyczaj występują u mężczyzn, jednak zwraca uwagę obserwowany ostatnio stały wzrost ryzyka wystąpienia raków skóry wśród kobiet [28]. Za przyczynę tego zjawiska uważa się coraz częściej rozpowszechnione w populacji żeńskiej stosowanie preparatów hormonów płciowych [29]. Egzogenne estrogeny, głównie stosowane jako doustne środki antykoncepcyjne, stanowią czynnik

światłoczułujący, powodujący zmniejszenie minimalnej dawki promieniowania UV niezbędnej do wywołania zacerwienia skóry. Stosowanie ich zwiększa ryzyko fototoksyczności i potencjalnie fotokarcynogenezy [30]. Pobudzenie receptora estrogenowego na powierzchni keratynocytów indukuje proliferację i może zmniejszać zdolność naprawy cząsteczek kwasu deoksyrybonukleinowego DNA, poprzez ingerencje w genie NER (*nucleotide excision repair*), odpowiedzialnego za usuwanie UV-zależnych dimerów pirymidynowych [28]. Polimorfizm NER zawierający gen XPD (*Xeroderma pigmentosum group D*) może przyczyniać się do zwiększenia ryzyka rozwoju raków skóry. Estrogeny hamują gen supresorowy p53, będący jednym z podstawowych „strażników” w patogenezie SCC [31]. Kuklinski LF i wsp. [29] prezentują badanie przedstawiające zależność między stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej a nowymi zachorowaniami na SCC oraz występowaniem agresywnej histologicznie postaci BCC. W literaturze widnieją także badania obalające tę hipotezę [32].

Żółtaczka

Prace naukowe z lat 70. ubiegłego stulecia [33, 34] prezentują przypadki pacjentek stosujących doustne środki antykoncepcyjne, u których zaobserwowano wystąpienie żółtaczki z towarzyszącym uczuciem świądu. W badaniach laboratoryjnych podniesiony poziom bilirubiny sprzężonej, fosfatazy zasadowej, transaminaz oraz obraz zniszczenia hepatocytów i cechy wewnątrzwątrobowej cholestazy w biopsji wątroby wskazują na żółtaczkę typu cholestatycznego. W literaturze nie znaleziono podobnych doniesień, co świadczy o zmniejszeniu działań niepożądanych doustnych środków antykoncepcyjnych w zakresie hepatotoksyczności. Należy jednak wspomnieć, że opisy działań niepożądanych zawarte w charakterystyce produktu leczniczego zawierają informacje, dotyczące możliwości wystąpienia i nasilenia już istniejącej żółtaczki oraz świądu związanego z zastożem żółci. Dodatkowo każde zaburzenie funkcji wątroby podczas stosowania hormonalnej antykoncepcji wymaga przerwania stosowania preparatu i pilnej konsultacji z lekarzem.

Porfiria

Najczęstsza odmiana porfirii – porfiria skórna późna występuje jako postać genetyczna zazwyczaj dziedziczona autosomalnie dominująco oraz jako postać nabyta. Przyczyną uszkodzenia wątroby mogą być różne czynniki, wśród których wymienia się alkohol, doustne środki antykoncepcyjne, barbiturany, sulfonamidy. Związek z występowaniem porfirii może mieć także zakażenie wirusem HBV (*hepatitis B virus*), HCV (*hepatitis C virus*) i HIV (*human immunodeficiency virus*). Istotą choroby jest zaburzenie działania enzymu biorącego udział w syntezie hemu – dekarboksylazy uroporfirynogenu w hepatocytach. Defekt enzymatyczny powoduje gromadzenie się porfiryn w skórze oraz wydalanie ich z moczem. Charakterystyczne objawy skórne powstają w wyniku spowodowanego oddziaływaniem promieniowania UV rozpadu porfiryn. Choroba manifestuje

się wystąpieniem nadżerek, niezapalnych pęcherzy z obecnym krwawieniem, przebarwieniami, odbarwieniami, bliznowaceniem w miejscach odsłoniętych, eksponowanych na promienie UV oraz narażonych na urazy mechaniczne. Może także pojawić się nadmierne owłosienie twarzy, zmiany twardzinopodobne oraz objawy ogólne w postaci bólu stawów, brzucha, zawrotów głowy czy szumów usznych. Leczenie porfirii skórnej późnej polega na stosowaniu środków przeciwmalarycznych oraz upustów krwi. Terapia estrogenowa może być przyczyną wystąpienia nawet 40% przypadków porfirii nabytej wśród kobiet [35]. W literaturze z ubiegłego stulecia można znaleźć wiele prac naukowych opisujących przypadki kobiet z klasycznym obrazem klinicznym porfirii skórnej późnej spowodowanej stosowaniem doustnej antykoncepcji [36, 37]. Obecność nieregularnych przebarwień i pęcherzy w miejscach narażonych na urazy mechaniczne oraz hipertrychoza to najczęstsze manifestacje tej choroby przedstawiane w publikacjach. W badaniach laboratoryjnych podwyższone stężenie uroporfiryny I w moczu oraz wykładniki uszkodzenia wątroby przemawiają za rozpoznaniem tej jednostki chorobowej. W literaturze zawartych jest coraz mniej aktualnych opisów przypadków porfirii skórnej późnej spowodowanej preparatami hormonalnymi.

Rumień guzowaty

Kolejne działanie niepożądane doustnej antykoncepcji to rumień guzowaty. Wykwity skórne najczęściej występują u kobiet w 2. do 4. dekady życia. Zlokalizowane na przedniej powierzchni podudzi bolesne, niewrzodziejące, żywoczerwone guzy cechują się wieloczynnikową patogenezą. Wśród przyczyn wymienia się zakażenia bakteryjne, wirusowe, choroby układowe, np. nieswoiste zapalenia jelit, sarkoidozę, gruźlicę, nowotwory, przyjmowane leki, w tym doustne środki antykoncepcyjne, oraz postać idiopatyczną. Leczenie rumienia guzowatego zależy od czynników go wywołujących, w przypadku zmian polekowych konieczne jest odstawienie środka podejrzanego o spowodowanie dermatozy. W patogenie tej jednostki chorobowej biorą udział żeńskie hormony płciowe. Występowanie rumienia guzowatego 6 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn oraz pojawianie się charakterystycznych zmian guzowatych u 4,6% ciężarnych potwierdza to stwierdzenie [38]. Wpływ doustnej antykoncepcji na rozwój rumienia guzowatego był znany od dekad, jednak liczba przypadków pacjentek z tą dolegliwością zmniejsza się. Przyczyną tego zjawiska jest redukcja dawki hormonów do poziomu fizjologicznego lub mniejszego [39]. Według podziału zawartego w charakterystyce produktu leczniczego, dotyczącego częstości występowania działań niepożądanych po tabletkach dwuskładnikowych antykoncepcyjnych rumień guzowaty należy do rzadko występujących ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ przypadków). Istotne, aby pamiętać o wpływie środków hormonalnych na postawienie tej dermatozy, mimo że nie jest on powszechnie zgłaszaną dolegliwością.

Melasma

Jak już wspomniano, receptory estrogenowe znajdują się także na powierzchni melanocytów. Ich pobudzenie powoduje wzrost proliferacji komórek barwnikowych i zwiększenie produkcji melanin. Nielecniczne stosowanie hormonów płciowych, np. jako doustnych środków antykoncepcyjnych, często, bo aż u 20-30% kobiet powoduje wystąpienie przebarwień w postaci melasmy [9, 40]. Inne czynniki, powodujące ostudę, to: ciąża, zaburzenia miesiączkowania, choroby wątroby, zaburzenia endokrynologiczne, niektóre leki i ekspozycja na promieniowanie słoneczne. Przebarwione, symetryczne plamy najczęściej są umiejscowione na twarzy i mogą ustąpić po odstawieniu wywołujących je czynników. Melasma stanowi jedynie defekt kosmetyczny, jednak zaleca się leczenie tej jednostki chorobowej wtedy, gdy obniża jakość życia pacjentów.

Do zmian skórnych, wywołanych doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, zaliczamy także naczyńniaka gwiaździstego oraz ziarniniaka naczyńniowego. Znamiona te związane są z nowotworzeniem naczyń włosowatych.

Rogowacenie ciemne

Rogowacenie ciemne (*Acanthosis nigricans*) to kolejna dermatoza, mogąca wystąpić po stosowaniu doustnych tabletek antykoncepcyjnych. Przebarwienia oraz nadmierne rogowacenie skóry, lokalizują się w tym przypadku głównie pod pachą, w pachwinie i na karku.

Choroby autoimmunologiczne

Choroby autoimmunologiczne występują u około 3-8% światowej populacji, a zdecydowaną większość chorych stanowią kobiety (78-85%) [44]. Może być to związane z tym, że odpowiedź humoralna u płci żeńskiej zależy od przewagi limfocytów Th2, powodujących nasiloną produkcję przeciwciał. U mężczyzn natomiast stwierdza się preferencję do komórek NK i przewagę odpowiedzi komórkowej, zależnej od limfocytów Th1 [45]. Większa zapadalność kobiet na te jednostki chorobowe występuje w okresie prokreacyjnym, co przemawia za estrogenami jako potencjalną przyczyną chorób autoimmunologicznych. Hormony te działają poprzez receptory obecne w komórkach układu odpornościowego. Wyższy poziom przeciwciał klasy IgG i IgM u płci żeńskiej w porównaniu z płcią męską jest obserwowany po rozpoczęciu dojrzewania płciowego i zanika po menopauzie. Ponadto androgeny obecne u mężczyzn w stężeniach wyższych niż u kobiet, wykazują działanie immunosupresyjne. Wahania poziomów hormonów podczas miesiączki, ciąży, połogu czy w czasie stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych, mogą wpływać na przebieg i nasilenie objawów chorób z autoagresji. Możliwość bezpiecznego stosowania hormonalnej antykoncepcji, na przykładzie toczenia rumieniowatego układowego, zależy od obecności przeciwciał antyfosfolipidowych oraz dawki substancji w preparacie [46]. W przypadku potwierdzenia obecności tych przeciwciał lub gdy ich status jest nieznan, zwiększa się ryzyko wystąpienia zakrzepicy u pacjentek, natomiast stosowanie wysokich dawek estrogenów zwiększa nasilenie objawów toczenia.

ZAKOŃCZENIE

Doustne środki antykoncepcyjne, oprócz swojego podstawowego przeznaczenia w regulacji płodności, stosowane są także jako terapia hormonalna wielu innych jednostek chorobowych. W schorzeniach dermatologicznych, takich jak trądzik pospolity, hirsutyzm czy łysienie androgenowe kobiet, również korzystne jest zastosowanie dwuskładnikowych tabletek antykoncepcyjnych. Składowa estrogenowa i progesteronowa poprzez swoje receptory występujące w wielu komórkach skóry i jej przydatków, biorą udział w przemianach zachodzących we wszystkich warstwach skóry, poprawiając jej kondycję. Zawarte w preparatach egzogenne hormony mogą wpływać na produkcję i wydzielanie hormonów endogennych, zaburzając równowagę wewnątrzwydzielniczą ustroju. Dlatego też istotne są badania poziomu hormonów przed włączeniem terapii oraz regularne kontrole podczas ich stosowania. Zażywanie doustnych środków antykoncepcyjnych, tak jak wszystkich leków, wiąże się z występowaniem skutków ubocznych. W literaturze na przestrzeni kilku dekad opisywanych jest coraz mniej przypadków występowania ciężkich działań niepożądanych. Ta tendencja może wynikać z udoskonalania preparatów oraz zmniejszania dawki zawartych w nich hormonów. Należy jednak wspomnieć o udziale doustnych środków antykoncepcyjnych w patogenezie czerniaka, raka podstawonokomórkowego i kolczystokomórkowego skóry, uszkodzeń wątroby oraz dermatoz polekowych. Ważne jest, aby przed włączeniem preparatów hormonalnych wykonać badania, mające na celu wskazanie grupy wysokiego ryzyka kobiet narażonych na ciężkie działania niepożądane, u których stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych jest przeciwwskazane.

LITERATURA

- Moschos M, Nitoda E. The impact of combined oral contraceptives on ocular tissues: a review of ocular effects. *Int J Ophthalmol* 2017, vol. 10(10): 1604-1610.
- Logsdon S, Richards J, Omar HA. Long-term evaluation of the use of the transdermal contraceptive patch in adolescents. *The Scientific World JOURNAL* 2004, vol. 4: 512-516.
- Nelson AL, Cohen S, Galitsky A, Hathaway M, Kappus D, Kerolous M, Patel K, Dominguez L. Women's perceptions and treatment patterns related to contraception: results of a survey of US women. *Contraception* 2017: 1-17.
- Yangsi TT, Florent FY, Ngole ME, Nelson F. Modern Contraceptive Choice Among Patients Seen at the "Cameron National Planning Association for Family Welfare" Clinic Yaoundé. *Clin Med Insights Reprod Health* 2017, vol. 11:1-6.
- Hernandez-Juarez J, Garcia-Latorre EA, Moreno-Hernandez M, Moran-Perez JF, Rodriguez-Escobedo MA, Cogque-Hernandez G, Julián-Nacer R, Hernandez-Giron X, Palafox-Gomez R, Isordia-Salas I, Majluf-Cruz A. Metabolic effects of the contraceptive skin patch and subdermal contraceptive implant in Mexican women: A prospective study. *Reprod Health* 2014, vol. 11(33): 1-11.
- Sneddon IB. The clinical aspects of drugs and disease of the skin. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)* 1975, vol. 9: 54-57.
- Gorenoi V, Schönemark MP, Hagen A. Benefits and risks of hormonal contraception for women. *GMS Health Technol Assess* 2007, vol. 3: 1-10.
- Zouboulis CC, Chen WC, Thornton MJ, Qin K, Rosenfield R. Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res* 2007, vol. 39(2): 85-95.
- Pietrzak B, Właziak E, Zwierzyńska E. Estrogeny stosowane długotrwale: korzyści czy ryzyko. *Postepy Hig Med Dosw* 2015, vol. 69: 285-293.
- Thornton JM. Estrogens and aging skin. *Dermatoendocrinol* 2013, vol. 5(2): 264-270.
- Campbell L, Emmerson E, Davies F. Estrogen promotes cutaneous wound healing via estrogen receptor beta independent of its antiinflammatory activities. *J Exp Med* 2010, vol. 207(9): 1825-1833.
- Sgonc R, Gruber J. Age-related aspects of cutaneous wound healing: a mini-review. *Gerontology* 2013, vol. 59(2): 159-164.
- Gilliver SC, Emmerson E, Bernhagen J, Hardman MJ. MIF: a key player in cutaneous biology and wound healing. *Exp Dermatol* 2011, vol. 20(1): 1-6.
- Drag J, Goździalska A, Jaśkiewicz J. Udział hormonów płciowych w patofizjologii cellulitu. 2013: 41-49.

- Lo SS, Fan SY. Acceptability of the combined oral contraceptive pill among Hong Kong women. *Hong Kong Med J* 2016, vol. 22(3): 231-236.
- Fleischmann C, Cohen L, Adams E, Hartal M. Adherence to acne treatment guidelines in the military environment – a descriptive, serial cross-sectional study. *Mil Med Res* 2015, vol. 2: 37.
- Guerra-Tapia A, Sancho Pérez B. Ethinylestradiol/Chlormadinone acetate: dermatological benefits. *Am J Clin Dermatol* 2011, vol. 12(1): 3-11.
- van Zuurten EJ, Fedorowicz Z, Carter B, Pandis N. Interventions for hirsutism (excluding laser and photoepilation therapy alone). *Cochrane Database Syst Rev* 2015, vol. 4: 7-13.
- Upton GV, Corbin A. The relevance of the pharmacologic properties of a progestational agent to its clinical effects as a combination oral contraceptive. *Yale J Biol Med* 1989, vol. 62(5): 445-457.
- Poreba R, Dębski R, Kotarski J, Paszkowski T, Pertyński T, Stachowiak G. Kompleksowa terapia hormonalna u kobiet z trądzikiem. *Rekomendacje* 2011: 237-240.
- Orfanos CE, Adler YD, Zouboulis CC. The SAHA syndrome. *Horm Res* 2000, vol. 54(5-6): 251-258.
- Fournier JB. Resolution of autoimmune progesterone dermatitis after treatment with oral contraceptives. *JAAD Case Rep* 2015, vol. 1(5): 319-320.
- Endly DC, Miller RA. Oily Skin: A review of Treatment Options. *J Clin Aesthet Dermatol* 2017, vol. 10(8): 49-55.
- Feskanich D, Hunter DJ, Willett WC, Spiegelman D, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA. Oral contraceptive use and risk of melanoma in premenopausal women. *Br J Cancer* 1999, vol. 81(5): 918-923.
- Beral V, Evans S, Shaw H, Milton G. Oral contraceptive use and malignant melanoma in Australia. *Br J Cancer* 1984, vol. 50(5): 681-685.
- Gallagher RP, Elwood JM, Hill GB, Coldman AJ, Threlfall WJ, Spinelli JJ. Reproductive factors, oral contraceptives and risk of malignant melanoma: Western Canada Melanoma Study. *Br J Cancer* 1985, vol. 52(6): 901-907.
- Karagas MR, Stukel TA, Dykes J, Miglionico J, Greene MA, Carey M, Armstrong B, Elwood JM, Gallagher RP, Green A, Holly EA, Kirkpatrick CS, Mack T, Østerlind A, Rosso S, Swerdlow AJ. A pooled analysis of 10 case-control studies of melanoma and oral contraceptive use. *Br J Cancer* 2002, vol. 86(7): 1085-1092.
- Applebaum KM, Nelson HH, Zens MS, Stukel TA, Spencer SK, Karagas MR. Oral Contraceptives: A Risk Factor for Squamous Cell Carcinoma?. *J Invest Dermatol* 2009, vol. 129(12): 2760-2765.
- Kuklinski LF, Zens MS, Perry AE, Gossai A, Nelson HH, Karagas MR. Sex hormones and the risk of keratinocyte cancers among women in the United States: A population-based case-control study. *Int J Cancer* 2016, vol. 139(2): 300-309.
- Cahoon EK, Kitahara CM, Ntowe E, Bowen EM, Doody MM, Alexander BH, Lee T, Little MP, Linet MS, Freedman DM. Female Estrogen-Related Factors and Incidence of Basal Cell Carcinoma in a Nationwide US Cohort. *J Clin Oncol* 2015, vol. 33(34): 4058-4065.
- Asgari MM, Efid JT, Warton EM, Friedman GD. Potential Risk Factors for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma include Oral Contraceptives: Results of a Nested Case-Control Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2010, vol. 7(2): 427-442.
- Vessey MP, Painter R, Powell J. Skin disorders in relation to oral contraception and other factors, including age, social class, smoking and body mass index. Findings in a large cohort study. *Br J Dermatol* 2000, vol. 143(4): 815-820.
- Card IR, Sneddon IB, Talbot CH. Oral Contraceptives and Jaundice. *Br Med J* 1966, vol. 1(5489): 739-740.
- Cullberg G, Lundström R, Stenram U. Jaundice During Treatment with an Oral Contraceptive Lyndiol. *Br Med J* 1965, vol. 1(5436): 695-697.
- Mehrholz DM, Flis P, Petranjuk A, Sokolowska-Wojdyło M, Nowicki R, Barańska-Rybak W. Porphyria cutanea tarda – a case report of severe course of disease in a female with alcohol addiction. *Forum Derm* 2016, vol. 2(2): 90-94.
- Haberman HF, Rosenberg F, Menon IA. Porphyria cutanea tarda: comparison of cases precipitated by alcohol and estrogens. *Can Med Assoc J* 1975, vol. 113(7): 653-655.
- Byrne JP, Boss JM, Dawber RP. Contraceptive pill-induced porphyria cutanea tarda presenting with onycholysis of the finger nails. *Postgrad Med J* 1976, vol. 52(610): 535-538.
- Schwartz RA, Nervi SJ. Erythema Nodosum: A Sign of Systemic Disease. *Am Fam Physician* 2007, vol. 75(5): 695-700.
- Min MS, Fischer R, Fournier JB. Unilateral Erythema Nodosum following Norethindrone Acetate, Ethinyl Estradiol, and Ferrous Fumarate Combination Therapy. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology* 2016: 1-3.
- D'Elia MPB, Brandão MC, de Andrade Ramos BR, da Silva MG, Miot LDB, dos Santos SEB, Miot HA. African ancestry is associated with facial melasma in women: a cross-sectional study. *BMC Med Genet* 2017, vol. 18(17): 1-7.
- Chebte JJ, McMahon SA, Greenspan JA, Mosha IH, Callaghan-Koru JA, Killewo J, Baqui AH, Winch PJ. "Every method seems to have its problems" – Perspectives on side effects of hormonal contraceptives in Morogoro Region, Tanzania. *BMC Womens Health* 2015, vol. 15(97): 1-12.
- Samson M, Porter N, Orekoya O, Hebert JR, Adams SA, Bennetti CL, Steck SE. Progestin and Breast Cancer Risk: A Systematic Review. *Breast Cancer Res Treat* 2016, vol. 155(1): 3-12.
- Riccò M, Cattani S, Signorelli C. Personal risk factors for carpal tunnel syndrome in female visual display unit workers. *Int J Occup Med Environ Health* 2016, vol. 29(6): 927-936.
- Szczekielowska D, Hebzda A, Wojtuś S. Choroby autoimmunizacyjne w praktyce lekarskiej. *Pediatr Med Rodz* 2011, vol. 7(3): 218-222.
- Kucharska AM. Płeć i autoimmunizacyjne choroby tarczycy. *Endokrynol. Ped* 2014, vol. 2(47): 57-64.
- Matyszkiewicz A, Jach R, Rajtar-Ciosek A, Basta T. Antykoncepcja hormonalna w wybranych chorobach autoimmunologicznych. *Przegląd Lekarski* 2016, vol. 73(4): 238-240.