

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

DRAGANA S. BOJOVIĆ JOVIĆ

**PSIHOLOŠKI PROBLEMI ŽENA KOJE SE LEČE
ZBOG INFERTILITETA I NJIHOVE KORELACIJE SA
ISHODOM VANTELESNE OPLODNJE**

Doktorska disertacija

Beograd, 2016.

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

DRAGANA S. BOJOVIĆ JOVIĆ

**PSYCHOLOGICAL PROBLEMS OF WOMEN
DURING INFERTILITY TREATMENT AND THEIR
CORRELATION WITH THE OUTCOMES OF IN
VITRO FERTILIZATION**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2016.

MENTOR:

Dr Aleksandar Damjanović, profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

KOMENTOR:

Dr Eliana Garalejić, profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

ČLANOVI KOMISIJE:

Dr Snežana Rakić, profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Dr Mladenko Vasiljević, profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Dr Ratomir Ganović, profesor u penziji, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Zahvaljujem se

Aleksandru Damjanoviću, mom uvaženom mentoru, profesoru Medicinskog fakulteta u Beogradu, neuropsihijatar u Klinici za psihijatriju Kliničkog centra Srbije, koji mi je ukazao na mogućnost primene psiholoških instrumenata u ispitivanju psiholoških faktora infertilnih žena.

Eliani Garalejić, uvaženom profesoru i načelniku Odeljenja za arteficijalne reproduktivne tehnike, ginekološko akušerske klinike „Narodni Front“, koja mi je omogućila da ostvarim klinička stremljena mog naučno istraživačkog rada.

Vesni Kesić, uvaženom profesoru Medicinskog Fakulteta u Beogradu, ginekolog onkolog u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije, koja je postavila realne smernice doktorskoj disertaciji i ukazala na aktuelnost predložene teme.

Biljani Arsić, uvaženoj kolegini na dugogodišnjoj stručnoj i ljudskoj podršci.

Milanu Peroviću, uvaženom kolegi na konstruktivnoj saradnji.

Kolegama embriolozima HVALA: dr Miliji Veljković, dr Biljani Macanović, Dini Danilović, Veselinu Draganiću, Emiliji Jakovljević, Katarini Petaković

Hvala Suzani Mijailović i Tanji Manojlović uvaženim višim medicinskim sestrama i timu sestara Odeljenja za arteficijalne reproduktivne tehnike, ginekološko akušerske klinike „Narodni Front“.

Informatičkoj službi GAK Narodni front.

Ispitanicama na iskrenosti

Ministarstvu zdravlja Republike Srbije

Gradu Beogradu

Prijateljima i porodici.

Rad posvećujem Petru Bojoviću, osnivaču galerije Pierre Monmartr u Beogradu, uvaženom galeristi, humanisti, mom suprugu.

PSIHOLOŠKI PROBLEMI ŽENA KOJE SE LEČE ZBOG INFERTILITETA I NJIHOVE KORELACIJE SA ISHODOM VANTELESNE OPLODNJE

Dragana Bojović Jović

REZIME

Cilj: Ispitati psihološke probleme infertilnih žena podvrgnutih vantelesnoj oplodnji (VTO) i analizirati dvosmernost psihološko-ovarijalnih odnosno psihološko-uterusnih odnosa.

Metode: Prospektivna kohortna studija obuhvatila je 120 infertilnih žena od kojih je 29 žena imalo PCOS, 38 neobjašnjen infertilitet (UI), 38 endometriozu, 15 tubarni faktor (TFI). Psihopatološke faktore pratili smo skalom BPRS-19, anksioznost skalom HAMA-14, a distress skalom DASS-21. Merenja smo izveli na početku i kraju ovarijalne stimulacije (COH), preoperativno (OPU), pre embriotransfera (ET) i prilikom serumskog testiranja beta-hCG (ST).

Rezultati: VTO je udružen sa promenama psihološkog stanja žene. Anksiozno-depresivni simptomi BPRS-ad rastu u ST fazi: kod UI sa 2.03 ± 1.92 na 2.42 ± 1.70 ($p=0.017$) i TFI sa 2.20 ± 1.42 na 3.50 ± 2.71 ($p=0.004$). Kod endometriozе BPRS-ad pada tokom COH i OPU faze sa 3.00 ± 1.79 na 2.70 ± 1.51 . Tokom VTO kod UI i endometriozе opadaju: agresivnost (BPRS-hs) 0.68 ± 0.89 do 0.36 ± 0.68 ($p=0.000$) odn. 0.66 ± 1.02 do 0.23 ± 0.50 ($p=0.001$), i poremećaj mišljenja (BPRS-td) 0.45 ± 1.01 do 0.11 ± 0.40 ($p=0.011$) odn. 0.47 ± 0.77 do 0.21 ± 0.48 ($p=0.030$). Medju ženama sa PCOS dobijeno je uvećanje u Anksioznosti HAMA-14 sa 4.59 ± 3.65 na 8.73 ± 3.62 ($p<0.0001$). Porast stresa (DASS-s) karakteriše TFI sa 4.13 ± 2.70 na 4.79 ± 4.69 , $p=0.006$. Stres pada u ET fazi kod PCOS (sa 4.21 ± 3.26 na 2.86 ± 3.19 , $p=0.029$), UI sa 4.32 ± 3.68 na 3.08 ± 4.07 , $p=0.019$ i endometriozе sa 5.08 ± 3.32 na 3.21 ± 3.49 , $p=0.011$. Kod UI žena u COH fazi, atretične oocite i embrioni dobrog kvaliteta pozitivno su udruženi sa distressom i povučenošću (BPRS-wr) ($p=0.018$, $p=0.006$). Kod žena sa endometriozom u ET i žena sa TFI u ST fazi postoji pozitivna udruženost između BPRS-ad, BPRS-wr, BPRS-hs i debljine endometriuma ($p=0,002$, $p=0,027$, $p=0.041$). U ET i ST fazi manji distress dobijen je u trudnih u poređenju sa netrudnima ($p=0.049$, $p=0.010$ ponaosob).

Zaključci: Žene sa PCOS u VTO proceduri pokazuju porast depresije, stresa i anksioznosti. Žene sa endometriozom i

UI podležu smanjenju depresije, anksioznosti, poremećaja mišljenja i agresije. Pozitivni odnosi psihopatoloških odn. distress faktora sa atretičnim oocitama i sa embrionima dobrog kvaliteta, navode nas na kritičnost prilikom odabira embriona za transfer u žena sa UI. Pozitivni psihopatološko-endometrijalni odnosi u žena sa TFI i endometriozi daju kritičan pristup embriotransferu u stimulisanim ciklusima.

Ključne reči: in vitro fertilizacija, infertilitet, anksioznost, stres, depresija, agresija, poremećaj mišljenja, PCOS, endometrioza, inflamacija

Naučna oblast: medicina

Uža naučna oblast: fertilitet i sterilitet

UDK BROJ: 618.177/.2-055.2-089.888.11:159.193(043.3)

PSYCHOLOGICAL PROBLEMS OF WOMEN DURING INFERTILITY TREATMENT AND THEIR CORRELATION WITH THE OUTCOMES OF IN VITRO FERTILIZATION

Dragana Bojović Jović

ABSTRACT

Objective: The aim of the study was to evaluate psychological problems in infertile women and to analyze interaction between psychological-ovarian and psychological-uterine relationships. **Methods:** Prospective cohort study analyzed 120 infertile women. Study population encompassed 29 women with PCOS, 38 with unexplained infertility (UI), 38 with endometriosis and 15 with tubal infertility (TFI). BPRS-19 scale was applied to evaluate psychopathological factors, HAMA-14 scale to measure anxiety and DASS-21 scale to analyze distress. The scales were applied in each woman at the beginning and at the end of ovarian stimulation (COH), 30 minutes before operation (OPU), at the day of embryo transfer (ET), and at the day of pregnancy tests (HCG-ST). **Results:** IVF is associated with changes in psychological status of women. Anxious-depressive symptoms evaluated by BPRS-ad increased in the ST. This increase was in UI women from 2.03 ± 1.92 to 2.42 ± 1.70 ($p=0.017$) and in TFI women from 2.20 ± 1.42 to 3.50 ± 2.71 ($p=0.004$). In women with endometriosis BPRS-ad decreased during COH and OPU from 3.00 ± 1.79 to 2.70 ± 1.51 . During IVF treatment we have noticed among women with UI and endometriosis the decrease of Hostility (BPRS-hs), from 0.68 ± 0.89 to 0.36 ± 0.68 ($p=0.000$), and from 0.66 ± 1.02 to 0.23 ± 0.50 ($p=0.001$), and Thinking-Disorder (BPRS-td) from 0.45 ± 1.01 to 0.11 ± 0.40 ($p=0.011$) and from 0.47 ± 0.77 to 0.21 ± 0.48 ($p=0.030$). Among PCOS women the increase in Anxiety HAMA-14 was found from 4.59 ± 3.65 to 8.73 ± 3.62 ($p<0.0001$). Among TFI women the increase in stress (DASS-s) was found from 4.13 ± 0.70 to 4.79 ± 4.69 , $p=0.006$. Conversely, decrease in stress was found in women with PCOS from 4.21 ± 3.26 to 2.86 ± 3.19 , $p=0.029$, with UI from 4.32 ± 3.68 to 3.08 ± 4.07 , $p=0.019$ and with endometriosis from 5.08 ± 3.32 to 3.21 ± 3.49 , $p=0.011$ during ET. In women with UI, during COH, atretic oocytes and Embryo good quality were positively correlated with distress and withdrawal-retardation (BPRS-wr) ($p=0.018$, $p=0.006$). There is a positive

correlation between BPRS-ad, BPRS-wr, BPRS-hs (Hostility/Suspiciousness) and the thickness of the endometrial in the Endometriosis by ET and TFI in the ST ($p=0.002$, $p=0.027$, $p=0.041$). In pregnant women obtained less distress compared with non pregnancy during ET and ST ($p=0.049$, $p=0.010$). **Conclusions:** Women with PCOS show an increase in depression, stress and anxiety during IVF procedure. Women with endometriosis and UI reduce Depression, Anxiety, Thinking disorder and Hostility/Suspiciousness during IVF procedure. Positive interaction between psychopathological/distress factors with atretic oocytes and good-quality embryos make us carefully when selecting embryos in woman with UI. Positive psychopathological-endometrial relationships in women with the TFI and endometriosis, provide a critical approach to embryo transfer in stimulated cycles.

Key words: in vitro fertilization, infertility, depression, stress, anxiety, thinking disorder, hostility/suspiciousness, PCOS, endometriosis, embryo, oocytes, inflammation

Research area: medicine

Special topics: infertility and sterility

UDK No: 618.177/.2-055.2-089.888.11:159.193(043.3)

Sadržaj

1. UVOD.....	1
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	11
3. MATERIJAL I METODE	12
3.1. Ispitanice	12
3.2. Neuropsihijatrijski instrumenti kliničke procene.....	17
3.3. Statistička obrada (analiza) podataka i prikaz rezultata.....	24
4. REZULTATI	26
4.1. Demografske karakteristike	26
4.1.1. Deskriptivna obeležja	26
4.1.2. Numerička obeležja	29
4.2. Konzervativni i operativni tretman tokom vantelesne oplodnje.....	31
4.3. Rezultati ishoda vantelesne oplodnje.....	33
4.4. Rezultati merenja “PPIŽ” instrumentom	35
4.4.1. Merenja psihopatoloških skorova skalom BPRS-19	36
4.4.2. Merenja skora anksioznosti skalom HAMA-14 i podskalom HAMA-6.....	48
4.4.3. Merenje skora distresa skalom DASS-21	54
4.5. Merenje skora skala i podskala “PPIŽ” instrumenta u trudnih, netrudnih i žena sa obustavljenim transferom	64
4.6. “PPIŽ” merenja u Dipherelin i Cetrotid grupi žena.....	72
4.7. “PPIŽ” merenja u Pregnil i Ovitrel grupi žena	75
4.8. Udruženost skorova “PPIŽ” instrumenta i obeležja ishoda procedure vantelesne oplodnje.....	78
4.8.1. Udruženost skora “BPRS-19” i obeležja ishoda vantelesne oplodnje.....	78
4.8.1.1. Odnosi između skorova BPRS-19 instrumenta na početku procedure vantelesne oplodnje i obeležja ishoda vantelesne oplodnje.....	78
4.8.1.2. Odnosi između skorova BPRS-19 instrumenta u fazi kontrolisane ovarijalne hiperstimulacije i obeležja ishoda vantelesne oplodnje.....	82
4.8.1.3. Odnosi između skorova BPRS-19 instrumenta u fazi finalnog sazrevanja jajne ćelije (preoperativnoj fazi) i obeležja ishoda vantelesne oplodnje	85
4.8.1.4. Odnosi između skorova BPRS-19 instrumenta u fazi oplodnje i pripreme za intrauterusni embriotransfer i obeležja ishoda vantelesne oplodnje	88
4.8.1.5. Odnosi između skorova BPRS-19 instrumenta u lutealnoj fazi vantelesnog oplođenja i obeležja ishoda vantelesne oplodnje.....	91
4.8.1.6. Sumirani prikaz odnosa skorova BPRS-19 i obeležja ishoda VTO	94
4.8.2. Udruženost skora “HAMA-14” i obeležja ishoda vantelesne oplodnje	107
4.8.2.1. Odnosi između skorova HAMA-14 instrumenta na početku procedure i obeležja ishoda vantelesne oplodnje.....	107
4.8.2.2. Odnosi između skorova HAMA-14 instrumenta u fazi kontrolisane ovarijalne hiperstimulacije i obeležja ishoda vantelesne oplodnje.....	110
4.8.2.3. Odnosi između skorova HAMA-14 instrumenta u fazi finalnog sazrevanja jajne ćelije (preoperativnoj fazi) i obeležja ishoda vantelesne oplodnje ...	112

4.8.2.4.	Odnosi između skorova HAMA-14 instrumenta u fazi oplodnje i pripreme za intrauterusni embriotransfer i obeležja ishoda vantelesne oplodnje..	114
4.8.2.5.	Odnosi između skorova HAMA-14 instrumenta u lutealnoj fazi vantelesnog oplođenja i obeležja ishoda vantelesne oplodnje.....	117
4.8.2.6.	Sumirani prikaz odnosa skorova HAMA-14 instrumenta i obeležja ishoda vantelesnog oplođenja.....	120
4.8.3.	Udruženost skora “DASS-21” i obeležja ishoda vantelesne oplodnje	132
4.8.3.1.	Odnosi između skorova DASS-21 instrumenta na početku procedure i obeležja ishoda vantelesne oplodnje.....	132
4.8.3.2.	Odnosi između skorova DASS-21 instrumenta u fazi kontrolisane ovarijalne hiperstimulacije i obeležja ishoda vantelesne oplodnje.....	135
4.8.3.3.	Odnosi između skorova DASS-21 instrumenta u fazi finalnog sazrevanja jajne ćelije (preoperativnoj fazi) i obeležja ishoda vantelesne oplodnje	139
4.8.3.4.	Odnosi između skorova DASS-21 instrumenta u fazi oplodnje i pripreme za intrauterusni embriotransfer i obeležja ishoda vantelesne oplodnje	142
4.8.3.5.	Odnosi između skorova DASS-21 instrumenta u lutealnoj fazi vantelesnog oplođenja i obeležja ishoda vantelesne oplodnje.....	145
4.8.3.6.	Sumirani prikaz odnosa skorova DASS-21 i obeležja ishoda vantelesnog oplođenja	148
4.9.	Binarna logistička regresija u analizi krajnjeg ishoda vantelesne oplodnje, biohemijske i kliničke trudnoće	159
4.10.	Udruženost skorova “PPIŽ” instrumenta i BMI	160
5.	DISKUSIJA	162
6.	ZAKLJUČCI	194
7.	LITERATURA	200

1. UVOD

Infertilitet je definisan kao nesposobnost para da prirodnim putem ostvari trudnoću u toku jedne godine sa regularnim i nezaštićenim seksualnim odnosima. Infertilitet je čest klinički problem. Prisutan je u oko 13 do 15 % parova širom sveta (¹).

Jedan od velikih izazova istraživanja u kliničkoj psihijatriji i psihologiji jeste merenje negativnog afektiviteta infertilnih žena (²). Ovarijalna folikulogeneza je jedan dug i kompleksan proces u koji i endokrini i imuni sistem igraju značajnu ulogu. Za razvoj ženskog infertiliteta su odgovorni celularni i posebno humoralni autoimunološki poremećaji. Prema istraživanjima autora Sarapik A, i sar. 2012 (³) poremećaji u humoralnom imunom sistemu mogu voditi oštećenju ovarijalne folikulogeneze.

Na infertilitet ne gledamo samo kao na poremećaj funkcije reproduktivnih organa već i njegov kompleksan uticaj na bračni i društveni život traži posebnu pažnju. Istraživanja su pokazala da su nivoi stresa veći u infertilnih parova i da su negativni efekti stresa značajno veći u infertilnih žena nego u njihovih supružnika (⁴). Stoga su istraživanja ženskih psiholoških faktora opravdana jer za razliku od muškog faktora kod koga je najčešći uzrok abnormalnost sperme, ženski faktor je pre svega starosno ograničen i ima nekoliko najčešćih uzroka kao što su PCOS, tubarni faktor i endometrioza. Ženski infertilitet je jedan biološko-psihološko-socijalan fenomen, što znači da uključuje organske faktore, okružujuće i psihogene faktore. Emocionalni gubici kreirani infertilitetom uključuju uskraćivanje materinstva, gubitak očekivanog i zamišljenog života, gubitak kontrole nad sopstvenim životom, sumnju u ženstvenost, promene i ponekad gubitak prijatelja i kod mnogih gubitak podrške u okruženju (⁵). Uloga koju ima stres u infertilitetu ostaje kontroverzan, u većoj meri zato što uprkos napredku u medicini veliki procenat infertiliteta ostaje nerazjašnjen (⁶).

U poslednjoj dekadi vidamo evoluciju teorija o stresu i imunom sistemu. Ove teorije tiču se raznih konceptualizacija stresa (akutni prema hroničnom) i raznih imunih parametara (komplementi i citokini). Zbog toga one predstavljaju jedan kompleksniji pogled na odnos

između stresa i imuniteta koji se kreće dalje od viđenja stresa kao jedino immunosupresivnog već ga vidi isto tako i imunomodulatornim (^{7, 8, 9}).

Citokini su proteinske molekule sekretovane od strane belih krvnih zrnaca. One imaju širok opseg bioloških funkcija koje uključuju privlačenje ćelija na mesto oštećenja i infekcije, aktivaciju i supresiju različitih celularnih funkcija, i indukuju proliferaciju i diferencijaciju. Citokini Th1 i Th2 su dobili njihova imena zbog činjenice da ih sekretuju T helper (Th) ćelije da bi obezbedili različite funkcije tokom imunog odgovora. Th1 citokini su generalno poznati kao proinflamatorni citokini i uključuju molekule TNF- α , IFN- γ , IL-2 (⁷). U grupu proinflamatornih citokina takođe ubrajamo IL-1, IL-6, IFN- α (¹⁰) i IL-8 (^{11, 12}). Suprotno od njih Th2 su antiinflamatorni citokini i obuhvataju IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 i IL-13 (⁷).

Veći broj studija je pokazao da stres može produkovati pomeranje odnosa Th1 i Th2 citokina prema Th2 imunom odgovoru u prisustvu izvesnih stresora u zdravih individua (^{13, 14}), tako da fiziološki stresori mogu rezultovati u supresiji jedne grupe citokina (Th-1) i uvećati drugu grupu (Th2). Stoga stress može modulirati ovu osovinu citokina pre nego što je uopšteno suprimira (⁷).

Doživljeni stres okida fiziološku reakciju koja uključuje pojačanu stimulaciju simpatičkog nervnog sistema sa jedne strane, inhibiciju parasimpatičkog sistema sa druge strane, i takođe stimuliše oslobađanje IL-1 β i njegovim posredstvom aktivaciju hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine (HPA). Sve tri aktivirane kaskadne reakcije produkuju inflamatorni odgovor u organizmu. Simpatički nervni sistem mobilizuje leukocite iz slezine, pluća, marginalnog pula u krv. Inhibicija vagusa redukuje oslobađanje acetilholina i omogućava oslobađanje tkivnih makrofaga iz vagusom inervisanog retikuloendotelijalnog sistema (jetra, srce, slezina, GI tract). Aktivacija HPA osovine kulminira sekrecijom glukokortikoida (GCs). Kortizol pokazuje antiinflamatorni odgovor stimulacijom produkcije IL-6 koji u nastavku deluje na jetru da sintetiše proteine akutne upale (APP) i na taj način minimizira ćelijsko oštećenje. Međutim u hroničnom stresu, GCs stimuliše makrofage da oslobađaju MIF (makrofag infibirajući faktor) što redukuje osetljivost ćelija imunog sistema na antiinflamatorni odgovor GCs i promovise oslobađanje TNF- α . Sam IL-

1 β na periferiji proizvodi inflamaciju niskog gradusa (npr temperaturu, uvećane nivoe plazma citokina). Naime uvećana sekrecija kortizola u prisustvu hroničnog stresa podržava imuni sistem u adaptaciji uz pomoć down- regulacije glukokortikoidnih receptora, što dovodi do gubitka sposobnosti imunih ćelija da efektivno odgovore na glukokortikoidne signale (^{7, 15}). Proizvod toga je pad imunog odgovora koji za posledicu ima povećanje citokina kao što je IL-6 (¹⁶). Odnos Th1/Th2 citokina postaje neregulisan zbog smanjene osetljivosti limfocita na glukokortikoide. Glukokortikodi vrše inhibitorni efekat na Th1 citokine i uvećavaju efekat Th2 citokina (⁷). Takav odnos između glukokortikoda i produkcije i diferencijacije Th1 i Th2 citokina daje jedan važan sloj u sprezi između psiholoskog stresa i citokina. U tom modelu adaptivnog stresa, usled veće ili češće simpatičke reaktivnosti na dnevne stresore dolazi do desenzitizacije adrenergičkih receptora koji posreduju u stresom indukovanom uvećanju NK ćelija (¹⁷).

Suprotno od kratkotrajnih stresora, hronični stresori zauzimaju mesto u jednom dužem vremenskom periodu, često sa nejasnim prestankom, i izmamljuju produžen psihološki i biološki odgovor. Jedan od takvih stresora je briga za hronični obolelog člana porodice a s tim u vezi možemo reći da je i dugotrajni infertilitet neka vrsta hronične bolesti (^{7, 18}). U literaturi je poznato da je hronični neumoljivi stres udružen sa padom u Th1 i Th2 odgovoru i isto tako i padom u drugim imunim parametrima kao što su prirodan i specifičan imuni odgovor (7).

Do sada je utvrđeno da citokini igraju važnu ulogu kao posrednici između imunog i nervnog sistema. Ova interakcija je dvosmerna, sa produktima aktivisanih imunih ćelija (citokina) koji interreaguju sa ćelijama nervnog sistema i produkti nervnih ćelija (neurotransmiteri) koji interreaguju sa različitim imunim ćelijama. Specifični bihevioralni efekti citokina su pronađeni u psihijatrijskih pacijenata. Ovi efekti uključuju poremećaj u spavanju, apetitu, raspoloženju, kogniciji, nivou energije, umora, i seksualnom nagonu (¹⁹). Povišeni nivoi TNF i IL-1 β prisutni su u hroničnom umoru (^{20, 21, 22}), u “sleep apnea” stanjima i poremećaju spavanja (^{23, 24}). Proinflamatorni Th-1 citokini IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF, IFN suprimiraju apetit (²⁵). Stanja kao što su hronična infekcija (²⁶), inflamacija (²⁷,

^{28, 29, 30, 31, 32, 33}), odmakle godine tj starost (^{34, 35, 36, 37}) i gubitak telesne težine (³²) koreliraju sa povišenim nivoima IL-6 i ostalih proinflammatoryh citokina.

Porast proinflammatoryh Th-1 citokina IL-1, IL-2, IL-6, TNF-alfa, IFN-alfa i IFN-beta je potvrđen u stanjima depresije (^{38, 39}). U humanih volontera, injekcija produktima koji su indukovali stvaranje proinflammatoryh citokina, proizvela je uvećanje anksioznosti i depresije (⁴⁰).

Potpuna novost je da citokini imaju uticaja na pamćenje i kognitivne sposobnosti. IFN (⁴¹) i IL-2 (^{42, 43}) korišćeni u terapijske svrhe multiple skleroze odnosno nekih vrsta kancera, dovode do poremećaja u kogniciji.

Sa razvojem novog modela bolesnog ponašanja pronađena je direktna veza između citokina i seksualnog nagona. U stanjima infekcije dolazi do jednog adaptivnog odgovora u kome IL-1 (⁴⁴) i TNF (⁴⁵) mogu da inhibiraju seksualnu aktivnost, motivaciju i privlačnost ženki pacova (⁴⁴) i posledično redukuju šanse da se razvije jedan abnormalan fetus.

Posmatrajući endometriozu kao bolest imunog sistema tj citokina pre svega IL-1 β , TNF- α , INF- γ i IL-6 (^{46, 47, 48, 49}) opravdano je očekivati da će ove žene imati promene u ponašanju. Studija Alli S, 2012 je ustanovila više nivoe TNF- α i IFN γ u folikularnoj tečnosti stimulisano ciklusa u endometriozu (³). Ista studija je otkrila da žene sa TFI imaju niže koncentracije IL-1 β i IFN α i da je u ovome razlog za neuspešan ishod ovarijalne stimulacije u VTO ciklusu. Ovulacija kod sisara je potvrđeno inflamatorna reakcija, sa stvaranjem proinflammatoryh citokina (⁵⁰). Jedan od njih je i IL-1 β , za koji je dokazano da učestvuje u indukciji ovulacije i da olakšava rupturu folikula (⁵¹). IFN γ u koncentraciji koja prevazilazi normalan fiziološki opseg inhibira ovulaciju i učestvuje u ranom gubitku trudnoće (⁵²). Folikularna tečnost u stimulisano ciklusu kod žena sa tubarnim faktorom infertiliteta, sadrži IL- β i TNF- α , ali u nižoj koncentraciji nego kod endometriozie. Dokazano je da se nivoi IFN-alfa i IL-8 povećavaju sa rastom folikula i diametrom folikula bez obzira na starost ili uzrok infertiliteta (⁵⁰). Povećana koncentracija IL-8 u folikularnom fluidu pozitivno je korelirala sa intrauterusnom trudnoćom, stopom kvalitetnih embriona za

embriotransfer i debljinom endometriuma ⁽³⁾. Nije iznenađenje da je IL-8 udružen sa visokim nivoima progesterona u serumu posle ovarijalne stimulacije ⁽³⁾.

Atrezija je jedna forma fiziološke ćelijske smrti. Faktori koji su udruženi sa atrezijom još uvek nisu razjašnjeni. Postoje hormonske i nehormonske teorije. Ponekad tokom procesa atrezije folikuli gube kapacitet za sintezu estradiola te je stoga povećana zastupljenost androgena i progesterona. Među spoljašnjim faktorima apoptoze su citokini koji preko njihovih receptora iniciraju apoptozu. Članovi superfamilije TNF su među najpoznatijim citokinima koji okidaju apoptotične događaje u folikulu ^(53, 54, 55, 56, 57). Drugi spoljašnji faktor koji utiče na ćelije granulozе je IFN γ i nekoliko tipova faktora rasta ^(58, 59). Unutrašnji faktori apoptoze deluju sa aspekta stresa i uključuju nedostatak ishrane, oksidativno oštećenje, i oštećenje genoma ⁽⁶⁰⁾.

Granot YG, i Dekel N. 2012 su dokazali ključnu uloga inflamatornih komponenti imunog sistema u održavanju uterusne homeostaze. Imuni sistem je krucijalan i za uspešnu implantaciju i održavanje trudnoće ⁽⁶¹⁾. Uključenost citokina i imunih ćelija potvrđena je u menstruaciji. Sa padom progesterona na kraju menstrualnog ciklusa oslobađaju se inhibitornog uticaja proinflamatorni Th-1 citokini prateći lizu vezivnog tkiva i krvavljenje ^(62, 63). Njihova produkcija unutar endometrijalnih ćelija kroz ciklus je regulisana estrogenom i progesteronom ^(64, 65, 66, 67). Tokom proliferativne faze, estrogen reguliše endometrijalnu regeneraciju. Pod uticajem ovog steroidnog hormona endometrium zaustavlja krvavljenje, započinje reepitelizaciju, rast stromalnog tkiva i rast krvnih sudova. Posle ovulacije tokom sekretorne faze transformacija i decidualizacija stromalnih ćelija i razvoj sekretornih granula je regulisan progesteronom ^(68, 69, 70). Slično menstruaciji, implantacija je okarakterisana uvećanim nivoima inflamatornih citokina ⁽⁶²⁾. Tokom invazije trofoblastne ćelije prolaze kroz epitelijalni i stromalni kompartman. Endometrijalno tkivo se onda reparira i remodelira u rastuću placentu. Ovaj lokalni tzv "wound healing-like" proces je okarakterisan snažnim Th1, proinflamatornim odgovorom u koji su visoki nivoi proinflamatornih citokina kao IL-6, LIF, IL8 i TNF-alfa uključeni ⁽⁷¹⁾. Sa napredovanjem trofoblastne invazije glavnu ulogu u njenoj regulaciji preuzimaju makrofage i dendritične ćelije (DC). Makrofage i DC ćelije imaju sposobnost sekrecije

antiinflamatornih citokina (IL4, IL10, IL13) i enzima koji su uključeni u tkivnom remodeliranju i angiogenezi (^{72, 73}). Ove ćelije su odgovorne za promene Th1 proinflamatornog, u Th2 anti-inflamatorno okruženje i posledično doprinose toleranciji prema semi-alograftu fetusu (^{74, 75, 76, 77}).

Sumirajući sve ove efekte citokina na ponašanje, stimulisani ovarijalni i menstrualni ciklus, opravdali smo primenu naših psiholoških instrumenata u praćenju odnosa između psiholoških i ovarijalnih sa jedne strane odnosno uterušnih faktora sa druge strane u tretmanu vantelesnog oplodjenja (VTO).

Praćenjem anksioznosti i depresivnih simptoma u vreme izvođenja operacije korišćenjem HAMA-14 i BPRS-21 psihometrika (instrumenti psihijatrijske procene ličnosti), u žena sa endometriozom i neobjašnjenim infertilitetom ponaosob, bavili su se Garalejić E, i sar, 2010 (⁷⁸).

Na drugoj strani autonomni i centralni nervni sistem igraju jednu važnu ulogu u regulaciji ovarijalne fiziologije (⁷⁹), ali utiču i na konceptualizaciju stresa i distribuciju protoka krvi.

Steroidogeneza unutar jajnika je pod kontrolom simpatičkog i parasimpatičkog nervnog sistema. U simpatičkoj nervnoj regulaciji jajnika razlikujemo spoljašnju i unutrašnju regulaciju. Jajnik inervišu postganglijska simpatička nervna vlakna koja potiču iz neuronalnih ćelijskih tela jajničnog ganglionu koji je lociran na početku ovarijalne arterije i od ćelijskih tela celiaknog i renalnog pleksusa. Važno je istaći da nervna vlakna udružena sa krvnim sudovima (⁸⁰) putuju duž intersticijalnog tkiva i okružuju folikule u razvoju, ali ne probijaju niti žuto telo niti sloj granuloznih ćelija jajnika. Pokazano je da je spoljašnja inervacija jajnika uključena u regulaciji specifičnih funkcija, takve kao što su steroidogeneza i rani folikularni razvoj (^{80, 81, 82, 83}). Ova regulacija je izvedena uglavnom preko norepinefrina (NE) i vazoaktivnog intestinalnog peptida (VIP). Ovi neurotransmiteri pospešuju folikularni razvoj a što je dokazano inhibicijom folikularnog rasta nakon ovarijalne denervacije (^{84, 85, 86}).

Parasimpatička inervacija jajnika: Acetilholin ima direktno delovanje u gonadotropinom stimulisanju sintezi steroidnih hormona u humanim granulosa ćelijama. Dokazan je dodatni efekat acetilholina na FSH stimulisanu sintezu progesterone kao i na LH stimulisanu sintezu estradiola. Ovakav efekat acetilholin može ostvarivati preko muskarinskih receptora. Parasimpatikus može imati ulogu u regulaciji funkcije ćelija granulose tokom menstrualnog ciklusa (⁸⁷).

Broj nervnih vlakana u policističnih jajnika žena bez klinički ispoljenog sindroma sličan je sa policističnim jajnicima žena sa klinički ispoljenim sindromom policističnih jajnika. U našem istraživanju mi smo oba identiteta analizirani zajedno u grupi sa sindromom policističnih jajnika (PCOS) (⁸⁸).

Pacijentkinje sa PCOS se nalaze u jednom stanju hroničnog stresa a što je u radu Monike G, i sar, 2005 potvrđeno merenjem jutarnjeg nivoa kortizola (⁸⁰). U ovom radu korišćenjem Goldbergovog upitnika Generalnog zdravlja (GHO-30) pokazana je značajno veća anksioznost, a skor depresivnosti „HAMD“ nije bio uvećan, u pacijentkinja sa PCOS. Slični rezultati dobijeni su i kasnije u studiji Jedel E. i sar, 2010 korišćenjem dve ekstrahovane skale BSA-S i MADRS-S (⁸⁹). Ostaje nejasno zašto u PCOS žena ne postoji klinički ispoljena simptomatologija depresije u napred navedenim studijama, mada je realno očekivati s obzirom da je stadijum hroničnog stresa u kome se one nalaze praćen visokim nivom IL-6, TNF- α i IL1-b (^{7, 15, 16}). Hroničan stres objedinjuje u sebi i anksioznu i depresivnu komponentu. Ovo svakako proširuje potrebu za traganjem za novim skalama koje će validno meriti skor depresije u PCOS žena. Takođe i proširuje sagledavanje uticaja unutrašnjih hroničnih stresogena koji u svom dugotrajnom delovanju dovode do inhibicije parasimpatičkih signala.

U studiji Csemiczky G. 2000 (⁹⁰) praćen je psihološki stres merenjem serumskog prolaktina i kortizola kod žena sa tubarnim infertilitetom tokom procedure vantelesnog oplodjenja. Rezultati su pokazali da su infertilne žene imale značajno veći skor agresije tj sumnjičavosti i neprijateljskog raspoloženja i depresivnih simptoma pre svega krivice, u odnosu na fertilnu kontrolu. S obzirom da je nivo anksioznosti bio veći u žena koje nisu

postigle trudnoću u odnosu na žene koje su ostale trudne, autori su doneli zaključak da i depresija i anksioznost mogu negativno da utiču na kliničku stopu trudnoće. Autori su za merenje depresije koristili skalu „KSP“ (the Karolinska Scales of Personality) a stadijum anksioznosti su merili upitnikom “STAI”. U radu Lynch CD, i sar, 2014 je pokazano da je visok nivo stresa meren alfa amilazom u pljuvački udružen sa uvećanim rizikom infertiliteta (⁹¹). Ovakvo znanje je od izuzetne važnosti jer ukazuje da pacijentima koji pate od odloženog začeća treba preporučiti promenu načina života pre nego što ih podvrgnemo endokrinološkim analizama.

Evaluacijom psihološkog stanja tokom VTO procedure u 107 žena sa tubarnim faktorom infertiliteta bavili su se i autori Li XH. i sar, 2011 (⁹²). Anksioznost je merena SAS skalom (Zung Self-rating Anxiety) a depresija SDS skalom (Depression Scales) a psihološki status objedinjen u ove dve skale je definisan kao psihološki stres. Bazalni psihološki stres meren prvog dana down-regulacije bio je niži u trudnih (3.7%) žena nego u netrudnih (15.7%, $p < 0.05$). U istoj studiji je pokazano da je nivo folikularnog norepinefrina negativno udružen sa procentom kvalitetnih embriona .

Dosadašnja evaluacija psihološkog stanja tokom VTO procedure kod TFI objedinjavala su anksioznost i depresiju u bazalni psihološki stres (⁹²). S obzirom na postojanje podataka o stresu kao glavnom rizičnom faktoru za depresivno raspoloženje, i koji alteriše imuni sistem (^{38, 93, 94, 95, 96, 97, 98}) mi smo sugerisali jedan dalji pregled ovih negativnih afektiviteta stres, depresija i anksioznost ponaosob. Dosadašnje korišćenje stresnih markera (kortizola i prolaktina) za procenu stadijuma stresa (⁹⁰) navelo nas je takođe da koristimo novi instrumentarijum Skalu depresivnosti, anksioznosti i stresa (The depression anxiety and stress scale, DASS-21) autora Veljko Jovanović i sar, 2011 (⁹⁹) i time izdvojimo i pratimo promenu ovog afektiviteta nezavisno i paralelno sa korišćenjem pomenutih instrumenata za praćenje promena simptoma anksioznosti i depresije.

Problem infertiliteta je slučajno doveo do medikalizacije i posledično do nepoštovanja emocionalnih reakcija koje infertilni parovi imaju i prekid u razvojnoj putanji odraslog doba (¹⁰⁰). Malo je studija koje se fokusiraju na interne psihološke stresore a to je

kognitivno tumačenje okružujućih opasnosti i njihove psihološke posledice. Briga je jedan stil ponavljanja misli koje stvaraju percepciju opasnosti gde opasnost ne postoji, razbuktava percepciju postojeće opasnosti i remeti fiziologiju. U suštini, ljudi koji brinu, kreiraju i razbuktavaju sopstvene interne stresore a što uključuje bol, tj distres ili ovi stresori mogu oštetiti imuni sistem (¹⁰⁰). Briga tokom trudnoće o potencijalnom negativnom ishodu (npr bebinom zdravlju, porođaju, briga za novu bebu) predviđa kraće trajanje gestacije kod postojećih aktuelnih rizičnih faktora i životnih okolnosti (¹⁰¹). Infertilne žene su izložene visokom pritisku i spoljašnjih i internih stresora koji se prožimaju sa dijagnostičkim i terapijskim procedurama i isto tako i sa odgovornošću koje imaju žene u odnosu na trudnoću i rađanje (¹⁰²). Briga loše utiče na zdravlje pripisujući probleme u fiziologiji posebno u autonomnom nervnom sistemu. Patološki preterana i prolongirana briga karakteriše generalizovani anksiozni poremećaj (GAD), u kojoj je ozbiljna briga udružena sa kognitivnim i somatskim simptomima takvim kao što je poremećaj spavanja i otežana koncentracija (Američka asocijacija psihijatarata, 1994) (¹⁰³). Iako anksioznost tipično prati brigu, briga je definisana kao kognitivni fenomen okarakterisan negativnim mislima o brojnim različitim potencijalnim opasnostima, teško kontrolišući ove misli. Bilo da je briga kratka i kontrolisana ili hronična i patološka, zavisi više od same osobe nego od dešavanja u okolini.

Uprkos napretka u oblasti vantelesne oplodnje, samo oko 25% tretmana vodi trudnoći. Podaci dobijeni u Engleskoj pokazuju da skoro 90% embriona odvojenih za transfer je nesposobno da se implantira. Siromašan kvalitet oocita/embriona i siromašna endometrijalna receptivnost su sugerisani kao glavni uzroci neuspeha vantelesne oplodnje (¹⁰⁴). Mnoge studije su pokušale da objasne uticaj anksioznosti i depresije na ishod ART procedura (^{92, 105}). U skorije vreme postoji tendencija za uvođenjem novih instrumentarijuma u cilju što preciznije dijagnostike stadijuma stresnog procesa kod infertilnih pacijentkinja.

Po svojoj prirodi procedura VTO je dinamičan proces sa nepredvidivim tj neizvesnim početkom i nepredvidivim tj neizvesnim ishodom uključujući i sam rizik po ženu i njihovo novorođenče (^{106, 107}).

Baterija od tri testa: BPRS-19, HAMA-14 i DASS-21 objedinjeni u tzv. "PPIŽ" instrument (Pihološke Promene Infertilnih Žena) omogućava ginekologu da tokom intervju ostvari informativni kontakt sa ženom, obuhvati i proprati širok dijapazon psiholoških problema infertilnih žena tokom VTO procedure. Prva verzija pitanja je Kratka skala za psihijatrijsku procenu (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS-18) prihvaćena od Overall i Gorham, 1962. Druga verzija pitanja je Hamiltonova skala za procenu anksioznosti (Hamilton Anxiety Rating Scale – HAMA) prihvaćena od Hamilton 1969. Treća verzija pitanja je Skala depresivnosti, anksioznosti i stresa (The depression anxiety and stress scale, DASS-21), i prihvaćena od Veljko Jovanović i sar, 2011. Instrument "PPIŽ" u rukama obučenog ginekologa, usvojen je od komisije za doktorske studije Veća Naučnih Oblasti Medicinskih Nauka Univerziteta u Beogradu.

U nameri da damo doprinos u uvođenju novih teorija u objašnjenju uzroka neuspešne implantacije mi smo usmerili "PPIŽ" instrument na infertilne žene u tretmanu vantelesnog oplodjenja sa ciljem da prepoznamo koji sadržaj procedure predstavlja najveći izazov (opterećenje) za psihološku i fizičku snagu žene. Šira aplikacija ovog instrumenta je namera da pravovremenim upoznavanjem pacijenta od strane ginekologa, sa mogućim psihološkim problemima uspemo da redukujemo psihološki teret koji nosi VTO procedura.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Merenje nivoa distresa (skor depresije, skor anksioznost, skor stresa) i psihopatoloških faktora (anksiozno-depresivni skor, skor povučenost, skor poremećaj mišljenja, skor uzbuđenost, skor agresivnost) kod ispitanica u toku procesa vantelesne oplodnje, grupisanih u četiri glavne grupe prema uzroku infertiliteta.
2. Ispitivanje psiholoških problema infertilnih žena pre započinjanja bilo koje procedure u toku tretmana infertiliteta vantelesnom oplodnjom
3. Analiziranje povezanosti između intenziteta skorova psihopatoloških faktora i distresa kod infertilnih žena tokom tretmana sa
 - obeležjima ishoda stimulacije
 - obeležjima ishoda IVF/ICSI oplodjenja
 - obeležjima ishoda embriotransfera.

3. MATERIJAL I METODE

Studija je sprovedena na odeljenju za artefijane reproduktivne tehnologije Ginekološko akušerske klinike "Narodni Front" Medicinskog fakulteta u Beogradu. Studija je implementirana u dnevni treman infertilnih žena od septembra 2012. do novembra 2013. godine. Ova studija je registrovana, pod brojem 4/2-2.

3.1. Ispitanice

Prospektivna kohortna studija je obuhvatila 120 infertilnih žena. Ispitanice su uključene u proceduru vantelesne oplodnje kada su ispunile kriterijume propisane odlukom stručne komisije Ministarstva zdravlja Republike Srbije za vantelesnu oplodnju i asistiranu reprodukcij: žene do napunjenih 40 godina starosti koje nisu rađale ili nemaju žive dece, sa normalnim indeksom telesne mase ($BMI < 30$), očuvanom funkcijom jajnika, urednih mikrobioloških analiza, odsustvom aktivnih oblika hroničnih bolesti, i parovi bez teških oblika muškog steriliteta, kao i neplodnost i pored odgovarajućeg lečenja. Proceduru vantelesne oplodnje je finansiralo Ministarstvo zdravlja Republike Srbije i grad Beograd. Studijska grupa žena je u odnosu na uzrok infertiliteta podeljena u 4 grupe: ispitanice sa policističnim jajnicima (PCOS, 24,2%, $n=29$), ispitanice bez poznatog uzroka infertiliteta (UI; 31,7%, $n=38$), infertilne ispitanice sa endometriozom (EI; 31,7%, $n=38$), ispitanice sa tubarnim faktorom infertiliteta (TFI; 12,5%, $n=15$). Dijagnostički uključujući faktori za žene sa policističnim jajnicima (PCOS) bili su sledeći: 12 ili više 2-9mm ovarijalnih folikula, sa ili bez drugih kriterijuma klinički ispoljenog sindroma PCOS, kao i sa ili bez menstrualnih iregularnosti (62,1% sa regularnim ciklusom). Dijagnostički uključujući faktori za žene sa endometriozom bili su sledeći: ultrazvučno ili operativno postavljena dijagnoza endometrioma odnosno žarišta endometrioze. TFI je definisan pregledom stanja jajovoda histerosalpingografskom metodom ili operativnim nalazom. Neobjašnjeni infertilitet je onaj u kome smo isključili sve poznate uzroke infertiliteta.

Pacijentkinje su dale pristanak o uključivanju u studiju prvog dana down-regulacije u dugom protokolu, odnosno prvog dana up-regulacije u kratkom protokolu stimulacije

jajnika. Tip protokola stimulacije je određivan prema starosnoj dobi žene, etiologiji, nivou AMH, nivou FSH, LH i broju malih antralnih folikula.

VTO tretman je planirao i koordinirao ginekolog sa najdužim iskustvom u ovoj oblasti. Instrumente za procenu ličnosti koristio je istraživač-ginekolog, sa iskustvom u korišćenju ovih instrumenata kod infertilnih žena u trajanju od 10 godina, i prethodnim iskustvom u psihološkom radu sa studentima u trajanju od 5 godina.

Ovarijalna hormonska hiperstimulacija je sprovedena jednim od dva protokola: gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) antagonist Cetorelix acetate (Cetrotide®, Merck Serono, Frankfurt, Germany) ili gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) agonist triptorelin (Diphereline®, PharmaSwiss, Beograd, Srbija). Tokom prvih tri do četiri dana inicijalne doze su bile fiksne. Potom su dnevne doze gonadotropina bile određivane za svakog pacijenta ponaosob na bazi dnevnog merenja folikularnog rasta i serumskih nivoa estradiola (E_2). Koristili smo visoko prečišćeni Humani menopauzalni gonadotropin (Menopur®, Fering GmbH, Wittland 11 Kiel, Nemačka) i rekombinantni folitropin alfa (Gonal-F®; Merck Serono S.p.A., Modugno, Italija) ili rekombinantni folitropin beta (Puregon®, Merck Sharp & Dohme, Belgrade, Serbia). Finalno sazrevanje oocita (OMT) je izazvano rekombinantnim Choriogonadotropinom alfa (Ovitrelle®, Merck Serono S.p.A., Modugno, Italija) ili Humanim chorionskim gonadotropinom (Pregnyl Merck Sharp & Dohme, Belgrade, Serbia).

Punkcija folikula i vađenje oocita je bilo izvedeno 35h kasnije korišćenjem vaginalnog puta sa ultrazvučnim vodičem za IVF “Ultra Quiet Vacuum pump” (COOK, Queensland, Australia) i iglom za aspiraciju “EchoTip Double Lumen Aspiration Needle” (COOK, Queensland, Australia). Terapija za vreme operacije ordinirana je od strane anesteziologa sa detaljnim pregledom vrste i doze i.v. anestetika Diprivan (propofol) i dormicum (midazolam), inhalacionog anestetika (N_2O), intraoperativnog analgetika fentanil (fentanyl) i ultiva (remifentanil), uključujući i trajanje anestezije. Dva ili tri dana posle sakupljanja oocita intrauterusni embriotransfer (ET) je bio izveden.

Lutealna faza je bila podržana od dana aspiracije folikula i sakupljanja oocita (OPU) do dana embriotransfera sa po 100 mg Hydroxyprogesterone caproate (Progesterone-depo®, Galenika, Belgrade, Serbia) svaki dan do transfera, i od transfera do serumskog β -hCG testa, dnevnom administracijom mikronizovanog progesterona (Utrogestan®, Besins Healthcare SA, Brussels, Belgium) u dnevnoj dozi 600 mg, i 250 mg Hydroxyprogesterone caproate (Progesterone-depo®, Galenika, Belgrade, Serbia) svaki peti dan.

IVF sa intracitoplazmatskom (ICSI) injekcijom je izveden u 61, a ICSI u 50 ispitanica. IVF-ICSI izvedeni embrioni kultivisani su do 72 sata, posle čega su u momentu embriotransfera bili identifikovani i svrstani u pet kategorija. Embrioni gradusa 1 do 10% fragmentacije i blastomera jednakih veličina (A i A1 od 3 do 4 blastomere), Embrioni gradusa 2 do 10% fragmentacije i blastomera nejednakih veličina (B i B1 od 3 do 4 blastomere), Embrioni gradusa 3 od 20 do 50% fragmentacije (A2, A3, B2 i B3 od 2 do 4 blastomere), Embrioni gradusa 4 više od 50% fragmentacije (A4 i B4 od 2 do 4 blastomere) i Embrioni gradusa 5 (2PN d2). Dva do tri embriona su bila uzeta za embriotransfer. Za embriotransfer su bili odvojeni embrioni top kvaliteta (Embrioni gradusa 1, Embrioni gradusa 2 i Embrioni gradusa 3 do 20% fragmentacija), 49% biohemijskih i 46% kliničkih trudnoća je ostvareno. Biohemijska potvrda trudnoće je dobijena testiranjem seruma na beta hCG subjedinicu.

Brojanje malih antralnih folikula pre stimulacije i periovulatornih folikula na kraju stimulacije, debljina endometriuma i potvrda intrauterusne trudnoće 35 dana nakon ET-a, rađena je transvaginalnim ultrazvučnim skeniranjem (Siemens Acuson X150, Siemens Medical Solutions, USA). Krv za hormonsko ispitivanje uzorkovana je između 07.00 do 08.00 am. Od interesa za studiju uključili smo maksimalne vrednosti estradiola tokom ovarijalne stimulacije, ali i vrednosti estradiola na dan triger injekcije. Analize su bile sprovedene u akreditovanoj laboratoriji GAK Narodni Front, Univerzitetske bolnice, Beograd Srbija. Nivo estradiola, meren je hemiluminiscentnom mikropartikularnom imunoesej metodom (Abbott SHBG reagent pack, Abbott Laboratories Diagnostic Division, Chicago, IL, USA). AMH je određivan enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) metodom (ELISA kit, Diagnosis System Laboratoires, Inc., USA).

Tokom studije su analizirane dve grupe varijabli.

NEZAVISNE VARIJABLE se odnose na skorove psihopatoloških faktora ispitivanih skalom i pripadajućim podskalama BPRS-19 (anksiozno-depresivni skor, skor povučenost, skor poremećaj mišljenja, skor uzbuđenost, skor agresivnost) skor anksioznosti ispitivan skalom HAMA-14 i subskalom HAMA-6, i skor distresa ispitivan skalom i pripadajućim podskalama DASS-21 (skor depresije, anksioznosti i stresa).

ZAVISNE VARIJABLE se odnose na: parametre ishoda hormonske stimulacije jajnika (dužina stimulacije, ukupna količina primljenih gonadotropina za stimulaciju jajnika, nivo estradiola na dan stop injekcije, debljina endometriuma, broj periovulatornih folikula ≥ 16 mm, ukupan broj sakupljenih oocita, broj zrelih jajnih ćelija tretiranih ICSI metodom (MII), broj zrelih jajnih ćelija tretiranih ICSI i IVF metodom (MII+ivf2pn), broj nezrelih MI jajnih ćelija dobijenih ICSI metodom (MI), broj nezrelih GV jajnih ćelija dobijenih ICSI metodom (GV), broj atretičnih jajnih ćelija iz ICSI i IVF metode (DG), ishod IVF/ICSI oplodnje oocita (stopa fertilizacije, ukupan broj embriona, broj Embriona gradusa 1, broj Embriona gradusa 2, broj Embriona gradusa 3, broj Embriona gradusa 4, broj Embriona gradusa 5, broj transferisanih embriona), i ishod embriotransfera (β hCG serum test, implantaciona stopa i klinička trudnoća). Odnose psihološkog skora i obeležja ishoda VTO, nastalog tokom VTO procedure tj od ovarijalne stimulacije (COH) do serumskog testiranja trudnoće na β hCG (ST), definisali smo mogućnošću dvosmerne interakcije. Razmišljajući na ovaj način sve zavisne varijable koje su nastale kao rezultat stimulacije jajnika, aspiracije folikula, oplodnje i intrautersnog embriotransfera (gore pomenute) nazvali smo s obzirom na uključenost imunoloških medijatora tokom njihovog nastanka, mogućim markerima inflamatornog procesa.

Procedure u ispitivanju: Inicijalno sve učesnice su bile podvrgnute anketi (prikupljanje anamnestičkih, demografsko-socioloških, higijensko-dijetetskih podataka) i pregledu istorije bolesti.

Studijske aktivnosti su sprovedene u 5 merenja:

1. Prvo merenje- Dan bazalnog sagledavanja (Početak IVF-a) je sproveden kod 122 infertilne žene na dan započinjanja down-regulation kod dugog protokola, a prvi dan up-regulation kod kratkog protokola. U ovom merenju evidentirali smo i merili psihološke probleme infertilnih žena tokom prethodnog menstrualnog ciklusa (tabela I).
2. Drugo merenje je sprovedeno poslednjeg dana kontrolisane ovarijalne hiperstimulacije (COH) kod 117 žena. Kod tri žene nije rađeno psihološko testiranje zbog obustavljanja hormonske stimulacije jajnika iz razloga niskih vrednosti estradiola kao i zbog odsustva razvoja folikula (dve endometrioze i jedan TFI). Kod dve žene je prekinuto dalje testiranje. Jedna ispitanica je napustila program vantelesnog oplođenja iz religioznih razloga (neobjašnjen infertilitet), dok je druga ispitanica nastavila program ali nije ispunila studijske obaveze (neobjašnjen infertilitet). Nezavisno od prethodnih odgovora, evidentiran je i meren intenzitet psiholoških problema kod infertilnih žena nastalih tokom stimulacije jajnika gonadotropinima (tabela I).
3. Treće merenje je sprovedeno na dan operacije “transvaginalna aspiracija jajnih ćelija” (OPU), pola do sat vremena pred operaciju, a koja je rađena u opštoj i.v. anesteziji. Merili smo intenzitet simptoma od momenta primanja poslednje injekcije gonadotropina, do pred sam ulazak u operacionu salu radi vadjenja i sakupljanja jajnih ćelija (tabela I).
4. Četvrto merenje je sprovedeno dva do tri dana nakon OPU, nakon saopštenja rezultata embriologa, pola sata do sat vremena do intrauterusnog transfera (ET). Sprovedeno je kod 116 pacijentkinja, jedna žena je isključena jer suprug nije dao uzorak. Istraživački ciklus je obustavljen kod nje u danu aspiracije jajnih ćelija, a ovoj odluci smo pribegli zbog navedenog teškog oblika muškog steriliteta. U ovome spitivanju odlučili smo da u ovom momentu ne izostavimo ženu kod koje nije bilo jajnih ćelija i da je uvrstimo u studijsku grupu žena sa obustavljenim ciklusom u ovoj fazi. Evidentiran je intenzitet psiholoških simptoma u protekla dva do tri dana isčekivanja rezultata oplodnje u laboratoriji (tabela I).
5. Peto merenje je završno merenje, sprovedeno je kod 110 žena, ujutru odmah nakon

davanja krvi radi određivanja serumskog testa β hCG subjedinic (ST), kod deset žena nije bilo embriotransfera (n5 žena nije imalo kvalitetne embrione + n1 žena još ranije obustavljena zbog muškog uzroka + n1 žena bez jajne ćelije + n3 žene sa obustavljenim ciklusom stimulacije jajnika). Poslednji put je ponovljeno određivanje intenziteta psiholoških simptoma, nastalih u poslednjih 14 dana lutealne podrške VTO ciklusa (tabela I).

3.2. Neuropsihijatrijski instrumenti kliničke procene

Za procenu intenziteta i kvaliteta psiholoških faktora i njihove objektivne procene koristili smo bateriju od tri verzije ajtema objedinjenih u tri psihijatrijske skale sa pripadajućim subskalama, a sve zajedno smo nazvali "PPIŽ" instrumentom - praćenje psihološkog stanja infertilnih žena tokom vantelesne oplodnje. Instrument "PPIŽ" u rukama obučenog ginekologa, bio je usvojen od komisije za doktorske studije Veća Naučnih Oblasti Medicinskih Nauka Univerziteta u Beogradu.

Prva verzija ajtema je intervju Kratka skala za psihijatrijsku procenu (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS-19). Klinički je korisna (Overall i Gorham, 1962), i sadrži 19 pitanja. Skala je diskriminativna za poremećaje u oblasti afekta, mišljenja, motornih i bihevioralnih manifestacija, anksioznosti i orijentacije. Da bi pratili i identifikovali psihološke faktore, izdvojili smo skorove u pet sindroma (Overall i Gorham, 1962). Anksiozno-Depresivni simptomi (BPRS-ad), skor I, predstavljeni su kroz pitanja prikazanih u tabeli II. Povlačenje, motorna usporenost merena je skorom II, predstavljena je pitanjima u tabeli II. Poremećaj mišljenja, uključuje ajteme u skor III (prikazani u tabeli 1). Agitacija, uzbuđenost, uznemirenost, skor IV, pokrivaju ajtemi prikazani u tabeli II. Agresivnost i paranoidnost, skor V, prati se u ajtemima prikazanim u tabeli I. Rangiranje intenziteta simptoma ide od 0 do 6, tako da ima 7 mogućnosti za odgovor. Sumiranje rangiranih pitanja za Skor I, Skor II, Skor III i Skor V ima maksimalnu vrednost od 24 za svaku skalu, dok za Skor IV ima 18.

Druga verzija ajtema je intervju Hamiltonova skala za procenu anksioznosti (Hamilton Anxiety Rating Scale – HAMA-14). Pokazano je da se koristi široko u istraživanjima

(Hamilton, 1969), ima 14 ajtema i oni pokrivaju somatske i psihičke simptome anksioznosti i depresivnosti (tabela III). Za svrhu ove studije da bi pratili promene anksioznosti, ekstrahovano je 6 ajtema i formiran je skor anksioznosti HAMA-6 (Hamilton, 1969). Zbog svoje validnosti HAMA-14 se koristi i kao instrument u globalnoj proceni anksioznosti i depresivnosti u bateriji ostalih testova (Maler i sar. 1988). Rangiranje odgovora je petostepeno: 0-ne postoji, 1-slabo, 2-umereno, 3-ozbiljno, 4-izraženo. Sumiranje rangiranih ajtema za izdvojenu podskalu ima maksimalnu vrednost od 24.

Treću verziju intenziteta simptoma upisuje ispitanik u prisustvu istraživača “self-reported“ Skalu depresivnosti, anksioznosti i stresa (The depression anxiety and stress scale, DASS-21), i pokazano je da je klinički korisna (Veljko Jovanović i saradnici 2011). U istraživanje je korišćena srpska verzija Skale depresivnosti, anksioznosti i stresa DASS-21. Sastavljena je od 21 ajtema. Iz ove skale izdvajaju se tri skora sa po sedam pitanja za svaki emotivni status: skor depresivnost (prikazan u tabeli IV), skor anksioznost (prikazan u tabeli IV) i skor stres (prikazan u tabeli IV). Depresivna skala određuje ravnodušnost, beznadežnost, devalvira život, samoovalovažavanje, nedostatak interesovanja, anhedonija i inercija. Skala anksioznosti određuje autonomna uzbuđenja, mišićno skeletne efekte, situacionu anksioznost, i subjektivno iskustvo anksioznih afekata. Stres skala je osetljiva na nivoe hroničnog nespecifičnog uzbuđenja. Obuhvata teškoću relaksiranja, nervozu, poteškoću da se smiri, uzrujanost, razdražljivost i nestrpljenje. Ispitanicima je objašnjeno da koriste 4 mogućnosti odgovora, od 0 do 3: 0- ne odnosi se na mene, 1-odnosi se na mene u malom stepenu, 2- odnosi se na mene u značajnom stepenu, ili dobar deo vremena, i 3- odnosi se na mene skoro svo vreme. Skorovi sumirani za svaku subskalu ponaosob su od 0 do 21.

Tabela II BPRS-19 skala

Skor I, **Depresivni poremećaj** (pitanja 1, 2, 5, 9)

1. Briga za telesno zdravlje, preokupiranost telesnim zdravljem, strah od bolesti,
2. Da li mnogo birnete, o čemu brinete, Strah, zabrinutost za sadašnjost i budućnost, da li ste uplašeni, a kada se to desi da li ste sami ili ste u guzvi, osećanje da se nešto strašno može desiti, da li ste na ivici snage, da li ste mentalno napeti.
5. Osećanje krivice, stid i kajanje zbog ranijih postupaka, krivite sebe zbog svojih teškoća.
9. Depresivno raspoloženje-žalost, tuga, očajanje, pesimizam: da li ste plakali, da li je smanjena veselost, neraspoloženje, crne misli- sumoran, zabrinut i tužan.

Skor II, **Povlačenje, motorna usporenost** (pitanja 3, 13, 16, 18):

3. Emocionalna povučenost – spontano ne komunicira, izolacija, emocionalna insuficijentnost u odnosu prema drugim ljudima tj hladan, rezervisan, odsustvo spontanosti, male promene u izrazu lica-otežano uspostavlja odnos tokom intervjua, promena odnosa prema drugim ljudima u odnosu na ranije, teško govori o sebi.
13. Motorna retardacija–tj snižen telesni tonus se odražava kvalitetom poretu i govora: usporeni, oslabljeni pokreti, nespontan usporen i oslabljen govor(pauze u govoru, zakasneli ili nepotpuni odgovori, tih glas).
16. Zaravnjen efekat – sniženje bazičnog afektiviteta, pad normalnog intenziteta osećanja, aplatiranost – redukovan emocionalni ton, nedostatak normalnih osećanja, izražene emocije neadekvatne situaciji ili misaonom sadržaju. Emocionalne reakcije nisu spontane, rigidne su i oštre. Ovo se tkđ.uočava kroz pitanja zainteresovanosti za porodicu, prijatelje, sopstvenu budućnost, neadekvatno smejanje.
18. Psihomotorna ekscitiranost–ubrzan pokreti i govor, uzbuđenost, delirijum. Pričljiv, govor brz i glasan, neumoran, brzi pokreti.

Skor III, **Poremećaj mišljenja** (pitanja 4, 8, 12 ,15, 19):

4. Dok obavljamo intervju sa njima (da li su misli jasne, da li su rasute, da li su spore, kakvi su im odgovori u smislu da ne gube niti da ih je lako razumeti).

8. Kakav je sopstveni značaj tokom postupka, da li sebe upoređuju sa ostalim pacijentima u pogledu sposobnosti, talentovanosti, da li očekuju privilegije, da li su hvalisavi.

12. Da li im se dešava da čuju buku, glasove, reči, da ih neko zove po imenu tzv halucinacije.

15. Da li imaju neku sumanutu interpretaciju, opsesivnu misao, čudan misaoni sadržaj tokom i nakon intervjuja, neobično verovanje.

19. Dezorijentacija-konfuznost ili nedostatak orijentacije u vremenu, prostoru i prema ličnostima.

Skor IV, Agitacija, uzbuđenost, uznemirenost(pitanja 6,7,17):

6. Napetost-telesne i motorne manifestacije nervoze”povišena aktivnost, napetost

7. Manirovanost i specifično držanje-čudno, bizarno, neprirodno držanje i motorika (ne uključuje tikove)

17. Euforija- povišeno subjektivno osećanje dobrobiti (zdravlja), euforija, hipomanija, manija

Skor V, Agresivnost i paranoidnost (pitanja 10, 11,14):

10. Hostilnost – animoznost, prezir, ratobornost, oholost. Kako se slažete sa drugim ljudima, da li vas iritiraju, da li imate argument protiv drugih ljudi, koliko se ljutite, da li biste viknuli na druge ljude, da li biste udarili nekog kada ste ljuti.

11. Sumnjičavost, nepoverljivost, uverenje da drugi imaju zle namere. Da li mislite da drugi ljudi obraćaju posebnu pažnju na vas, da pričaju kritički o vama, da vam se smeju, prave aluzije na Vaš račun, da li ima ljudi koji vam žele zlo, da li ste imali osećaj da se događa nešto što ne možete da objasnite.

14. Nekooperativnost – otpor, oprez, odbacivanje autoriteta. Ovo se ne procenjuje pitanjem nego opservacijom.

Tabela III HAMA-14 ajtema, Skor anksioznosti "HAMA 6 ajtema" uključuje pitanja 1, 2, 3, 5, 7, i 14.

1. Anksiozno raspoloženje (zabrinutost, predviđanje najgoreg, zloslutnost, razdražljivost)
2. Napetost (osećanje napetosti, zamorljivost, pacijent se trgne kada mu se obratite, plačljivost, drhtanje, nemir, nesposobnost da se opusti)
3. Strahovi (od mraka, od samoće, od životinja, od saobraćaja, od gužve)
4. Nesanica (teškoća da zaspi, isprekidan san, san koji ne okrepljuje i osećaj umora posle buđenja, snovi, košmar, noćni strahovi)
5. Intelektualne (kognitivne) teškoće (teškoće u koncentraciji, slabo pamćenje)
6. Depresivno raspoloženje (gubitak interesovanja, nedostatak zadovoljstva u slobodnim aktivnostima, potištenost, rano buđenje, inverzija sna)
7. Somatski (mišićni) simptomi (bolovi i grčevi, ukočenost, mioklonički trzaji, škr gutanje zubima, nesiguran glas, povećanje mišićnog tonusa)
8. Somatski senzorni simptomi (tinitus, zamagljen vid, talasi vrućine ili hladnoće, malaksalost, žiganje)
9. Kardiovaskularni simptomi (tahikardija, palpitacije, pulsacije krvnih sudova, bol u grudima, nesvestica, preskakanje srca)
10. Respiratorni simptomi (pritisak ili stezanje u grudima, osećaj gušenja, uzdisanje, dispnea)
11. Gastrointestinalni simptomi (teškoće pri gutanju, gasovi, bol u abdomenu, gorušica, osećaj punoće u truhu, muka, povraćanje, podrigivanje, gubitak u težini, konstipacija)
12. Genitourinarni simptomi (često mokrenje, nesposobnost odlaganja mokrenja, amenoreja, menoragija, razvoj frigidnosti, prevremena ejakulacija, gubitak libida, impotencija)
13. Neurovegetativni simptomi (suvoća usta, crvenjenje, bledilo, pojačano znojenje, vrtoglavica, glavobolje od napetosti, ježenje)
14. Ponašanje pacijenta tokom intervjuja (nestrpljivost, nemir ili šetkanje gore, dole, drhtanje ruku, namrštenost, napregnut izraz, uzdisanje ili ubrzano disanje, bledilo, gutanje, podrigivanje, pojačani tetivni refleksi-trzaji, dilatirane zenice, egzoftalmus)

Tabela IV. DASS-21 skala i tri podskale depresija, anksioznost i stres

Depresivni simptomi DASS-d:

1. Osećala sam da je život besmislen.
2. Osećala sam se da kao osoba ne vredim mnogo.
3. Osećala sam da nemam čemu da se nadam.
4. Osećala sam se tužno i jadno.
5. Ništa nije moglo da me zainteresuje.
5. Teško mi jebilo da ostvarim inicijativu i započnem bilo šta.
6. Nisam imala nikakvo lepo osećanje.

Anksioznost DASS-a:

1. Osećala sam da sam blizu panike.
2. Bojala sam se situacija u kojima bih mogla da se uspaničim i napravim budalu od sebe.
3. Osetila sam rad srca iako se nisam fizički zamorio.
4. Imala sam poteškoća sa disanjem.
5. Primetila sam da mi se suše usta.
6. Osećala sam se uplašeno bez razloga.
7. Osetila sam da se tresem (npr. tresle su mi se ruke).

Stres DASS-s:

1. Preterano reagujem u nekim situacijama.
2. Primetila sam da se nerviram.
3. Nerviralo me je kada me nešto prekida u onome što radim.
4. Primetila sam da koristim dosta „nervozne energije”.
5. Bilo mi je teško da se smirim.
6. Teško mi je da se opustim.
7. Bila sam jako osetljiva.

Studijski program je obuhvatio kombinovanu primenu tri psihijatrijske skale BPRS-19, HAMA-14 i DASS-21 nazvanu instrument „PPIŽ“. Studijske aktivnosti su prikazane u tabeli I.

Tabela I. Lista studijskih aktivnosti

Obim i vrsta aktivnosti ispitivača	Dani VTO ciklusa u kome su aktivnosti sprovedene	Vremensko planiranje aktivnosti
<p style="text-align: center;">↓</p> 1. Formalno anketiranje svih pacijenata u VTO ciklusu + Pregled istorija bolesti 2. Formiranje 4 studijske grupe	<p style="text-align: center;">↓</p> <u>1.dan down regulacije</u> <u>2.dan up regulacije</u>	<p style="text-align: center;">↓</p> <u>10-12.00h</u> <u>07-09.00h</u>
<u>122 žene + 8 žena nije dalo saglasnost</u> <u>Sakupljanje saglasnosti + Prvo merenje A „PPIŽ“ (BT)</u> <u>+ROIS</u>	<u>1.dan down regulacije</u> <u>2.dan up regulacije</u>	<u>Ambulanta ART</u> <u>12-14. 0h</u>
<u>117 žena Drugo merenje B „PPIŽ“ (COH)</u> <u>ROIS</u>	<u>Kraj COH=dan OMT</u>	<u>Ambulanta ART</u> <u>12-14.00h</u>
<u>117 žena Treće merenje C „PPIŽ“ (OPU)</u> <u>+ROIS</u>	<u>30 do 60 min pre OPU</u>	<u>Ambulanta ART</u> <u>08.00-10.00h</u>
<u>116 žena Četvrto merenje D „PPIŽ“ (ET)</u> <u>+ROIS</u>	<u>2-3. dana posle OPU</u>	<u>Ambulanta ART</u> <u>10.00-11.00h</u>
<u>110 žena Peto merenje E „PPIŽ“ (ST)</u> <u>+ROIS</u> <u>+ pismeni komentar infertilnih žena o protekloj studiji</u>	<u>β hCG Serum test</u>	<u>Ambulanta ART</u> <u>08.00-10.00h</u>

ROIS Ručno unošenje intenziteta simptoma tokom vođenja razgovora sa ženom”,

Da bismo što kvalitetnije analizirali izveštaj intervjua, posebnu pažnju smo posvetili izbegavanju uticaja spoljnih faktora. Uticaj fluktuacije simptoma u toku dana, izbegli smo vođenjem razgovora uvek u isto vreme: prvo merenje je sprovedeno između 12.00 i 15.00h. Drugo merenje je sprovedeno u istom vremenskom intervalu poslednjeg dana hormonske stimulacije, između 12.00 i 15.00h. Treće merenje izvodili smo od pola do sat vremena pre aspiracije jajnih ćelija. Četvrto merenje je rađeno drugi do treći dan nakon OPU neposredno nakon odluke embriologa o izvođenju embriotransfera, a 30 do 60 min pre embriotransfera. Peto merenje je sprovedeno 16.og dana od aspiracije, između 07.00 i 09.00h a nakon uzimanja krvi u laboratoriji za serumsko utvrđivanje trudnoće. Uticaj prostornog faktora smo izbegli korišćenjem istih prostorija za sve pacijente u vreme izvođenja intervjua. Ocena psiholoških problema infertilne žene se zasnivala na njenom stanju u toku proteklih dana, najmanje dva dana. S obzirom da se testiranje ponavljalo 5 puta kod svake ispitanice, pojedinačne ocene su se donosile nezavisno od prethodnih. Procenjivač je za svako testiranje koristio iste definicije simptoma date u priručniku za svaku skalu ponaosob kako bi bio siguran da na adekvatan način interpretira pitanje iz upitnika, kao i da korektno procenjuje intenzitet simptoma. Procenjivač je uvek koristio bateriju testova istim redosledom, počinje sa intervjuom BPRS-19, nastavlja intervjuom HAMA-14 i završava upitnikom DASS-21. Očekivano vreme za set od tri skale ispitivanja uzima oko 25-30 minuta po pacijentu. Interpretacija rezultata testiranja: viši skorovi indikuju veće nivoe psiholoških problema.

3.3. Statistička obrada (analiza) podataka i prikaz rezultata

U ovoj studiji korišćene su deskriptivne i analitičke statističke metode.

Od deskriptivnih, korišćeni su:

- apsolutni i relativni brojevi (n,%)
- mere centralne tendencije (aritmetička sredina)
- mere disperzije (standardna devijacija,)

Od analitičkih statističkih metoda korišćeni su testovi razlike i analiza povezanosti.

Testovi razlike koji su korišćeni su:

- parametarski (ANOVA)
- neparametarski (Kruskal-Wallis test, Hi-kvadrat test, Mann-Whitney U test, Friedman test, Wilcoxon test).

Analiza povezanosti obuhvatila je korelacionu analizu (Spirmanovu) i analizu kovarijanse (ANCOVA). Binarnom logističkom regresijom analizirali smo povezanosti skorova sa krajnjim ishodom.

Rezultati su prikazani tabelarno, grafički i ilustracijama.

Svi podaci su obrađeni u SPSS 20.0 (IBM korporacija) softverskom paketu

4. REZULTATI

4.1. Demografske karakteristike

Demografski i klinički podaci učesnica studije podeljeni su na deskriptivna i numerička obeležja.

4.1.1. Deskriptivna obeležja

Deskriptivna obeležja su uključila demografsko-klinička obeležja prikazana u tabeli 1 i podatke o ranijim intervencijama i operacijama koje su u svom izvođenju imale primenu lekova za opštu i.v. anesteziju i prikazane u tabeli 2.

Rezultati su prikazani brojem ispitanica i procentom. Među ispitanicama starosne dobi od 24 do 40 godina, postojale su statistički značajne razlike u pogledu zastupljenosti sekundarnog infertiliteta ($p=0.012$), žene sa endometriozaom i žene sa TFI imaju najveću zastupljenost sekundarnog infertiliteta. Statistička značajnost je dobijena i kod iregularnosti u menstrualnom ciklusu ($p=0.000$) a što je i očekivani simptom za žene sa sindromom policističnih jajnika (PCOS). Neobjašnjen infertilitet kao i TFI imaju najveću zastupljenost konzumenata slane ishrane ($p=0,011$). Po svim ostalim dole navedenim obeležjima od mesta življenja, bračnog statusa, obrazovanja, aktuelnog statusa pušenja, konzumiranja kafe i sportske aktivnosti nije bilo statistički značajnih razlika. U pogledu socijalnog statusa tokom VTO procedure zaposlene ispitanice su od dana OPU (vreme C) bile na bolovanju. Svim ispitanicama je nakon toga savetovano mirovanje.

Anamnestički podaci vezani za ranije posete psihologu govore da naša grupa ispitanica nije imala napade depresije niti anksioznosti u prošlosti. Najčešći razlog za obraćanje neuropsihijatru je bio preventivan zbog stresnog iskustva (6 žena), potom adolescentna kriza u 2 žene, podrška pripremi za VTO 2 žene i glavobolja 1 žena (Tabela 1).

Tabela 1 Demografsko-klinički podaci i higijensko-dijetetski status među grupama

Obeležja	Grupa				X ²	P
	PCOS (N=29)	UI (N=38)	Endometrioza (N=38)	TFI (N=15)		
Mesto	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	1.016	0.923
Grad	28(96.6%)	36(94.7%)	37(97.4%)	15(100%)		
Selo	1(3.4%)	2(5.3%)	1(2.6%)	0(0%)		
Bračni status	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	5.026	0.170
Venčana	24(82.8%)	33(86.8%)	30(78.9%)	9(60.0%)		
Nevenčana	5(17.2%)	5(13.2%)	8(21.1%)	6(40.0%)		
Obrazovanje	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	10.725	0.096
Osnovno	0(0%)	5(13.2%)	5(13.2%)	3(20.0%)		
Srednje	16(55.2%)	15(39.5%)	15(39.5%)	10(66.7%)		
Visoko	13(44.8%)	18(47.4%)	18(47.4%)	2(13.3%)		
Pušenje	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	3.037	0.386
Da	10(34.5%)	12(31.6%)	7(18.4%)	3(20.0%)		
Ne	19(65.5%)	26(68.4%)	31(81.6%)	12(80.0%)		
Kafa	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	1.160	0.763
Da	27(93.1%)	33(86.8%)	33(86.8%)	14(93.3%)		
Ne	2(6.9%)	5(13.2%)	5(13.2%)	1(6.7%)		
Slana ishrana	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	11,154	0,011
Da	0	4(10.5%)	0	3(20%)		
Ne	29(100%)	34(89.5%)	38(100%)	12(80%)		

Sport	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	4.588	0.205
Rekreativno	9(31%)	8(21.1%)	4(10.5%)	4(26.7%)		
Ne	20(69%)	30(78.9%)	34(89.5%)	11(73.3%)		
Infertilitet	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	10.947	0.012
Primarni	24(82.8%)	36(94.7%)	27(71.1%)	9(60.0%)		
Sekundarni	5(17.2%)	2(5.3%)	11(28.9%)	6(40.0%)		
Menstrualni ciklus	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	33.319	<0.0001
Redovan	18(62.1%)	38(100%)	37(97.4%)	15(100%)		
Neredovan	11(37.9%)	0(0.0%)	1(2.6%)	0(0%)		
Psihološki status	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	17.711	0.125
Bez saveta	27(93.2%)	37 (97.4%)	30 (78.9%)	15(100%)		
Stres	0	1(2,6%)	5 (13.2%)	0		
VTO priprema	1(3.4%)	0	1 (2.6%)	0		
Adolescencija	0	0	2 (5.3%)	0		
Glavobolja	1(3.4%)	0	0	0		
Socijalni status (faze VTO)	A/B/C/D/E(N)	A/B/C/D/E(N)	A/B/C/D/E(N)	A/B/C/D/E(N)	9.285	0.411
Radni odnos (N)	9/11/12/12/10	10/10/10/10/9	10/12/12/11/10	3/3/3/3/3		
Bolovanje (N)	0/15/15/16/15	5/18/22/21/20	5/15/18/19/17	1/6/8/9/8		
Nezaposlena/odmor (N)	20/3/2/1/1	23/10/6/7/7	23/9/6/4/3	11/5/3/2/3		

Skraćenice su objašnjene u tekstu

Podaci o ispitivanju i predhodnim lečenjima infertiliteta koji u svom izvođenju imaju uvođenje žene u anesteziju dati su u tabeli 2. Statistički značajno visok procenat hiruških intervencija, a što je očekivano, zabeležen je u grupi žena sa endometriozom i u grupi žena sa tubarnim faktorom infertiliteta.

Tabela 2. Deskriptivna obeležja koja u sebi imaju ispitivanje i lečenje steriliteta u anesteziji

Intervencije	Grupa				Chi-Square tests	p
	PCOS	UI	EI	TFI		
HSG N(%)	25(86.2%)	26(68.4%)	26(68.4%)	12(80%)	3.770	0.287
Operacije					33.370	<0.0001
Da N(%)	11(37.9%)	17(44.7%)	35(92.1%)	14(93.3%)		
Ne N(%)	18(62.1%)	21(55.3%)	3(7.9%)	1(6.7%)		
Histeroskopija N	3+2vezane	+5vezane	6+2vezane	1+3vezane		
Salpingektomija N (%)	1(3.4%)	1(2.6%)	3(7.9%)	3(20%)	25.855	0.119
Cystectomy N (%)	0	1(97.4%)	11(71.1%)	2(86.7%)	217.892	<0.0001

+histeroskopije vezane sa celioskopijom, EI-endometrioza

4.1.2. Numerička obeležja

Numerička obeležja koja opisuju rezervu jajnika uključujući i anamnestičke podatke od istog interesa, prikazana su u tabeli 3 a vrednosti su izražene aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom ($\bar{X} \pm SD$). Razlike u pogledu parametara rezerve jajnika su očekivane, tako da je nivo AMH i broj malih antralnih folikula bio najveći u PCOS žena. U pogledu starosne dobi, postojale su visoko statistički značajne razlike ($p=0.008$), tako da su najstarije žene bile u grupi sa endometriozom i sa neobjašnjenim infertilitetom (tabela 3). U pogledu BMI dobijena je razlika koja nije statistički značajna ($p=0.083$). Upoređivanjem dužine infertiliteta i prethodnih tretmana infertiliteta tj broja vantelesnih oplodnji, broja inseminacija i broja stimulisanih ciklusa nije bilo značajnih razlika.

Tabela 3 Numerička obeležja koja su povezana sa rezervom jajnika

Obeležja	Grupa				Test	P
	PCOS $\bar{X} \pm SD$	Idiopatski $\bar{X} \pm SD$	Endometrioza $\bar{X} \pm SD$	TFI $\bar{X} \pm SD$		
Starost (godine)	31.72±3.67	34.08±3.61	34.59±3.41	32.60±3.89	F4.164b	0.008
BMI (kg/m ²)	22.68±3.05	22.10±2.36	22.31±2.46	24.19±3.50	X ² 2.279a	0.083
AMH (ng/ml)	6.53±5.30	1.64±1.26	1.53±1.60	1.32±0.88	X ² 41.565a	<0.001
Broj malih antalnih folikula (Σ MAF)	42.34±20.97	12.63±7.30	11.61±7.12	9.93±5.65	F 48.100b	<0.001
Dužine steriliteta (godine)	4.14±2.80	4.11±2.93	4.97±2.95	5.40±3.14	X ² 6.827a	0.078
Broj IVF ciklusa	3.14±1.356	3.50±1.084	3.29±1.183	2.67±1.397	X ² 1.753a	0.160
Broj AIH ciklusa	0.21±0.49	0.53±1.35	0.61±1.39	0.33±0.82	X ² 0.461a	0.927
Broj Clomifen ciklusa	0.38±0.98	0.39±1.44	0.29±0.80	0.67±1.63	X ² 1.019a	0.797
Broj AIH+clomifen ciklusa	0.59±1.12	0.89±1.57	0.34±0.85	0.47±1.25	X ² 4.905a	0.179

a. Kruskal Wallis Test b. Chi-Square Tests, Σ MAF- ukupan broj malih antralnih folikula za oba jajnika

4.2. Konzervativni i operativni tretman tokom vantelesne oplodnje

U tabeli 4 prikazana su obeležja koja u sebi uključuju aktuelnu terapiju koja je sadržana u proceduri VTO: terapija za stimulaciju jajnika i anesteziju. Dobijene vrednosti su izražene aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom ($\bar{X} \pm SD$), odnosno brojem ispitanika (N) i procentima. Statistički značajne razlike dobijene su u pogledu primenjenog protokola kontrolisane ovarijalne stimulacije (Kratak-Cetrotide, Dug-Diphereline), ukupne količine primljenih gonadotropina za stimulaciju jajnika izražene u internacionalnim jedinicama (IU), u pogledu primenjenog gonadotropina za završno sazrevanje jajne ćelije (Pregnyl, odn. Ovitrelle), u pogledu trajanja anestezije i u pogledu količine primljenih lekova u toku anestezije.

Prikazane razlike su očekivane jer su povezane sa uzrokom infertiliteta:

1. vrsta protokola se određuje na samom početku prema uzroku infertiliteta ($p < 0.05$)
2. količina primljenih gonadotropina se dozira u prvih 3 do 4 dana u zavisnosti od uzroka infertiliteta ($p < 0.01$)
3. vrsta OMT je povezan sa odgovorom jajnika na stimulaciju koji se unapred očekuje shodno uzroku infertiliteta ($p < 0.01$)
4. vreme trajanja anestezije je zavisno od broja folikula.

Prema iznetom, ispitanice sa PCOS su uglavnom na GnRh agonist protokolu (Diphereline), koriste najmanju dozu gonadotropina za stimulaciju, dobijaju uglavnom rekombinantni hCG (Ovitrelle) i najduže su u anesteziji (tabela 4).

Tabela 4 Terapija u kontrolisanoj ovarijalnoj stimulaciji (COH) i anesteziji

Terapija	Grupa				Test a	p
	PCOS (N=29)	UI (N=38)	Endometrioza (N=38)	TFI (N=15)		
COH	N $\bar{X} \pm SD$	N $\bar{X} \pm SD$	N $\bar{X} \pm SD$	N $\bar{X} \pm SD$		
Menopur IU	29 1014±404	38 1510±386	36 1498±461	14 1633±416	11.237	<0.0001
Gonal F IU	27 502±348	35 916±535	27 823±646	14 1238±494	6.787	<0.0001
Puregon IU	7 386±378	9 1033±638	13 1254±778	1 1300	2.719	0.065
PROTOKOL COH	N (%)	N (%)	N (%) a	N (%) b		
Cetrotide	3 (10.3%)	25(65.8%)	27(71,1%)	11(73.3%)	14.259	<0.0001
Diphereline	26 (89.7%)	13(34.2%)	9(23.7%)	3(20%)	3.284	0.029
TRIGGER(OMT)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	13.729	0.003
Pregnyl IU	1(3.4%)	15(39.5%)	15(41.7%)	4(28.6%)		
Ovitrel (mcg)	28(96.6%)	23(60.5%)	21(58.3%)	10(71.4%)		
Anestezija	N $\bar{X} \pm SD$	N $\bar{X} \pm SD$	N $\bar{X} \pm SD$	N $\bar{X} \pm SD$		
Trajanje (min)	18.38±6.60	14.71±4.26	15.17±4.72	14.29±4.04	3.704	0.014
Diprivan(mg)	27 231±83	35 213±77	33 220 ±86	12 211±115	0.278	0.841
Midazolam (ml)	16 0.55±0.51	21 0.68±0.70	21 0.64±0.59	10 0.71±0.47	0.351	0.789
Inh N ₂ O(l)	13 1.86±2.29	23 2.30±2.16	11 1.54±2.51	5 1.64±2.41	0.716	0.545
Fentanil (mcg)	22 43±29	31 61±37	30 54±32	13 54±24	1.596	0.194
Remifentanil (mg)	6 0.10±0.20	6 0.08±0.19	4 0.05±0.16	1 0.01±0.05	0.936	0.426
Inh.O ₂ (l)	13 1.86±2.29	23 2.30±2.16	12 1.54±2.51	5 1.64±2.41	0.716	0.545

N(%): broj i procenat ispitanica, a: obustavljeno dve ispitanice (5.3%), b: obustavljena jedna ispitanica (6.7%), a Chi-Square Tests (F)

4.3. Rezultati ishoda vantelesne oplodnje

U tabeli 5 prikazana su obeležja ishoda VTO čije su vrednosti izražene aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom. Ishod VTO tretmana je iskazan: količinom potrošenih gonadotropina (TAG), brojem periovulatornih folikula (Σ PF), maksimalnim nivoom estradiola tokom COH-a (E_2 COH max.), nivoom estradiola na dan primanja injekcije za finalno sazrevanje jajne ćelije (E_2 OMT odn E_2 COH trigger), debljinom endometriuma (TE), ukupan broj sakupljenih jajnih ćelija (Σ oocita), kvalitetom jajnih ćelija: ukupan broj zrelih jajnih ćelija određenih ICSI metodom ili ICSI/IVF metodom (Σ MII, Σ MII+ivf2pn), ukupan broj nezrelih jajnih ćelija gradusa MI (Σ MI), ukupan broj nezrelih jajnih ćelija gradusa GV (Σ GV), ukupan broj broj atretičnih jajnih ćelija (Σ DG), ukupan broj oplodjenih jajnih ćelija (Σ 2pn), stopom fertilizacije (FR), ukupan broj embriona (Σ embriona), ukupan broj embriona razvrstanih prema broju blastomera i procentu fragmentacije od gradusa 1 do gradusa 4 (gradus 5 nije dobijen), ukupan broj transferisanih embriona (Σ ET) i stopom implantacije (IR). Finalan ishod je izmeren 16. dana od sakupljanja jajnih ćelija i izražen je brojem i procentima ispitanica koje su ostvarile odn. nisu ostvarile biohemijsku trudnoću ili im je obustavljen ciklus. Ultrasonografsko testiranje kliničkih trudnoća je sa neznatnim odstupanjem potvrdilo ranije ostvarene biohemijske trudnoće. Kod dve žene sa endometriozaom i jedne žene sa neobjašnjenim infertilitetom nije potvrđena biohemijska trudnoća.

Visoko statistički značajna razlika između grupa je dobijena u pogledu količine primljenih gonadotropina, najveća potrošnja je pokazana u grupi sa tubarnim infertilitetom a najmanja u PCOS. Najveći broj nezrelih jajnih ćelija dobijen je u grupi žena sa PCOS. Najveći broj embriona je bio visokog kvaliteta, od gradusa 2 do gradusa 3, i u tom pogledu nije bilo razlike između grupa, iako je sa blagom naznakom značajnosti zapaženo da je suma embriona gradusa 1 bila najveća u žena sa tubarnim infertilitetom. Dobijene razlike su očekivane i povezane su sa uzrokom infertiliteta. Visoko statistički značajna razlika je pronađena u ukupnom broju dobijenih nezrelih jajnih ćelija u PCOS žena, što je takođe očekivano u stimulisanoj ciklusu sa policističnim jajnicima.

Tabela 5 Numerička obeležja ishoda VTO tretmana

Obeležja	Grupa				Test/p
	PCOS (N=29)	UI (N=38)	Endometrioza (N=38)	TFI (N=15)	
Menopur+Gonal+Puregon	1609±657	2610±768	2611±863	2850±735	13.764/<0.0001 ^a
∑PF	7.72±3.50	7.66±3.80	7.06±3.86	8.00±3.28	1.175/0.759 ^b
TE(mm)	11.04±1.64	10.23±1.58	10.33±1.88	14.11±7.05	1.450/0.232 ^a
E2 OMT (pmol/l)	6071±3599	6294±2743	5645±2956	5818±2549	0.317/0.813 ^a
E2max (pmol/l)	7696±2171	6415±2610	6562±2801	6435±2022	1.735/0.164 ^a
∑oocita	9.97±5.34	7.11±3.06	7.06±3.91	8.79±4.17	6.164/0.104 ^b
Kvalitet jajne ćelije					
∑MII + ivf 2pn	5.66±3.29	4.48±2.53	5.21±2.73	6.50±2.95	1.306/0.276 ^a
∑MII	4.10±2.96	4.14±2.61	3.55±2.20	4.07±1.73	0.403/0.751 ^a
∑MI	1.90±1.63	0.76±0.94	0.76±1.28	0.92±1.27	14.030/0.003 ^b
∑GV	0.69±1.65	0.63±0.94	0.29±0.76	0.07±0.27	7.254/0.064 ^b
∑DG	0.62±0.86	0.92±1.17	0.50±0.83	0.71±0.99	3.037/0.386 ^b
∑2pn	4.65±2.47	3.68±2.22	4.21±2.63	5.57±3.06	2.129/0.101 ^a
Stopa fertilizacije	0.73±0.29	0.73±0.27	0.77±0.26	0.82±0.18	0.499/0.683 ^a
∑embriona	4.34±3.42	3.55±2.25	3.86±2.78	5.43±2.98	4.614/0.202 ^b
Kvalitet embriona					
Embrioni gr.1	1.07±1.71	0.87±1.34	1.63±1.70	2.07±2.27	6.587/0.086 ^b
Embrioni gr.2	1.83±2.27	1.03±1.50	1.12±1.37	1.93±1.54	6.243/0.100 ^b
Embrioni gr.3	1.24±1.48	1.68±1.60	1.26±1.40	1.34±1.83	1.950/0.583 ^b
Embrioni gr.4	0	0	0.03± 0.17	0	2.382/0.497 ^b
∑ET	2.48±0.986	2.37±0.94	2.31±1.09	2.71±0.61	1.860/0.602 ^b
Stopa implantacije	0.19±0.11	0.24±0.21	0.20±0.18	0.18±0.10	0.543/0.909 ^b
Finalni ishod					10.240/0.114 ^c
Beta hCG pozitivan	15(51.7%)	16(42.1%)	18(47.4%)	3(20.0%)	
Beta hCG negativan	11(37.9%)	20(52.6%)	13(34.2%)	11(73.3%)	
ET obustavljen	3(10.3%)	2(5.3%)	7(18.4%)	1(6.7%)	

a. F ANOVA, b. χ^2 Kruskal Wallis Test, c. χ^2 Pearson Chi-Square

4.4. Rezultati merenja “PPIŽ” instrumentom

Rezultati merenja PPIŽ instrumentom su prikazani u tri segmenta a prema skali koja je korišćena za psihološko testiranje:

1. Merenja skora psihopatoloških faktora BPRS-19 i pripadajućih skorova podskala: anksiozno depresivni skor, skor povučenosti, skor poremećaja mišljenja, skor uzbuđenja i skor agresivnosti
2. Merenja skora anksioznosti skalom HAMA-14 i pripadajućim skorom podskale HAMA-6
3. Merenja skora distresa DASS-21 skalom i pripadajućim podskalama: skor depresije, anksioznosti i stresa.

4.4.1. Merenja psihopatoloških skorova skalom BPRS-19

Aritmetičke sredine sa standardnom devijacijom i testiranje razlike za merenja psihopatoloških faktora BPRS-19 i pripadajućih podskala prikazana su u tabeli 6.

Skorovi pripadajućih podskala skale BPRS-19 su: anksiozno-depresivni skor BPRS-ad, skor povučenost BPRS-wr, skor poremećaja mišljenja BPRS-td, skor uznemirenost BPRS-a i skor agresivnost BPRS-hs, mereni u 5 različitih vremenskih faza VTO procedure, odvojeno su prikazani tabelarno (tabela 6) i grafički (grafikoni 1-5) po etiološkim grupama.

Za svaki od psihopatoloških skorova date su najpre međugrupne razlike a odmah nakon toga i promene u vremenu.

Tabela.6 Opšti psihopatološki faktori BPRS-19 i pripadajuće podskale u studijskim grupama u pet ispitivanih faza VTO tretmana

BPRS u vremenu	Grupa				KW test	P
	PCOS (N=29)	UI (N=38)	Endometrijoza (N=38)	TFI (N=15)		
BPRS-19 Baseline	3.83±2.34	4.16±3.53	5.42±3.22	3.20±2.24	8.472	0.037*
BPRS-19 COH	3.72±2.91	3.32±3.09	4.06±2.90	2.93±2.46	3.296	0.348
BPRS-19 OPU	3.59±2.61	3.08±3.01	3.33±2.94	3.29±3.05	2.092	0.553
BPRS-19 ET	3.97±2.58	3.08±3.06	3.44±3.03	3.07±2.84	4.160	0.245
BPRS-19 ST	4.35±2.28	3.64±2.79	3.87±2.74	5.00±4.93	2.378	0.498
Friedman test/ p	4.402/0.354	10.771/0.029	12.958/0.011	8.333/0.080		
BPRS ad Baseline	2.59±1.57	2.03±1.92	3.00±1.79	2.20±1.42	7.732	0.052
BPRS ad COH	2.55±1.57	2.03±1.92	2.42±1.71	1.29±1.20	8.799	0.032*
BPRS ad OPU	2.48±1.94	1.95±1.83	2.00±1.64	1.86±1.35	2.753	0.431
BPRS ad ET	2.69±1.49	1.95±2.05	2.30±1.92	1.79±1.67	6.478	0.091
BPRS ad ST	3.27±1.54	2.42±1.70	2.70±1.51	3.50±2.71	5.675	0.129
Friedman test / p	7.056/0.133	11.993/0.017	13.861/0.008	15.535/0.004		
BPRS wr Baseline	0.31±0.66	0.34±0.67	0.47±0.86	0.33±0.62	0.413	0.938
BPRS wr COH	0.38±0.82	0.11±0.31	0.31±0.62	0.50±1.16	2.550	0.466
BPRS wr OPU	0.41±0.78	0.21±0.53	0.42±0.77	0.50±1.02	1.949	0.583
BPRS wr ET	0.28±0.70	0.26±0.69	0.41±0.86	0.50±1.16	0.890	0.828
BPRS wr ST	0.19±0.49	0.22±0.54	0.27±0.52	0.50±1.16	0.767	0.857

Friedman test / p	3.425/0.489	4.847/0.303	0.303/0.799	0.522/0.971		
BPRS td Baseline	0.21±0.41	0.45±1.01	0.47±0.77	0.67±0.26	4.582	0.205
BPRS td COH	0.07±0.26	0.37±0.82	0.39±0.64	0.21±0.58	6.080	0.108
BPRS td OPU	0.07±0.26	0.18±0.61	0.36±0.68	0.21±0.80	5.657	0.130
BPRS td ET	0.17±0.38	0.24±0.75	0.21±0.48	0.14±0.36	0.271	0.965
BPRS td ST	0.12±0.43	0.11±0.40	0.30±0.60	0.14±0.53	4.468	0.215
Friedman test / p	2.889/0.577	13.075/0.011	5.877/0.209	2.421/0.659		
BPRS a Baseline	0.45±0.57	0.63±1.02	0.71±0.84	0.40±0.51	2.335	0.502
BPRS a COH	0.62±0.94	0.63±0.82	0.58±0.65	0.64±0.84	0.122	0.989
BPRS a OPU	0.52±0.57	0.53±0.69	0.58±0.60	0.36±0.63	1.877	0.598
BPRS a ET	1.14±0.74	0.53±0.65	0.50±0.62	0.50±0.52	2.239	0.524
BPRS a ST	1.46±0.58	0.53±0.65	0.50±0.63	0.64±0.74	1.004	0.800
Friedman test / p	3.674/0.452	1.677/0.795	3.216/0.522	2.857/0.582		
BPRS hs Baseline	0.28±0.53	0.68±0.89	0.66±1.02	0.27±0.46	5.441	0.142
BPRS hs COH	0.10±0.31	0.18±0.39	0.31±0.79	0.29±0.61	1.452	0.693
BPRS hs OPU	0.10±0.31	0.21±0.47	0.11±0.32	0.29±0.61	1.926	0.588
BPRS hs ET	0.10±0.41	0.11±0.31	0.03±0.17	0.21±0.43	4.398	0.222
BPRS hs ST	0.15±0.37	0.36±0.68	0.23±0.50	0.29±0.83	1.900	0.594
Friedman test / p	3.339/0.503	28.101/<0.0001	17.600/0.001	0.410/0.982		

KW Kruskal Wallis Test (χ^2). Skraćenice su objašnjene u tekstu

BPRS-19 SKALA

MEĐUGRUPNE RAZLIKE OPŠTEG PSIHOPATOLOŠKOG SKORA BPRS-19

Postoji statistički značajna razlika skora BPRS-19 na početku VTO ($p=0.037$). Ispitanice sa endometriozom imaju statistički potvrđeno najveći BPRS-19 skor, dok grupa sa TFI najmanji (tabela 6).

PROMENE U VREMENU UKUPNOG PSIHOPATOLOŠKOG SKORA BPRS-19

Promene u vremenu BPRS-19 skora su prikazane u tabeli 6 i grafikonu 1.

Postoji visoko statistički značajna promena u vremenu vrednosti BPRS-19 skora (Chi-Square 25.637, $p=0.000$) kod svih ispitanica nezavisno od etiologije.

Ispitivanjem promena kroz vreme kod ispitanica, vezano za etiologiju jedino nije konstatovana značajnost u grupi sa PCOS. Statistički značajna promena dobijena je u grupi sa endometriozom ($p=0.011$) i kod neobjašnjelog infertiliteta ($p=0.029$), Grafički prikaz promena u vremenu BPRS-19 skora dat je na grafikonu 1.

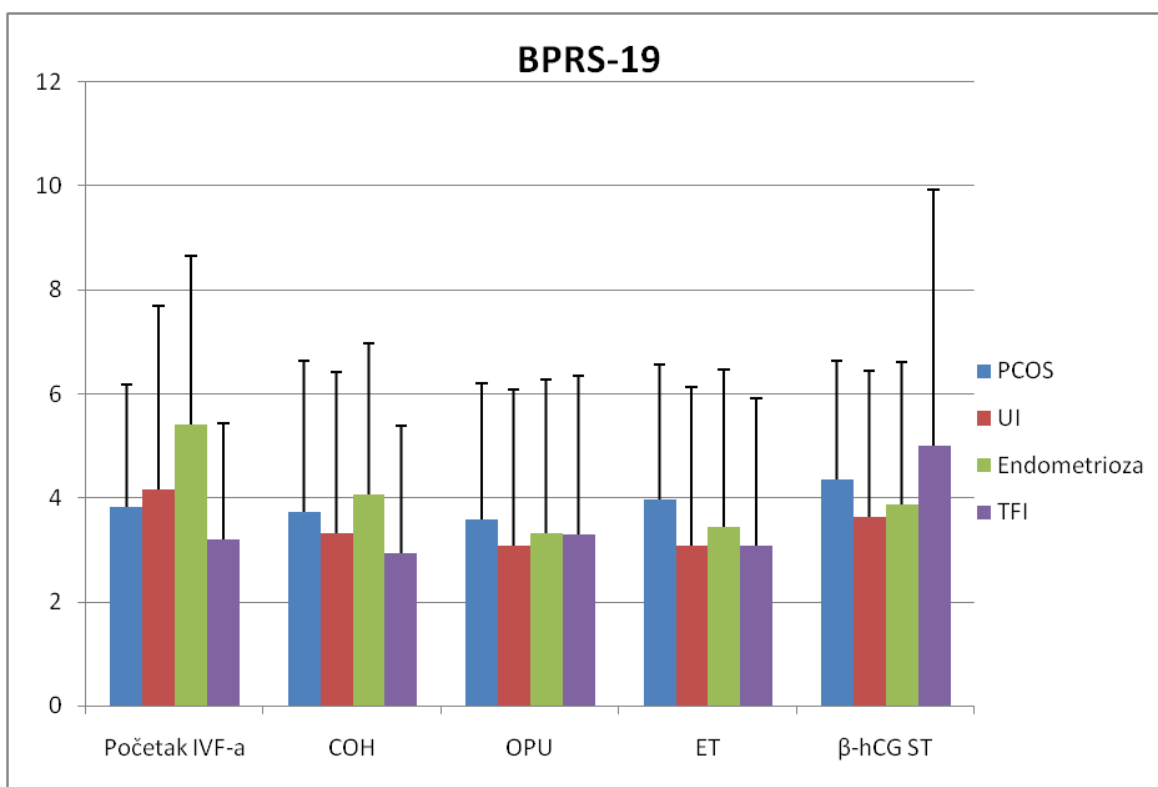
NAKNADNA POREĐENJA UKUPNOG PSIHOPATOLOŠKOG SKORA BPRS-19

Kod neobjašnjelog infertiliteta (UI) uočena je statistički značajna promena vrednosti BPRS-19 skora u vremenu ET u odnosu na vrednosti skora na početku VTO i ST fazi ($Z=2.094$, $p=0.036$; $Z=2.417$, $p=0.016$).

Kod endometrije je dobijena statistička značajnost između vrednosti BPRS-19 skora u fazi COH, OPU, ET i ST u odnosu na početak ($Z=2.548$, $p=0.011$; $Z=3.341$, $p=0.001$; $Z=3.447$, $p=0.001$; $Z=2.015$, $p=0.044$ ponaosob).

U TFI grupi dobili smo statistički značajnu promenu u vremenu vrednosti BPRS-19 skora u fazi ST u odnosu na faze COH, OPU i ET ($Z=-2.257$, $p=0.024$; $Z=-2.106$, $p=0.035$; $Z=-2.708$, $p=0.007$ ponaosob).

Grafikon 1 Vremenske promene skora psihopatološke skale BPRS-19



BPRS-ad PODSKALA

MEĐUGRUPNE RAZLIKE ANKSIOZNO DEPRESIVNOG SKORA BPRS-ad

Postoji statistički značajna razlika u vremenskoj fazi COH ($p=0.032$), a u vremenskoj fazi Početak VTO nema statističke značajnosti ($p=0.052$). Ispitanice sa PCOS u vremenu COH imaju najveći skor BPRS-ad 2.55 ± 1.57 dok grupa sa TFI najmanji 1.29 ± 1.20 ($p=0.032$).

PROMENE U VREMENU ANKSIOZNO-DEPRESIVNOG SKORA BPRS-ad

Promene u vremenu skora podskale BPRS-ad skora su prikazane u tabeli 6 i grafikonu 2. Postoji visoko statistički značajna promena u vremenu, vrednosti skora BPRS-ad (Chi-Square 35.352, $p=0.000$) kod svih ispitanica nezavisno od etiologije. Grafički prikaz vremenskih promena BPRS-ad date su na grafikonu 2.

Analizom skora BPRS-ad po etiološkim grupama kroz vreme, uočena je:

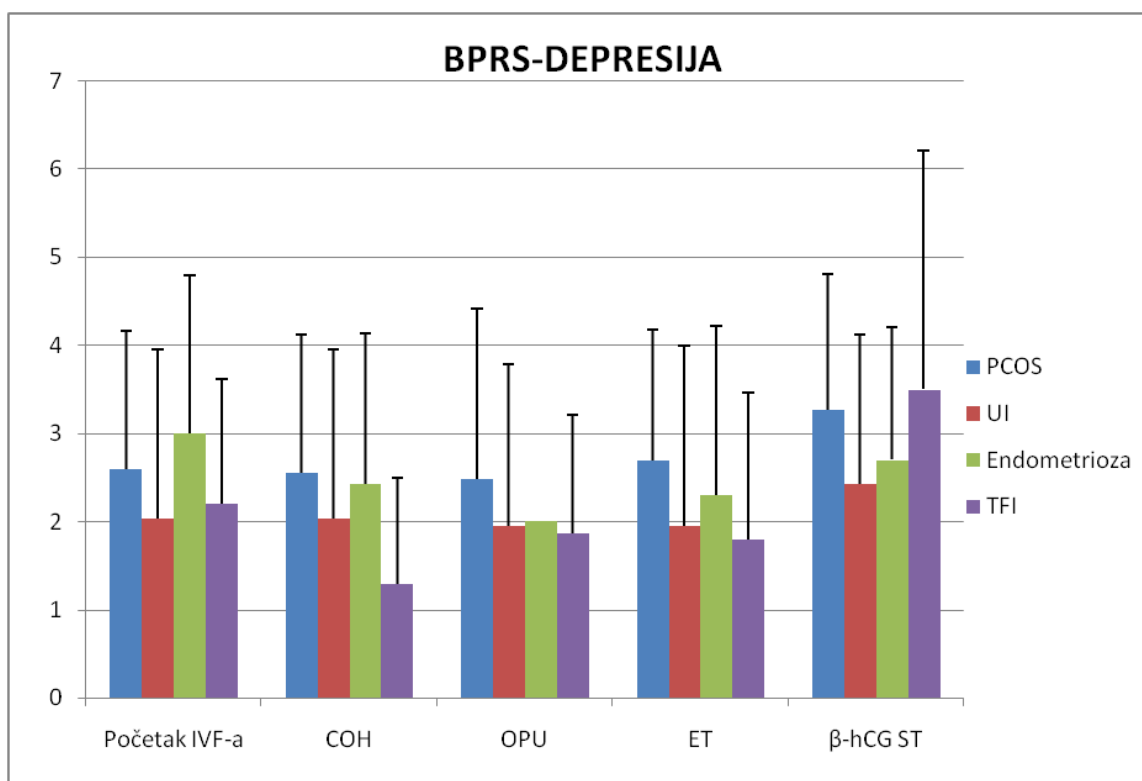
1. Kod endometrioze i grupe TFI visoko statistički značajna promena ($p=0.008$ i $p=0.008$).
2. Kod neobjašnjelog infertiliteta je pronađena statistički značajna promena ($p=0.017$)
3. U grupi PCOS nije bilo statistički značajnih vremenskih promena u skoru BPRS-ad podgrupe.

NAKNADNA POREĐENJA ANKSIOZNO-DEPRESIVNOG SKORA BPRS-ad

1. Kod PCOS ispitanica nađena je statistička značajnost u pogledu razlike između skora BPRS-ad u korist viših vrednosti u ST fazi u odnosu na početak VTO i vremensku fazu OPU (Z-1.974, $p=0.048$; Z-2.264, $p=0.024$). Razlike skora između vremena ST i ostalih vremenskih faza COH i ET nisu statistički značajne iako su vrednosti p bliske statističkoj značajnosti ($p=0.059$, $p=0.054$).
2. Kod neobjašnjelog infertiliteta (UI) uočene su statistički značajne vremenske promene te su vrednosti skora BPRS-ad u fazi ST veće u odnosu na fazu COH, OPU i ET (Z-2.318, $p=0.020$; Z-2.109, $p=0.035$; Z-2.476, $p=0.013$) dok u odnosu na početak VTO nije bilo statistički značajnih promena.
3. Kod endometrioze imamo statistički značajan porast od vremena OPU do ST faze (Z-2.019, $p=0.043$) i statistički značajno veći skor na početku VTO u odnosu na vreme OPU kao i u odnosu na vreme ET (Z-3.062, $p=0.002$; Z-2.502, $p=0.012$).

4. Kod TFI visoko statistički značajne promene dobijene su upoređivanjem visokog skora vremenske faze ST u odnosu na niže skorove u fazama COH, OPU i ET (Z-2.607, p=0.009; Z-2.630, p=0.009; Z-2.834, p=0.005 ponaosob).

Grafikon 2 Vremenske promene anksiozno-depresivnog skora BPRS-ad



BPRS-wr PODSKALA

MEĐUGRUPNE RAZLIKE SKORA MOTORNE USPORENOSTI BPRS-wr

Statističkom analizom podataka, nije uočena razlika između grupa ispitanica u pogledu skora podskale povučенosti tj. motorna usporenost BPRS-wr svim ispitivanim vremenskim fazama.

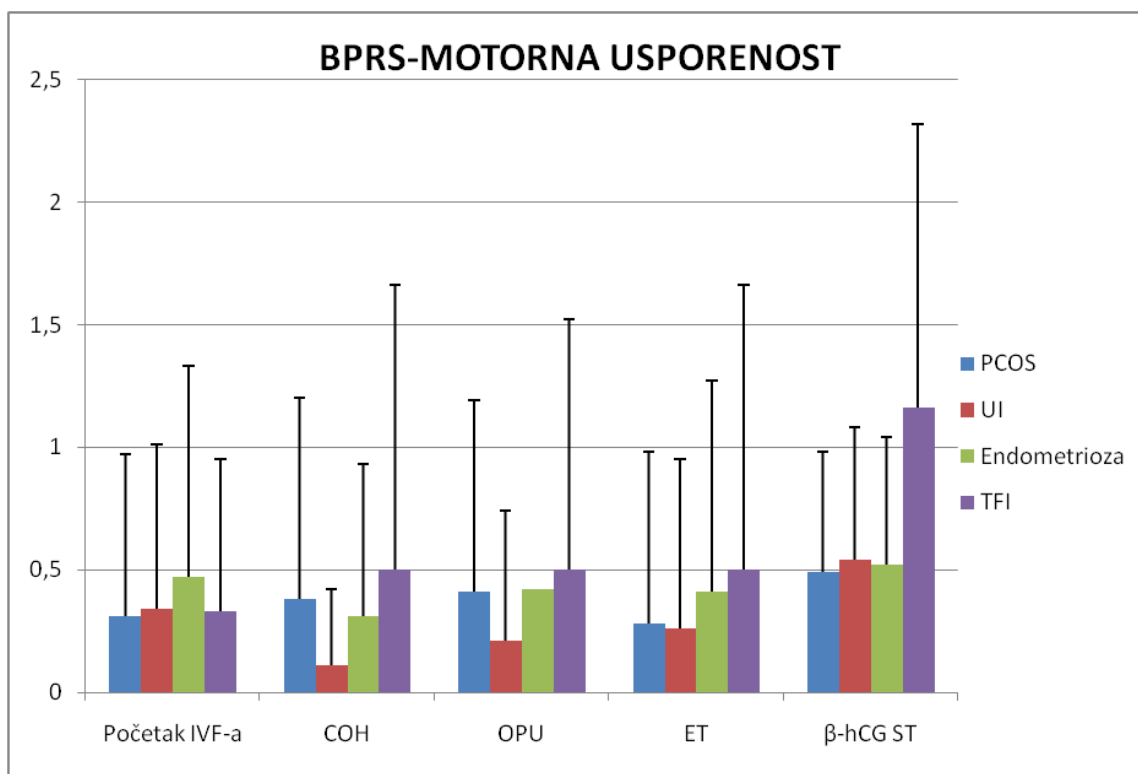
PROMENE U VREMENU SKORA MOTORNA USPORENOST BPRS-wr

Promene u vremenu skora podskale povučenosti tj. motorna usporenost BPRS-wr su prikazane u tabeli 6 i grafikonu 3.

Nije dobijena statistički značajna razlika u promeni skora BPRS-wr u ispitivanim vremenskim fazama na celom uzorku ispitanica.

Analizom skora BPRS-wr po grupama kroz vreme, nije uočena statistički značajna promena kod ispitivanih grupa.

Grafikon 3 Vremenske promene skora motorne usporenosti BPRS-wr



BPRS-a PODSKALA

MEĐUGRUPNE RAZLIKE SKORA UZBUĐENOSTI BPRS-a

Statističkom analizom podataka, nije uočena razlika između grupa ispitanica u ispitivanim vremenskim fazama.

PROMENE U VREMENU SKORA UZBUĐENOSTI BPRS-a

Odsustvo promena u vremenu i merenja skora podskale uzbuđenosti BPRS-a su prikazane u tabeli 6

Nije pronađena statistički značajna razlika u vremenskoj promeni skora BPRS-a u ispitivanim vremenskim fazama na celom uzorku ispitanica.

Analizom skora BPRS-a ispitanica kroz vreme, nije uočena statistički značajna razlika unutar ispitivanih grupa.

BPRS-td PODSKALA

MEĐUGRUPNE RAZLIKE SKORA POREMEĆAJ MIŠLJENJA BPRS-td

Statističkom analizom podataka nije uočena razlika između grupa ispitanica u svim ispitivanim vremenskim fazama.

PROMENE U VREMENU SKORA POREMEĆAJ MIŠLJENJA BPRS-td

Promene u vremenu skora podskale poremećaj mišljenja BPRS-td su prikazane u tabeli 6 i grafikonu 4.

Visoko statistički značajna razlika je pokazana u promeni skora BPRS-td u ispitivanim vremenskim fazama na celom uzorku ispitanica (Chi-Square 11.531, $p=0.021$).

Analizom skora BPRS-td po grupama kroz vreme, uočena je statistički značajna razlika unutar grupe sa neobjašnjenim infertilitetom koja se ogleda u padu skora od početka VTO

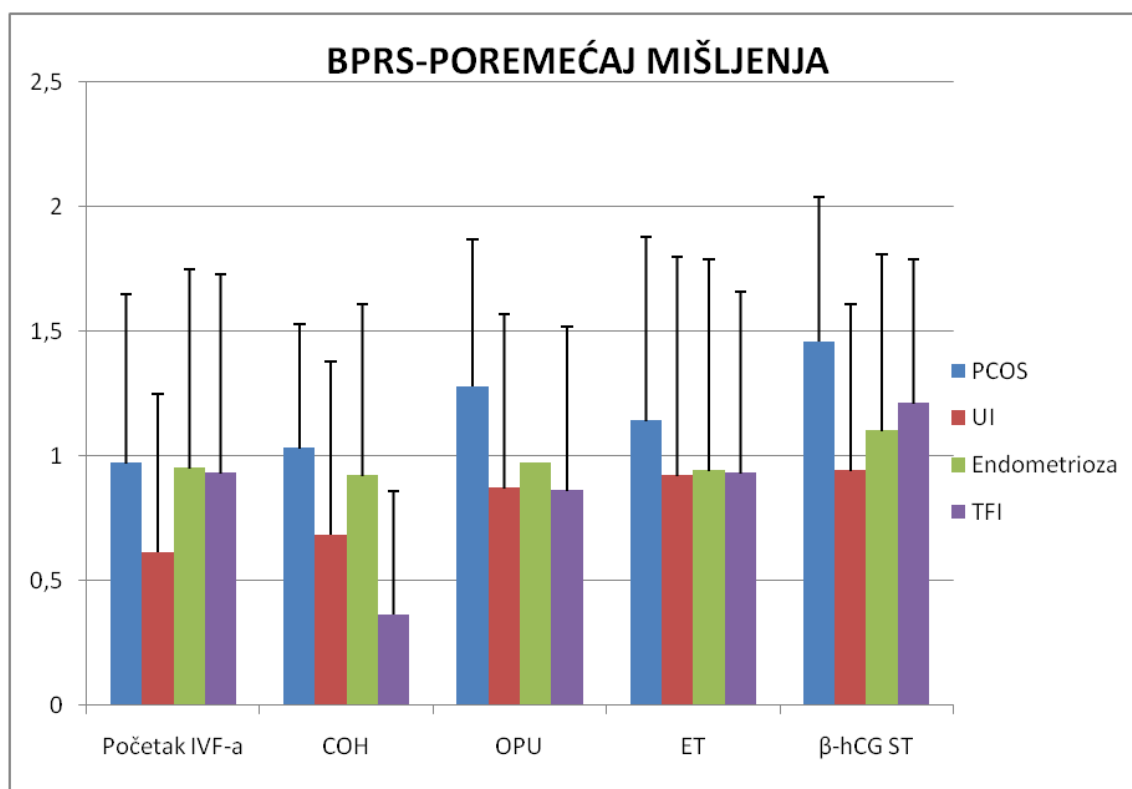
0.45±1.01 do ST faze 0.11±0.40 (p=0.011), dok kod ostalih grupa ispitanica nije uočena statistički značajna promena.

NAKNADNA POREĐENJA SKORA POREMEĆAJ MIŠLJENJA BPRS-td

Kod neobjašnjenog infertiliteta (UI) uočene su statistički značajne vremenske promene u intervalu od početka VTO do faze OPU odnosno faze ST (Z-2.066, p=0.039; Z-2.310, p=0.021), kao i u intervalu između faze COH i vremenske faze OPU odnosno ST faze (Z-2.333, p=0.020; Z-2.460, p=0.014).

Kod endometrioze dobijena je statistički značajna promena između vremena ET u odnosu na početak VTO i vreme COH (Z-2.165, p=0.030; Z-2.449, p=0.014), dok u odnosu na vremensku fazu C imamo razliku koja nije statistički značajna (p=0.059).

Grafikon 4 Vremenske promene skora poremećaja mišljenja BPRS-td



BPRS-hs PODSKALA

MEĐUGRUPNE RAZLIKE SKORA AGRESIVNOSTI BPRS-hs

Statističkom analizom podataka, nije uočena razlika između grupa ispitanica u svim ispitivanim vremenskim fazama

PROMENE U VREMENU SKORA AGRESIVNOSTI BPRS-hs

Promene u vremenu i merenja skora podskale agresivnosti BPRS-hs su prikazane u tabeli 6 i grafikonu 5.

Visoko statistički značajna razlika je pokazana u promeni skora BPRS-hs u ispitivanim vremenskim fazama na celom uzorku ispitanica (Chi-Square 39.190, $p=0.000$).

NAKNADNA POREĐENJA SKORA AGRESIVNOSTI BPRS-hs

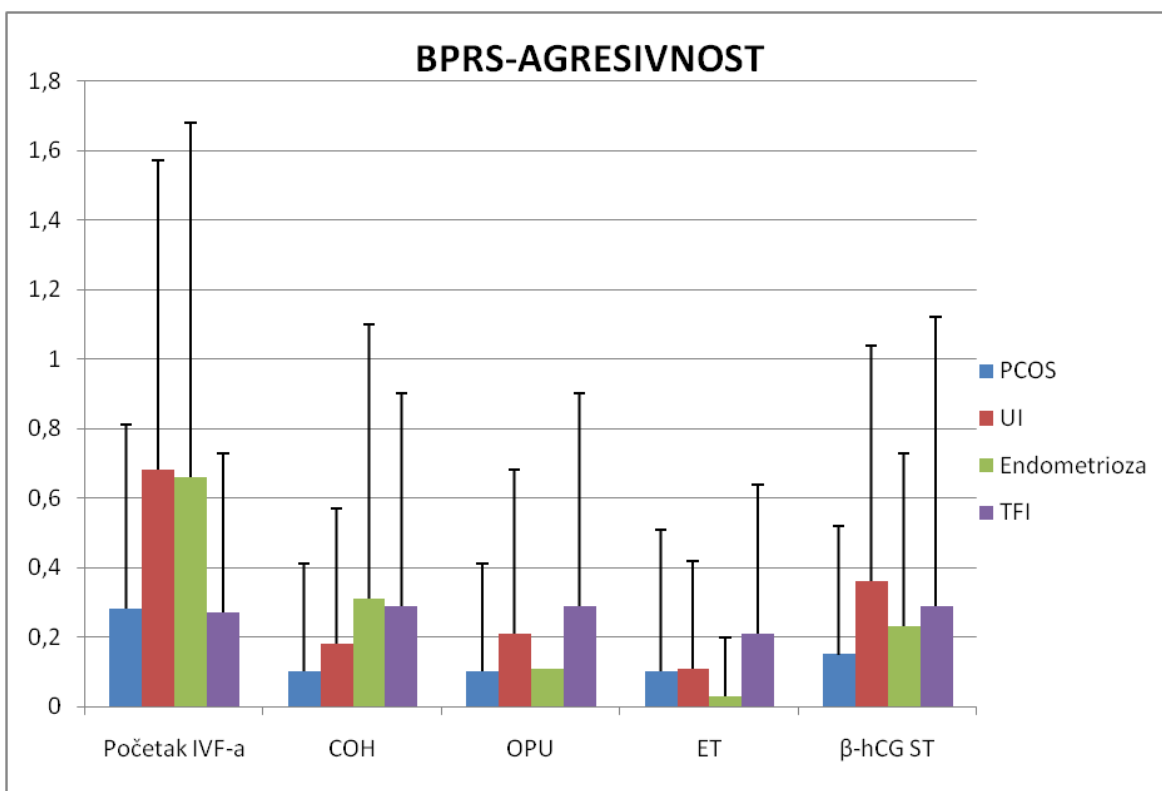
Naknadna poređenja po grupama otkrivaju u kojim su vremenskim fazama ispitanice najosetljivije. U grupi PCOS i TFI nije bilo statistički značajnog ni pada ni porasta vrednosti skora.

Kod neobjašnjelog infertiliteta (UI) uočene su visoko statistički značajne vremenske promene kod BPRS-hs od faze početak VTO u odnosu na fazu COH, OPU i ET ($Z=3.214$, $p=0.001$; $Z=3.307$, $p=0.001$; $Z=3.458$, $p=0.001$) u pogledu postupnog pada agresivnosti u svakoj fazi ponaosob od 0.68 ± 0.89 do 0.11 ± 0.31 . Faza ST u odnosu na vremensku fazu ET pokazala je statistički značajnu razliku u korist porasta skora agresivnosti u fazi ST na 0.36 ± 0.68 ($Z=2.460$, $p=0.014$).

Skor BPRS-hs kod endometrioze i kod neobjašnjelog infertiliteta statistički se značajno menja između faze početak VTO u odnosu na fazu COH, OPU i ET ($Z=2.143$, $p=0.032$; $Z=3.038$, $p=0.002$; $Z=3.165$, $p=0.002$) u pogledu pada agresivnosti u svakoj fazi ponaosob od

0.66±1.02 do 0.03±0.17. U ovoj tendenciji pada agresivnosti od početka tretmana do dana ET došlo je do značajnog pada agresivnosti posle COH-a. Takođe kao i kod neobjašnjelog i kod endometrioze, faza ST u odnosu na vremensku fazu ET pokazala je statistički značajnu razliku u korist porasta skora agresivnosti u fazi ST (Z-2.121, p=0.034), a vreme ET je pokazalo statističku značajnost u odnosu na vreme COH (Z-2.264, p=0.024).

Grafikon 5 Vremenske promene skora agresivnosti BPRS-hs



4.4.2. Merenja skora anksioznosti skalom HAMA-14 i podskalom HAMA-6

Aritmetičke sredine sa standardnom devijacijom i testiranje razlike za merenja simptoma anksioznosti obuhvaćenih skalom HAMA-14 i pripadajuća podskala HAMA-6 prikazani su u tabeli 7.

Za svaki skor anksioznosti ponaosob i HAMA-14 i HAMA-6 date su najpre međugrupne razlike a odmah nakon toga i promene u vremenu.

Tabela 7 Skor anksioznosti HAMA-14 i pripadajuće podskale anksioznosti HAMA-6 merenih u ispitivanim vremenskih fazama prema etiološkim grupama

HAMA	Grupa				KW test	p
	PCOS (N=29)	UI (N=38)	Endometrijoza (N=38)	TFI (N=15)		
HAMA-14 Početak VTO	4.59±3.65	3.79±3.79	5.34±4.14	4.53±4.16	3.741	0,291
HAMA-14 COH	6.34±3.45	5.05±4.13	6.42±4.28	4.64±3.73	4.977	0,173
HAMA-14 OPU	6.14±3.44	4.61±3.36	5.64±4.26	4.79±4.00	3.194	0,363
HAMA-14 ET	6.48±3.18	5.00±4.10	4.91±4.07	4.57±4.01	5.800	0,122
HAMA-14 ST	8.73±3.62	7.14±4.67	7.70±4.14*	7.07±5.77	3.520	0,318
Friedman test / p	21.274/<0.0001	28.186/<0.0001	20.428/<0.0001	6.722/0.151		
HAMA-6 Početak VTO	2.10±1.50	1.71±1.87	2.50±1.97	2.33±1.88	5.033	0.169
HAMA-6 COH	2.31±1.65	1.68±1.69	2.47±1.90	1.86±1.79	5.452	0.142
HAMA-6 OPU	2.34±1.42	1.74±1.52	2.14±1.61	2.36±2.24	2.997	0.392
HAMA-6 ET	2.31±1.42	1.87±1.88	1.79±1.74	2.00±1.96	3.895	0.273
HAMA-6 ST	2.81±1.60	2.31±1.80	2.50±1.76	2.79±2.15	1.746	0.627
Friedman test/ p	5.488/0.241	13.415/0.009	11.466/0.022	6.283/0.179		

KW-Kruskal Wallis Test (χ^2).

HAMA-14 SKALA

MEĐUGRUPNE RAZLIKE SKORA ANKSIOZNOSTI HAMA-14

U tabeli 7 su prikazani aritmetička sredina sa standardnom devijacijom i testirana razlika za merenje simptoma anksioznosti za 14 ajtema svrstana u skali HAMA 14, po etiološkim grupama merenih u 5 različitih vremenskih faza.

Statističkom analizom podataka, nije uočena razlika između grupa ispitanica u svih 5 ispitivanih vremenskih faza.

PROMENE U VREMENU SKORA ANKSIOZNOSTI HAMA-14

Promene u vremenu skora anksioznosti HAMA-14 date su u tabeli 7 i grafikonu 6.

Testiranjem razlike u vremenu u 5 različitih vremenskih faza, u okviru svake grupe ponaosob, jedino nije konstatovana značajnost promene za grupu TFI, dok je kod ostalih etiologija uočen značajan porast vrednosti HAMA-14 skora u svim naprednim vremenskim intervalima u odnosu na početno merenje i dobijena visoko statistički značajna razlika: PCOS (Chi-Square 21.274, $p=0.000$), neobjašnjeni infertilitet (Chi-Square 28.186 $p=0.000$), i endometrioza (Chi-Square 20.428 $p=0.000$). Ove promene definišu porast anksioznosti od početnog do ST merenja u svim ispitivanim grupama.

NAKNADNA POREĐENJA SKORA ANKSIOZNOSTI HAMA-14

Naknadna poređenja po grupama otkrivaju razlike između merenja skora anksioznosti HAMA-14 u svakoj grupi ponaosob (grafikon 6).

Kod PCOS ispitanica nađena je statistička značajnost u vremenskoj fazi COH, OPU, ET i ST u odnosu na početak VTO ($Z=2.570$, $p=0.010$; $Z=2.480$, $p=0.13$; $Z=-2.585$, $p=0.010$; $Z=-$

3.420, $p=0.001$). Nije bilo razlike između faze OPU i ET u odnosu na fazu COH, dok postoji statistička značajnost između faze ST i faze COH ($Z=2.846$, $p=0.004$).

Kod neobjašnjenog infertiliteta (UI) uočeno je manje statistički značajnih promena po vremenskim fazama i to statistički značajna razlika kod faze COH i faze ST u odnosu na početak VTO, kao i faze ST u odnosu na fazu COH ($Z=2.274$, $p=0.023$; $Z=4.399$, $p=0.000$; $Z=3.494$, $p=0.000$). Nije bilo značajnosti između faze OPU i ET u odnosu na početak VTO, kao ni između faze OPU i faze ET u odnosu na dan COH.

Kod endometrije kao i kod neobjašnjenog infertiliteta između faze COH i faze ST ponaosob u odnosu na početak VTO, postoji statistički značajan porast vrednosti HAMA-14 skora ($Z=2.086$, $p=0.037$; $Z=2.158$, $p=0.031$ ponaosob). Faza ET u odnosu na početno merenje nije pokazala statističku značajnost ($Z=0.693$; $p=0.488$) ali je pokazala statističku značajnost u odnosu na fazu COH ($Z=1.975$; $p=0.048$). Poslednji dan COH-a u odnosu na dan OPU i dan ST nije pokazao statističku značajnost ($Z=1.648$, $p=0.099$; $Z=1.350$, $p=0.177$ ponaosob).

Kod TFI nismo imali statistički značajnu promenu u vremenu, ali naknadnim poređenjem dobili smo statističku značajnost samo u fazi ST u odnosu na fazu COH ($Z=2.296$, $p=0.022$).

HAMA-6 PODSKALA

MEĐUGRUPNE RAZLIKE SKORA ANKSIOZNOSTI HAMA-6

U tabeli 7 su prikazani aritmetička sredina sa standardnom devijacijom i testirana razlika za merenje simptoma anksioznosti za 6 ajtema svrstana u skali HAMA 6, po etiološkim grupama merenih u 5 različitih vremenskih faza.

Statističkom analizom podataka, nije uočena razlika između grupa ispitanica u svih 5 ispitivanih vremenskih faza ($p>0.05$).

PROMENE U VREMENU SKORA ANKSIOZNOSTI HAMA-6

Promene u vremenu skora anksioznosti HAMA-6 date su u tabeli 7 i grafikonu 7.

Visoko statistički značajna razlika je pokazana u promeni skora HAMA-6 ajtema u ispitivanim vremenskim fazama na celom uzorku ispitanica (Chi-Square 26.839, $p=0.000$).

Grafički prikaz vremenskih promena HAMA-6 ajtema po grupama dat je u grafikonu 13. Statističkom analizom uočena je visoko statistički značajna promena kod neobjašnjelog infertiliteta (Chi-Square 13.415, $p=0.009$). Kod endometrioze je pronađena statistički značajna razlika (Chi-Square 11.466, $p=0.022$). U ostalim grupama nije bilo statistički značajnih promena u skorima HAMA-6 ajtema.

NAKNADNA POREĐENJA SKORA ANKSIOZNOSTI HAMA-6

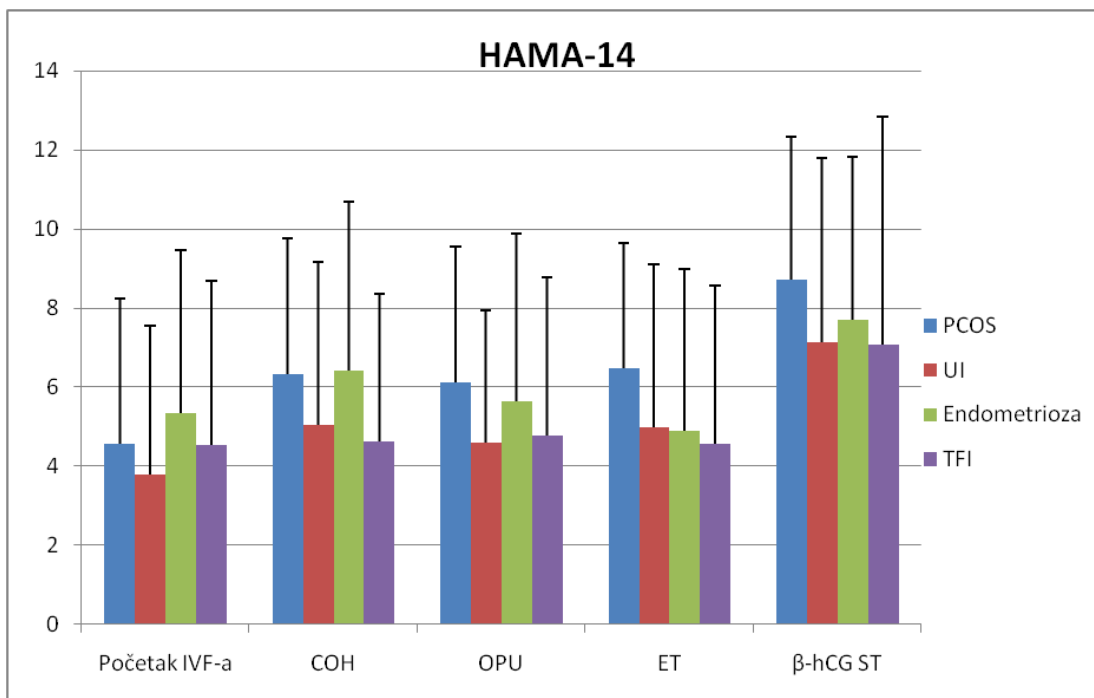
Naknadnim poređenjem kod PCOS ispitanica nismo dobili statistički značajnu razliku u HAMA-6 ajtema anksioznosti.

Naknadnim poređenjem kod ispitanica sa endometriozom dobili smo značajnu razliku između vremenske faze ET u odnosu na fazu početak VTO-a i fazu COH ($Z=1.972$, $p=0.049$; $Z=2.298$, $p=0.022$). Kod iste grupe ispitanica dobijena je statistička značajnost između faze ST i faze ET ($Z=2.523$, $p=0.012$).

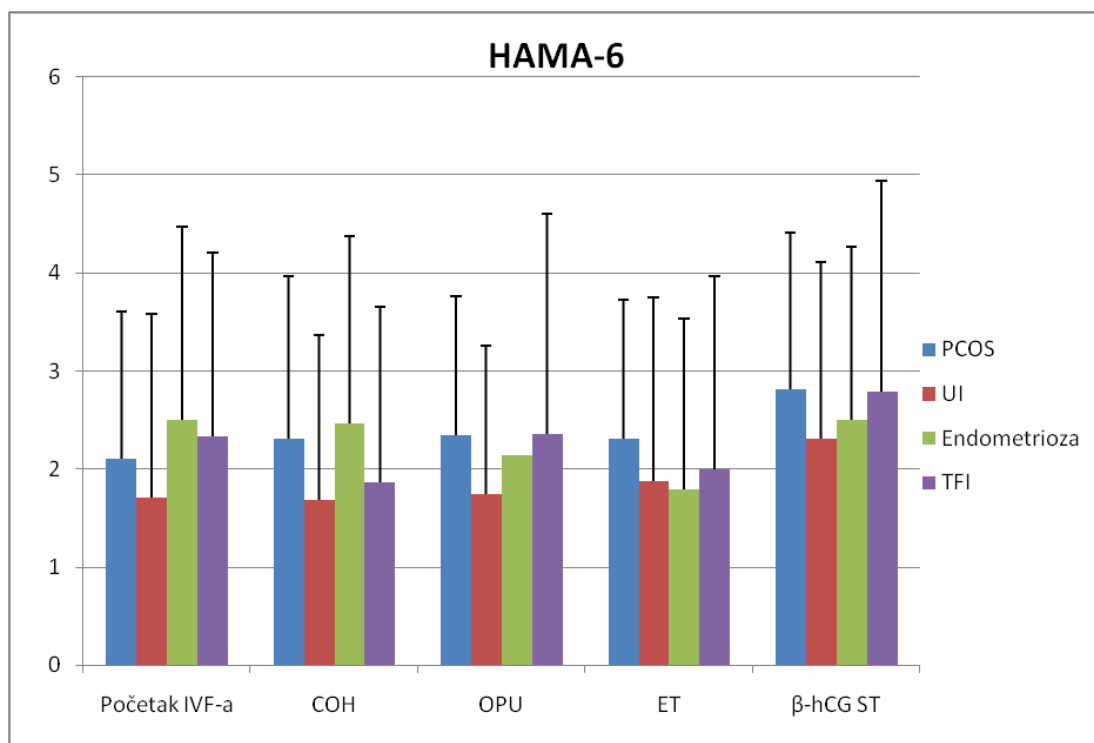
Naknadnim poređenjem kod TFI dobili smo razliku između vremenske faze ST u odnosu na fazu OPU i fazu COH ponaosob ($Z=2.178$, $p=0.029$; i $Z=2.323$, $p=0.020$)

Naknadnim poređenjem kod neobjašnjelog infertiliteta (UI) dobili smo značajnu razliku između vremenske faze ST u odnosu na početak VTO, COH, OPU i ET ($Z=2.303$, $p=0.021$; $Z=3.265$, $p=0.001$; $Z=2.034$, $p=0.042$; i $Z=2.793$, $p=0.005$).

Grafikon 6. Vremenske promene skora anksioznosti HAMA-14 skale



Grafikon 7 Vremenske promene skora anksioznosti obuhvaćene HAMA-6 skalom



4.4.3. Merenje skora distresa skalom DASS-21

Aritmetičke sredine sa standardnom devijacijom i testiranje razlike za merenja distresa obuhvaćenih skalom DASS-21 i pripadajuće podskale tri negativna afektiviteta tj depresija DASS-d, anksioznost DASS-a, i stres DASS-s po etiološkim grupama merenih u 5 različitim vremenskih faza, dati su u tabeli 8.

Za svaki skor distresa ponaosob date su najpre međugrupne razlike a odmah nakon toga i promene u vremenu.

Tabela 8 Skor distresa DASS-21 i pripadajuće podskale DASS-d, DASS-a, DASS-s po etiološkim grupama mereni u 5 vremenskih faza.

DASS	Grupa				KW test	P
	PCOS (N=29)	UI (N=38)	Endometrijoza (N=38)	TFI (N=15)		
DASS-21 Baseline	6.24±4.82	6.37±5.44	8.00±6.27	6.27±4.76	1.818	0.611
DASS-21 COH	6.76±6.24	5.08±5.86	6.33±5.81	4.71±4.16	3.213	0.360
DASS-21 OPU	6.59±5.09	6.47±8.42	6.56±7.06	6.43±6.10	1.920	0.589
DASS-21 ET	5.52±6.10	5.13±6.95	5.94±7.06	6.50±7.07	1.116	0.773
DASS-21 ST	8.42±8.28	6.03±7.86	6.57±6.43	10.21±9.59	4.257	0.235
Friedman test / P	6.398/0.171	8.100/0.088	9.140/0.058	13.807/0.008		
DASS-d Baseline	0.97±1.24	0.87±1.19	1.37±2.52	1.07±1.03	0.979	0.806
DASS-d COH	1.59±2.61	0.71±1.29	0.92±1.78	1.21±1.31	4.784	0.188
DASS-d OPU	1.03±1.27	0.84±1.87	0.94±1.87	1.64±1.60	8.723	0.033
DASS-d ET	1.38±1.82	0.92±1.92	0.94±1.97	1.86±2.03	6.925	0.074
DASS-d ST	1.88±2.23	1.22±2.63	1.23±1.59	2.71±2.73	7.876	0.049
Friedman test / P	13.498/0.009	5.713/0.222	11.986/0.017	12.411/0.003		
DASS-a Baseline	1.07±1.28	1.24±1.78	2.05±2.43	1.07±2.19	5.164	0.160
DASS-a COH	1.69±1.69	1.21±1.58	1.89±1.90	0.71±1.44	7.978	0.046
DASS-a OPU	1.93±1.98	1.89±2.49	2.08±2.09	2.14±2.51	0.667	0.881
DASS-a ET	1.28±2.03	1.31±1.89	1.82±2.18	1.79±2.39	3.589	0.309
DASS-a ST	2.31±2.41	1.44±2.12	1.80±2.01	2.71±2.50	4.311	0.230
Friedman test / P	9.408/0.052	8.260/0.082	2.753/0.600	15.921/0.003		
DASS-s Baseline	4.21±3.26	4.32±3.68	5.08±3.32	4.13±2.70	1.905	0.592
DASS-s COH	3.48±3.28	3.16±3.89	3.69±3.05	2.79±2.81	2.212	0.530
DASS-s OPU	3.62±3.22	3.68±4.71	3.56±3.67	2.57±2.82	1.058	0.787
DASS-s ET	2.86±3.19	3.08±4.07	3.21±3.49	2.86±3.28	0.140	0.987
DASS-s ST	4.23±4.27	3.36±3.98	3.70±3.43	4.79±4.69	1.535	0.674
Friedman test / P	5.749/0.219	11.237/0.024	13.031/0.011	14.404/0.006		

KW-Kruskal Wallis Test (χ^2). Skraćenice su objašnjene u tekstu

DASS-21 SKALA

MEĐUGRUPNE RAZLIKE SKORA DISTRESA DASS -21

U tabeli 8 su prikazani aritmetička sredina sa standardnom devijacijom za merenja distres simptoma svrstanih u skalu DASS 21, po etiološkim grupama merenih u 5 ispitivanih vremenskih faza.

Statističkom analizom podataka, nije uočena razlika između grupa ispitanica u svih 5 ispitivanih vremenskih faza ($p > 0.05$).

PROMENE U VREMENU SKORA DISTRESA DASS-21

Promene u vremenu skora distresa DASS -21 prikazane su u tabeli 8 i grafikonu 8.

Visoko statistički značajna razlika je pokazana u promeni skora DASS-21 u ispitivanim vremenskim fazama na celom uzorku ispitanica (Chi-Square 20.924, $p = 0.000$) Analizom skora DASS-21 po grupama kroz vreme, uočena je statistički značajna razlika unutar grupe sa tubarnim infertilitetom (Chi-Square=13.807, $p = 0.008$), dok je u grupi sa PCOS, neobjašnjenim infertilitetom i kod endometrioze bez uočene statistički značajne promene u vremenu (Chi-Square=8.100, $p = 0.088$, Chi-Square=9.140, $p = 0.058$).

NAKNADNA POREĐENJA SKORA DISTRESA DASS-21

Naknadnim poređenjem otkriveni su vremenski intervali koji su nosioci promena vrednosti DASS-21 u vremenu .

Kod PCOS i TFI nosilac vremenskih promena DASS-21 skora su vreme ST i vreme ET s obzirom na dobijenu statističku značajnost između skora merenog u oba vremena (Z-2.101, $p = 0.036$ i Z-2.502, $p = 0.012$ ponaosob).

Kod Endometrioze nosioci vremenskih promena DASS-21 skora je vreme COH, s obzirom da su pokazane statistički značajne razlike između DASS skora na početku VTO i na kraju COH-a ($Z=2.233$, $p=0.020$).

U žena sa neobjašnjenim infertilitetom, naknadnim poređenjem nije otkrivena statistički značajna promena u vremenu.

DASS-d PODSKALA

MEĐUGRUPNE RAZLIKE SKORA DEPRESIJE DASS-d

U tabeli 8 su prikazani aritmetička sredina sa standardnom devijacijom za merenja simptoma svrstanih u podskalu DASS depresija, po etiološkim grupama merenih u 5 ispitivanih vremenskih faza.

Statističkom analizom podataka DASS-d, je dobijena statistički značajna razlika između grupa ispitanica u OPU i ST ispitivanoj vremenskoj fazi (Chi-Square 8.723, $p=0.033$ i Chi-Square 7.876, $p=0.049$).

PROMENE U VREMENU SKORA DEPRESIJE DASS-d:

Promene u vremenu skora depresije DASS-d prikazane su u tabeli 8 i grafikonu 9.

Visoko statistički značajna razlika je pokazana u promeni skora DASS depresija u ispitivanim vremenskim fazama na celom uzorku ispitanica (Chi-Square 22.822, $p=0.000$). Analizom skora DASS depresija po grupama kroz vreme, uočena je visoko statistički značajna razlika unutar grupe sa PCOS (Chi-Square 13.498, $p=0.009$), i statistički značajna kod ispitanica sa endometriozom (Chi-Square 11.968, $p=0.017$) i TFI (Chi-Square=12.411, $p=0.015$). U grupi ispitanica sa neobjašnjenim infertilitetom nije bilo statističke značajnosti.

NAKNADNA POREĐENJA SKORA DEPRESIJE DASS-d:

Naknadna poređenja po grupama otkrivaju u kojim se vremenskim fazama dešavaju važne promene u simptomima depresije merenih podskalom DASS-d.

Kod PCOS ispitanica uočene su statistički značajne vremenske promene vrednosti depresija DASS-d u fazi ST u odnosu na početak VTO, OPU i ET (Z-2.528, $p=0.011$; Z-2.751, $p=0.006$; Z-2.341 $p=0.019$), dok u odnosu na vremensku fazu COH nije bilo statistički značajne razlike ($p>0.05$).

Kod endometrioze imamo statistički značajnu promenu između faze početak VTO u odnosu na fazu OPU (Z-2.038, $P=0.042$) i od statistički značajne do visoko statistički značajne promene skora vremenske faze ST u odnosu na vreme COH, OPU i ET (Z-2.095, $p=0.036$; Z-2.112, $p=0.035$ i Z-2.341, $p=0.010$).

Kod tubarnog infertiliteta (TFI) uočene su statistički značajne razlike vremena ST u odnosu na početak VTO, COH, OPU i ET (Z-2.217, $p=0.027$; Z-2.254, $p=0.024$, Z-2.209, $p=0.027$, Z-2.401, $p=0.016$).

Kod neobjašnjelog infertiliteta naknadnim poređenjem skor depresije DASS-d nije pokazao statistički značajne promene.

DASS-a PODSKALA

MEĐUGRUPNE RAZLIKE SKORA ANKSIOZNOST DASS-a

U tabeli 8 su prikazani aritmetička sredina sa standardnom devijacijom za merenja simptoma svrstanih u podskalau DASS anksioznost, po etiološkim grupama merenih u 5 različitih vremenskih faza

Statističkom analizom podataka anksioznost DASS-a, je dobijena statistički značajna razlika između grupa ispitanica u COH fazi (Chi-Square 7.978, $p=0.046$).

PROMENE U VREMENU SKORA ANKSIOZNOSTI DASS-a

Promene u vremenu skora anksioznost DASS-a prikazane su u tabeli 8 i grafikonu 10.

Visoko statistički značajna razlika je pokazana u promeni skora anksioznost DASS-a u ispitivanim vremenskim fazama na celom uzorku ispitanica (Chi-Square 22.822, $p=0.000$).

Analizom skora anksioznost DASS-a po grupama kroz vreme, uočena je visoko statistički značajna razlika unutar grupe sa TFI (Chi-Square=15.921, $p=0.003$). U grupi sa PCOS i neobjašnjenim infertilitetom nije bilo statistički značajne razlike mada je dobijeni rezultat blizu granice značajnosti (Chi-Square=9.408, $p=0.052$ i Chi-Square=8.260, $p=0.082$). U grupi ispitanica sa endometriozom nije bilo statističke značajnosti ($p>0.05$).

NAKNADNA POREĐENJA SKORA ANKSIOZNOSTI DASS-a

Kod PCOS ispitanica uočene su statistički značajne vremenske promene vrednosti DASS anksioznosti u fazi OPU u odnosu na fazu početak VTO i fazu ST (Z-2.416, $p=0.016$; Z-2.313, $p=0.021$). Po svojim vrednostima koje su slične početnim, faza ET se ponaša kao i faza početak VTO pokazujući statistički značajne razlike u odnosu na fazu OPU i ST (Z-2.284, $p=0.022$; Z-2.021, $p=0.043$).

Kod neobjašnjenog infertiliteta (UI) imamo statistički značajnu promenu između faze OPU u odnosu na fazu COH i ET (Z-2.150, $p=0.032$ i Z-2.615, $p=0.009$).

Kod TFI uočene su statistički značajne razlike vremena ST u odnosu na početak VTO (Z-2.555, $p=0.011$) i vreme COH u odnosu na vreme OPU, ET i ST (Z-2.388, $p=0.017$, Z-2.047, $p=0.041$ i Z-2.536, $p=0.011$).

DASS-s PODSKALA

MEĐUGRUPNE RAZLIKE SKORA STRESA DASS-s

U tabeli 8 su prikazani aritmetička sredina sa standardnom devijacijom za merenja simptoma svrstanih u podskalu DASS stres, po etiološkim grupama mereni u ispitivanim vremenskim fazama.

Statističkom analizom podataka za stres DASS-s, nije dobijena statistički značajna razlika između grupa ispitanica u svim vremenskim fazama. S obzirom da nema razlika u stresu DASS-s skoru u svim vremenskim fazama, govori o posebnim patofiziološkim mehanizmima koji se pokreću tokom VTO procesa neovisno od etiološke podloge infertiliteta.

PROMENE U VREMENU SKORA STRESA DASS-s

Promene u vremenu skora stres DASS-s prikazane su u tabeli 8 i grafikonu 11.

Visoko statistički značajna razlika je pokazana u promeni skora DASS-s skora u ispitivanim vremenskim fazama na celom uzorku ispitanica (Chi-Square 33.441, $p=0.000$)

Analizom skora DASS-s po grupama kroz vreme, uočena je visoko statistički značajna razlika unutar grupe sa tubarnim infertilitetom (Chi-Square=14.404, $p=0.006$). Statistička značajnost razlike pokazana je u grupi sa neobjašnjenim infertilitetom i sa endometriozom (Chi-Square=11.237, $p=0.024$ i Chi-Square=13.031, $p=0.011$). U grupi sa PCOS nije bilo statistički značajne razlike ($p>0.05$). U grupi ispitanica sa endometriozom nije bilo statističke značajnosti ($p>0.05$).

NAKNADNA POREĐENJA SKORA STRESA DASS-s

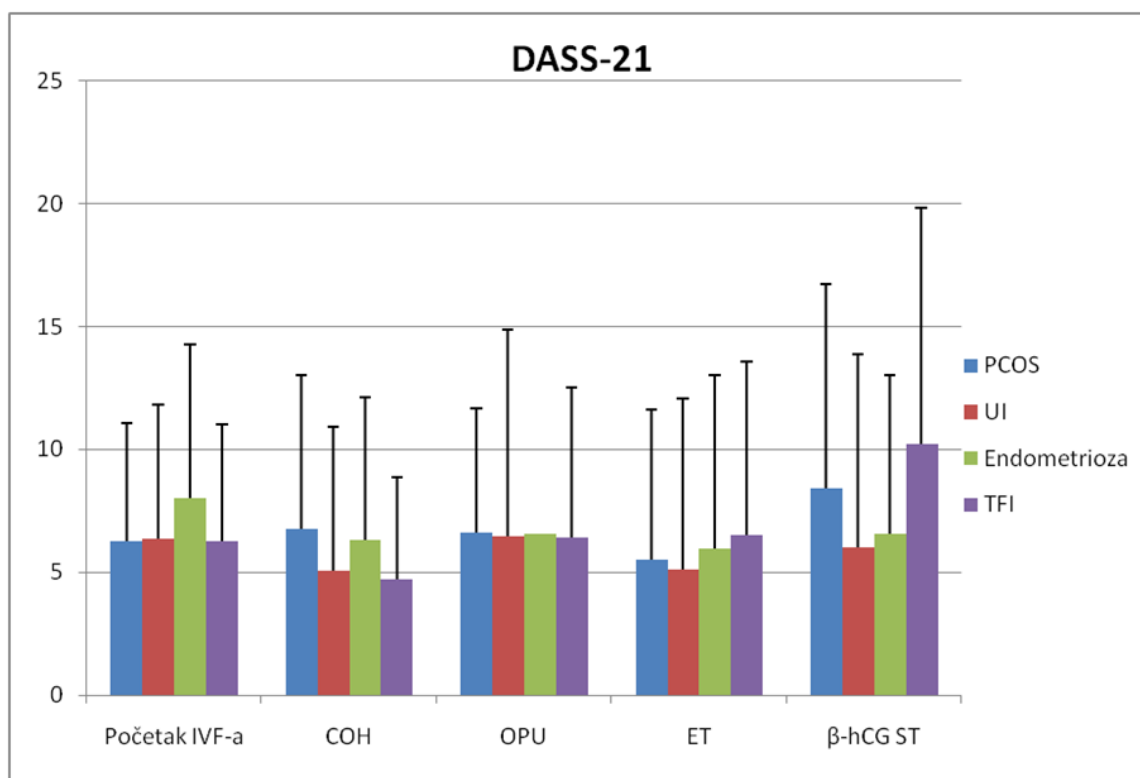
Kod PCOS ispitanica uočene su statistički značajne vremenske promene vrednosti skora DASS-s kod faze ET a u odnosu na početak VTO (Z-2.183, $p=0.029$).

Kod neobjašnjenog infertiliteta (UI) imamo statistički značajnu promenu između faze COH i faze ET u odnosu na fazu početak VTO (Z-2.206, p=0.027 i Z-2.018, p=0.044).

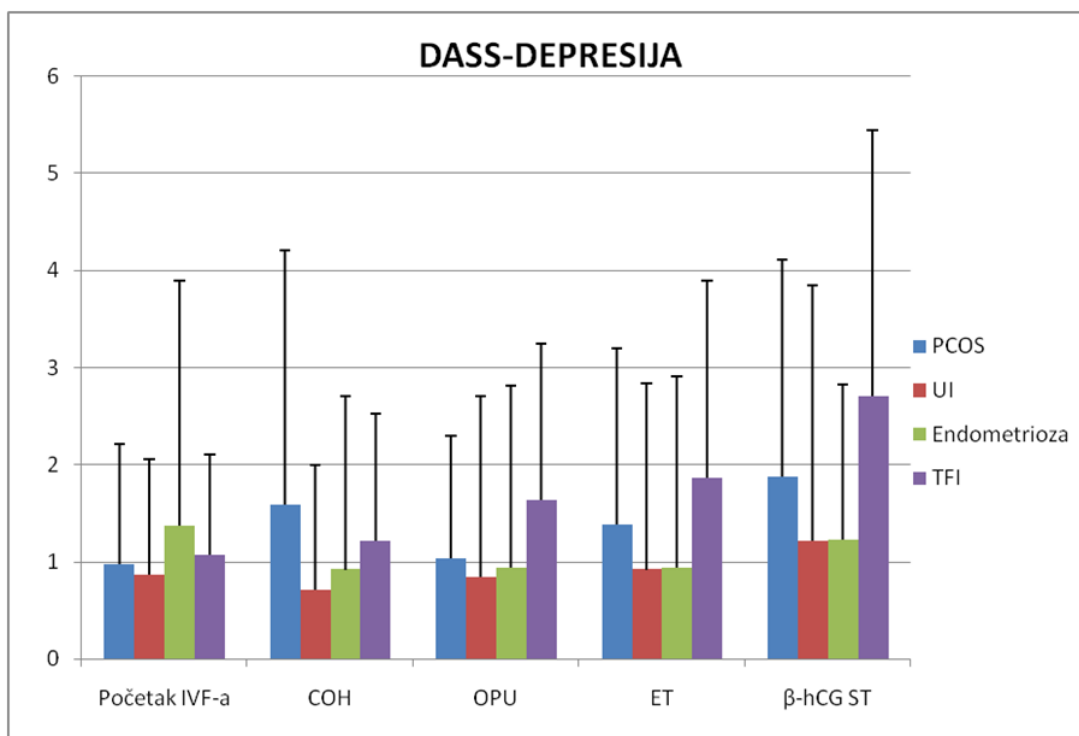
Kod endometrioze je uočena visoko statistički značajna razlika DASS-s kod vremena COH u odnosu na početak VTO (Z-2.862, p=0,004) i statistički značajne razlike kod vremena OPU i ET a u odnosu na fazu početak VTO (Z-2.189, p=0.029; Z-2.355, p=0.019).

Kod TFI uočene su statistički značajne razlike skora DASS-s kod vremena OPU u odnosu na vreme početak VTO (Z-2.149, p=0.032) i vremenske faze OPU i ET u odnosu na vreme ST (Z-2.316, p=0.021; Z-2.533, p=0.011). Statistička značajnost bliska granici je pronađena kod vremena ST u odnosu na vreme COH (Z-1.944, p=0.052).

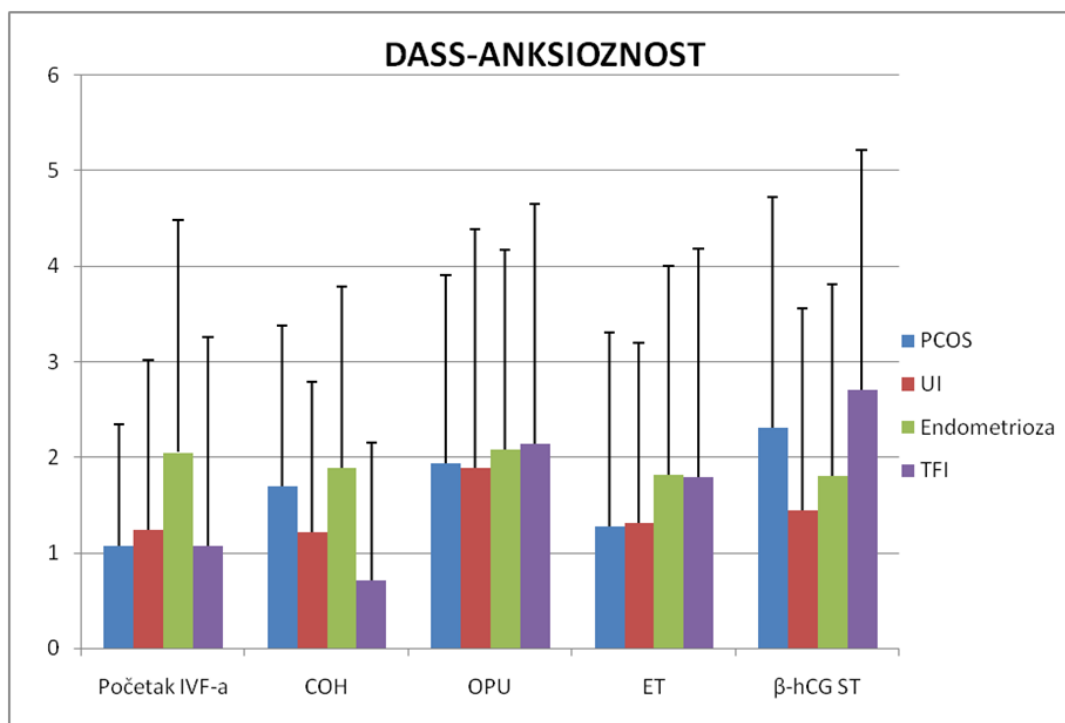
Grafikon 8 Vremenske promene distresa obuhvaćene DASS-21 skalom



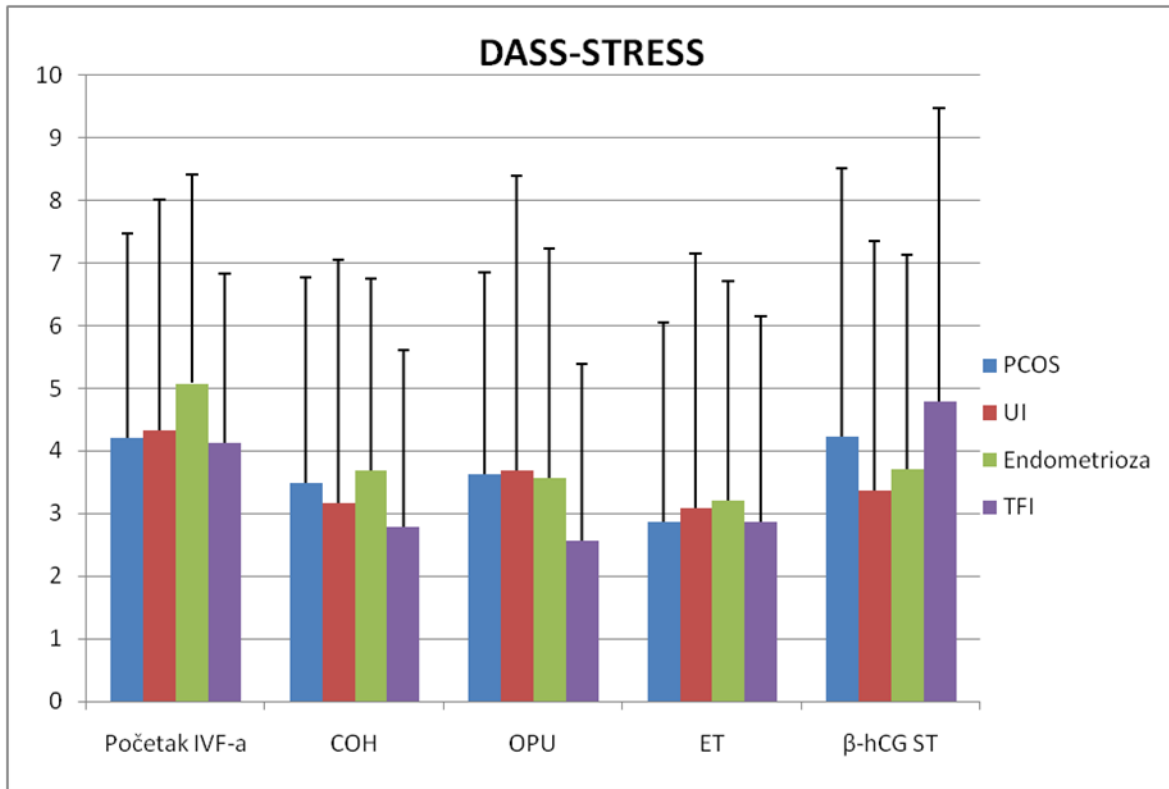
Grafikon 9 Vremenske promene depresije DASS-d podskale



Grafikon 10 Vremenske promene anksioznosti podskale DASS-a



Grafikon 11 Vremenske promene stresa DASS-s podskale



4.5. Merenje skora skala i podskala “PPIŽ” instrumenta u trudnih, netrudnih i žena sa obustavljenim transferom

Testirane su razlike u merenjima između krajnjeg ishoda postupka određenog serumskim testiranjem (β hCG pozitivne odn. β hCG negativne žene), i promene u vremenu unutar tretmana infertiliteta kod β hCG pozitivnih, β hCG negativnih, kao i kod žena bez izvedenog embriotransfera. Dobijene su visoke statističke značajnosti u promenama svih “PPIŽ” psiholoških skorova svih grupa, od početnog merenja do serumskog testiranja β hCG subjedinice, odn. do dana neuspešne oplodnje kod obustavljenog tretmana. Tabela prikaz ovih promena za svaku skalu ponaosob dat je u tabeli 9, tabeli 10 i tabeli 11, a grafički na grafikonu 12, grafikonu 13 i grafikonu 14.

U tabeli 9 prikazane su aritmetičke sredine sa standardnom devijacijom za merenja psihopatoloških simptoma svrstanih u skalu BPRS-19 i pripadajućih podskala kod tri grupe ispitanica; trudne, ne trudne i one sa obustavljenim ET-om, analiziranih u 5 različitih vremenskih faza. Neparametarskom analizom testiranih razlika između trudnih i ne trudnih žena nisu konstatovane statistički značajne razlike u pogledu psihopatoloških simptoma ni u jednoj fazi VTO procedure. Razlika granične značajnosti između trudnih i netrudnih, uočena je u fazi kontrolisane ovarijalne hiperstimulacije za simptome uzbuđenosti BPRS-a ($p=0.051$). Naime žene koje su ostale trudne imale su manji skor uzbuđenosti u vreme COH-a od žena koje nisu ostale trudne.

Promene u vremenu kod trudnih i kod netrudnih žena sa visokom statističkom značajnošću su potvrđene za opšti skor BPRS-19, za skor depresije BPRS-ad, i za skor agresije BPRS-hs. Testiranjem povučenosti BPRS-wr i uzbuđenosti BPRS-a nije bilo statistički značajnih promena u vremenu u obe grupe. Testiranjem poremećaja mišljenja BPRS-td, značajnost promene u vremenu ovog faktora je potvrđena samo u trudnih žena, sa tendencijom pada u fazi serumske trudnoće. Na grafikonu 12 predstavljen je porast ukupnog BPRS-19 skora u grupi žena bez trudnoće, i pad skora u grupi trudnih žena. Porast ukupnog BPRS-19 skora uočen je i u grupi žena bez izvedenog ET-a od početnog do konačnog merenja u momentu odustajanja od embriotransfera.

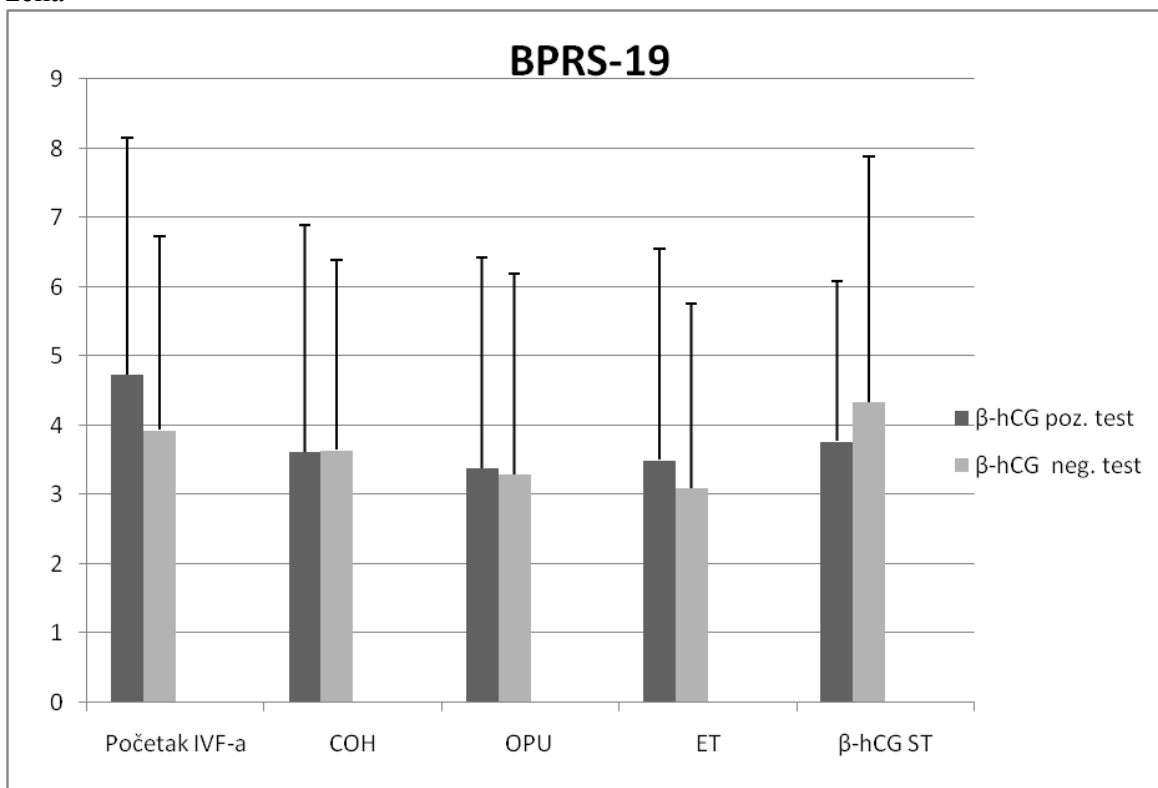
Tabela 9 Skorovi opštih psihopatoloških faktora BPRS-19 i pripadajućih podskala u trudnih (Serum β -hCG pozitivne), netrudnih žena (Serum β hCG-negativne) i u ciklusu bez embriotransfera. (N=13)

BPRS-19 skala i podskale u vremenu	Grupa		Mann-Whitney test Z/p	Embriotransfer obustavljen
	ST pozitivan (N=52)	ST negativan (N=55)		
BPRS-19 Baseline	4.73 \pm 3.42	3.93 \pm 2.79	-1.134/0.257	4.69 \pm 2.98
BPRS-19 COH	3.62 \pm 3.27	3.64 \pm 2.75	-0.578/0.563	3.30 \pm 1.77
BPRS-19 OPU	3.8 \pm 3.05	3.29 \pm 2.90	-0.117/0.907	3.00 \pm 1.63
BPRS-19 ET	3.50 \pm 3.05	3.09 \pm 2.67	-0.592/0.554	5.00 \pm 3.21
BPRS-19 ST	3.77 \pm 2.31	4.33 \pm 3.56	-0.161/0.872	
Friedman test/p	14.661/0.005	15.930/0.003		9.985/0.019
BPRS a-d Baseline	2.81 \pm 2.00	2.15 \pm 1.57	-0.1657/0.097	2.69 \pm 1.38
BPRS a-d COH	2.27 \pm 1.94	2.09 \pm 1.59	-0.080/0.937	2.30 \pm 1.34
BPRS a-d OPU	2.23 \pm 1.89	1.93 \pm 1.68	-0.973/0.330	2.20 \pm 1.40
BPRS a-d ET	2.35 \pm 1.96	1.89 \pm 1.62	-1.009/0.313	3.63 \pm 2.00
BPRS a-d ST	2.67 \pm 1.50	3.02 \pm 2.04	-0.661/0.508	
Friedman test/p	10.084/0.039	29.011/<0.0001		8.136/0.043
BPRS w-r Baseline	0.37 \pm 0.67	0.36 \pm 0.70	-0.012/0.990	0.46 \pm 0.97
BPRS w-r COH	0.35 \pm 0.71	0.24 \pm 0.69	-1.125/0.261	0.20 \pm 0.63
BPRS w-r OPU	0.40 \pm 0.80	0.33 \pm 0.70	-0.430/0.667	0.30 \pm 0.67
BPRS w-r ET	0.37 \pm 0.79	0.27 \pm 0.78	-0.876/0.381	0.63 \pm 1.06
BPRS w-r ST	0.25 \pm 0.56	0.28 \pm 0.71	-0.079/0.937	

Friedman test/p	1.950/0.745	4.825/0.306		6.111/0.106
BPRS t-d Baseline	0.33±0.65	0.33±0.82	-0.368/0.713	0.54±0.88
BPRS t-d COH	0.25±0.52	0.33±0.77	-0.009/0.993	0.20±0.42
BPRS t-d OPU	0.13±0.40	0.31±0.77	-0.863/0.388	0.10±0.32
BPRS t-d ET	0.13±0.34	0.27±0.71	-0.766/0.444	0.13±0.35
BPRS t-d ST	0.12±0.38	0.22±0.57	-0.877/0.381	
Friedman test/p	11.143/0.025	2.889/0.577		6.130/0.105
BPRS a Baseline	0.52±0.58	0.71±1.01	-0.458/0.647	0.31±0.63
BPRS a COH	0.50±0.78	0.76±0.82	-1.955/0.051	0.40±0.70
BPRS a OPU	0.48±0.61	0.53±0.63	-0.366/0.715	0.70±0.67
BPRS a ET	0.58±0.67	0.55±0.63	-0.196/0.844	0.63±0.52
BPRS a ST	0.54±0.64	0.57±0.63	-0.341/0.733	
Friedman test/p	1.073/0.899	6,199/0.185		4.371/0.224
BPRS h-s Baseline	0.65±0.95	0.36±0.62	-1.528/0.126	0.69±1.11
BPRS h-s COH	0.23±0.67	0.20±0.45	-0.322/0.748	0.20±0.42
BPRS h-s OPU	0.12±0.32	0.20±0.49	-0.776/0.438	0.20±0.42
BPRS h-s ET	0.08±0.27	0.13±0.39	-0.593/0.553	0.00±0.00
BPRS h-s ST	0.19±0.53	0.33±0.64	-1.362/0.173	
Friedman test/p	34.176/<0.0001	10.803/0.029		2.556/0.465

Skraćenice su date u tekstu

Grafikon 12 Vremenske promene psihopatološkog skora BPRS-19 u trudnih i netrudnih žena



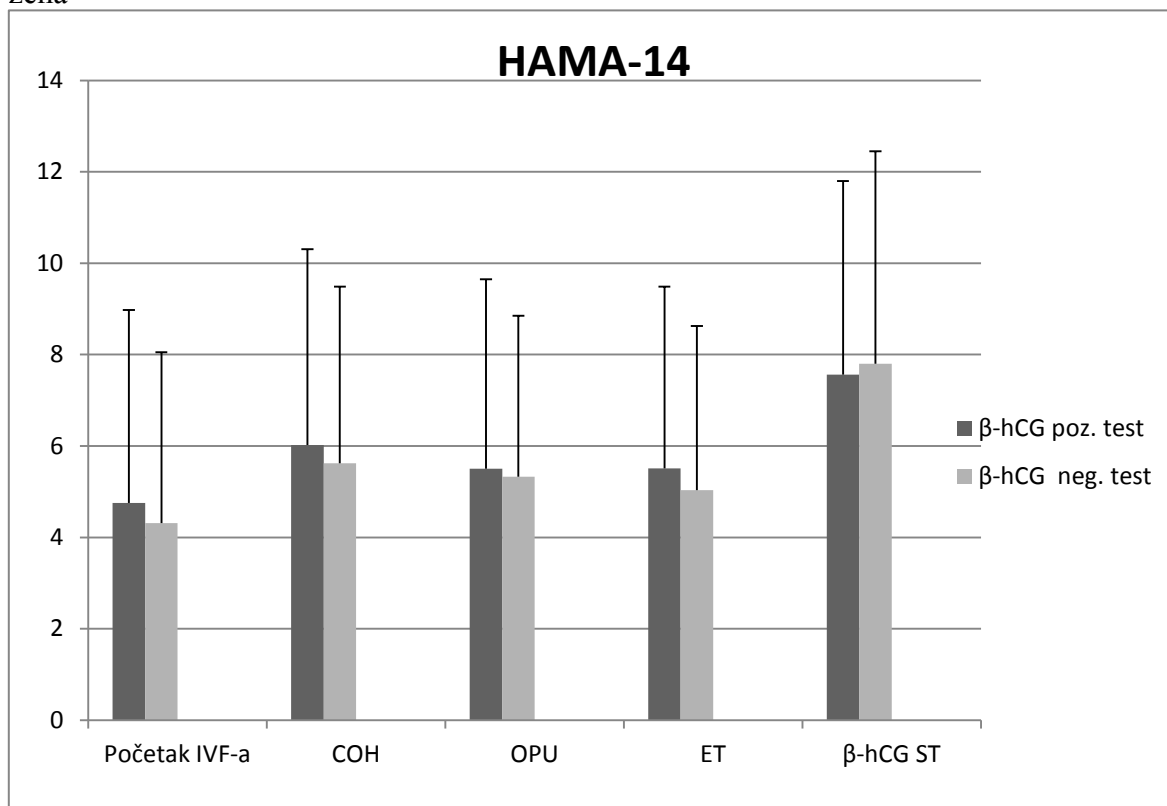
U tabeli 10 prikazane su aritmetičke sredine sa standardnom devijacijom za merenja simptoma svrstanih u skalu HAMA-14 i pripadajuću podskalu HAMA-6 kod tri grupe ispitanica; trudne, ne trudne i one sa obustavljenim ET-om, merenih u 5 različitih vremenskih faza. Neparametarskom analizom testiranih razlika između trudnih i ne trudnih žena nisu konstatovane statistički značajne razlike u pogledu HAMA simptoma anksioznosti, ni u jednoj fazi VTO procedure. Promene u vremenu i kod trudnih i kod netrudnih žena sa visokom statističkom značajnošću su potvrđene za opšti HAMA-14 i HAMA-6 skor anksioznosti (grafikon 13). Testiranjem HAMA-6 anksioznosti u grupi trudnih žena, bez obzira na porast u fazi serumskog testiranja nije bilo statistički značajnih promena u vremenu iako je vrednost testa bila približna statističkoj značajnosti. Porast anksioznosti sa visokom statističkom značajnošću izdiferenciran je u grupi žena bez trudnoće. Porast ukupnog HAMA-14 skora od početnog merenja do merenja kada je ciklus VTO prekinut, takođe se izdiferencirao i u grupi žena bez izvedenog embriotransfera.

Tabela 10 Skorovi anksioznosti HAMA-14 i pripadajuća podskala HAMA-6 u trudnih (Serum pozitivne), netrudnih žena (Serum negativne) i u obustavljenom ciklusu.

HAMA-14 u vremenu HAMA-6 u vremenu	Grupa		Mann-Whitney Z/p	ET obustavljen (N=13)
	ST pozitivan (N=52)	ST negativan (N=55)		
HAMA-14 Baseline	4.75±4.23	4.31±3.74	-0.498/0.618	4.92±3.55
HAMA-14 COH	6.02±4.29	5.62±3.87	-0.322/0.747	5.00±3.23
HAMA-14 OPU	5.50±4.15	5.33±3.52	-0.147/0.883	4.40±3.03
HAMA-14 ET	5.15±3.98	5.03±3.60	-0.050/0.960	8.00±4.57
HAMA-14 ST	7.56±4.24	7.80±4.65	-0.279/0.780	
Friedman (Chi-Square/p)	28.543/<0.0001	38.729/<0.0001		12.729/0.005
HAMA-6 Baseline	2.25±2.02	1.98±1.67	-0.394/0.693	2.31±1.75
HAMA-6 COH	2.06±1.90	2.20±1.71	-0.655/0.512	1.80±1.48
HAMA-6 OPU	2.13±1.75	2.09±1.57	0.224/0.823	1.80±1.32
HAMA-6 ET	1.88±1.72	1.89±1.66	-0.048/0.962	3.13±2.03
HAMA-6 ST	2.40±1.75	2.69±1.81	-0.865/0.387	
Friedman (Chi-Square/p)	8.719/0.069	20.631/<0.0001		6.882/0.076

Skraćenice su date u tekstu

Grafikon 13 Vremenske promene psihopatološkog skora HAMA-19 u trudnih i netrudnih žena



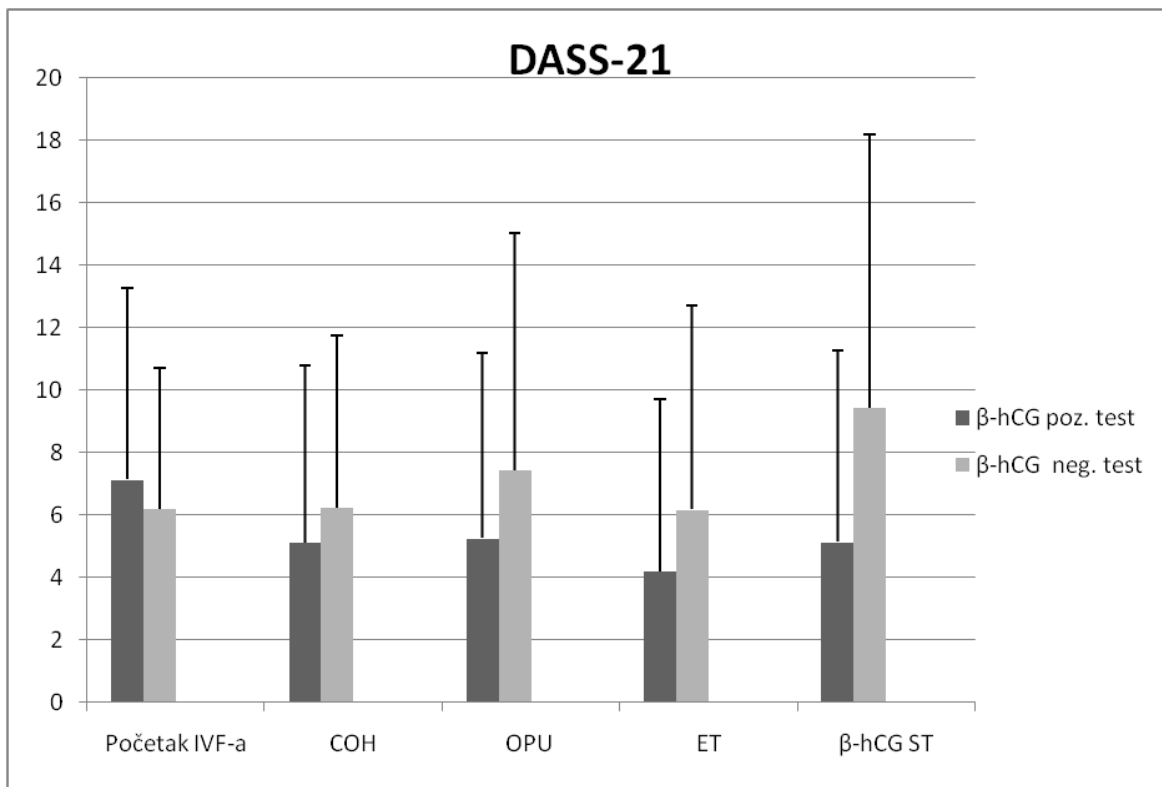
U tabeli 11 prikazane su aritmetičke sredine sa standardnom devijacijom za merenja simptoma distresa svrstanih u skalu DASS-21 i pripadajuće podskale kod tri grupe ispitanica; trudne, ne trudne i one sa obustavljenim ET-om, merenih u 5 različitih vremenskih faza. Statistički značajne razlike opšteg skora distresa DASS-21 između trudnih i netrudnih žena pokazane su u vremenima embriotransfera i serumskog testiranja. Izdvajanjem ajtema depresije, značajno veće skorove depresivnih simptoma su imale žene u ST fazi koje nisu ostale trudne. Izdvajanjem ajtema stresa i ajtema anksioznosti, skoro dvostruko veći skor su imale žene u ST fazi ako nisu ostale trudne, ali sa graničnom statističkom značajnošću $p=0.052$ i $p=0.069$ ponaosob za oba afektivna stanja. Na grafikonu 5 predstavljen je značajan porast distresa DASS-21 u grupi žena bez trudnoće sa 6.20 ± 4.51 na 9.43 ± 8.77 ($p=0.001$), i pad distresa u grupi trudnih žena sa 7.13 ± 6.14 na 5.13 ± 6.16 ($p=0.002$).

Tabela 11 Skorovi simptoma distresa DASS-21 i pripadajuće podskale depresije DASS-d, anksioznosti DASS-a, i stresa DASS-s u trudnih (ST pozitivan), netrudnih žena (ST negativan) i u žena sa obustavljenim ciklusom.

DASS-21 skale i podskale u vremenu	Grupa		Mann-Whitney test Z/p	Embriotransfer obustavljen (N=13)
	β-hCG pozitivan (N=52)	β-hCG ST negativan (N=55)		
DASS-21 Baseline	7.13±6.14	6.20±4.51	-0.238/0.812	8.38±6.54
DASS-21 COH	5.11±5.70	6.22±5.54	-1.361/0.173	7.50±7.12
DASS-21 OPU	5.25±5.94	7.44±7.61	-1.697/0.090	8.10±7.40
DASS-21 ET	4.19±5.52	6.18±6.52	-1.967/0.049	11.25±11.42
DASS-21 ST	5.13±6.16	9.43±8.77	-2.585/0.010	
Friedman test/p	17.341/0.002	17.799/0.001		5.391/0.145
DASS-d Baseline	1.13±2.22	0.93±1.10	-0.784/0.433	1.46±1.56
DASS-d COH	0.94±2.30	1.05±1.38	-1.873/0.061	1.60±1.65
DASS-d OPU	0.77±1.62	1.16±1.62	-1.938/0.053	1.50±2.46
DASS-d ET	0.73±1.46	1.16±1.72	-1.496/0.135	3.88±3.52
DASS-d ST	0.98±1.87	2.17±2.57	-3.032/0.002	
Friedman test/p	4.793/0.309	28.399/0.000		16.200/0.001
DASS-a Baseline	1.67±2.18	1.11±1.72	-1.376/0.169	1.85±2.15
DASS-a COH	1.38±1.73	1.51±1.72	-0.326/0.745	1.80±1.81
DASS-a OPU	1.75±1.93	2.25±2.55	-0.790/0.430	1.80±1.69
DASS-a ET	1.21±1.75	1.60±2.23	-0.929/0.353	2.00±2.88
DASS-a ST	1.38±1.73	2.44±2.64	-1.818/0.069	
Friedman test/p	6.382/0.172	26.500/<0.0001		1.528/0.676
DASS-s Baseline	4.71±3.67	4.18±2.87	-0.436/0.663	5.08±3.86
DASS-s COH	2.90±2.99	3.65±3.49	-1.172/0.241	4.10±4.28
DASS-s OPU	2.73±3.25	3.98±4.18	-1.678/0.093	4.80±4.18
DASS-s ET	2.27±2.85	3.42±3.59	-1.792/0.073	5.38±5.95
DASS-s ST	2.87±3.12	4.81±4.49	-1.946/0.052	
Friedman test/p	29.702/<0.0001	129.86/0.011		0.529/0.912

Skraćenice su date u tekstu

Grafikon 14 Promene u vremenu DASS-21 u trudnih i netrudnih žena



4.6. “PPIŽ” merenja u Dipherelin i Cetrotid grupi žena

U tabeli 12 prikazane su aritmetičke sredine sa standardnom devijacijom za merenja psihopatoloških simptoma svrstanih u skalu BPRS-19 i pripadajućih podskala na istom uzorku ispitanica podeljenom u dve studijske grupe (grupa koja je primala Cetrotid i grupa koja je primala Dipherelin), i merenih u 5 različitih vremenskih faza. Dobijeni su veći skorovi psihopatoloških faktora u grupi žena na Cetrotidu u odnosu na Dipherelin grupu, u ispitivanim fazama VTO ciklusa. Statističkom analizom značajnosti u pogledu testiranja razike ukupnog i izdvojenih BPRS skorova između žena na kratkom i na dugom protokolu stimulacije od vremena COH do serumskog testiranja, nije bilo značajnih razlika.

U tabeli 13 prikazane su aritmetičke sredine sa standardnom devijacijom za merenja anksioznih simptoma svrstanih u skalu HAMA-14 i pripadajućih podskala na istom uzorku ispitanica podeljenom u dve studijske grupe (grupa koja je primala Cetrotid i grupa koja je primala Diferelin), i merenih u 5 različitih vremenskih faza. U fazi embriotransfera dobijene su veće vrednosti skora HAMA-14 anksioznosti u žena koje su prethodno tretirane Dipherelinom (5.76 ± 3.12) u odnosu na žene tretirane Cetrotidom (4.92 ± 4.38), ali te razike nisu bile od statističke značajnosti ($p=0.069$). Nije postojala statistička značajnost u pogledu testiranja razike HAMA-14 i HAMA-6 skorova između žena na kratkom i na dugom protokolu stimulacije ni u ostalim fazama ispitivanja od vremena izvođenja kontrolisane ovarijalne hiperstimulacije do serumskog testiranja.

U tabeli 14 prikazane su aritmetičke sredine sa standardnom devijacijom za merenja distress simptoma svrstanih u skalu DASS-21 i pripadajućih podskala na istom uzorku ispitanica podeljenom u dve studijske grupe (grupa koja je primala Cetrotide i grupa koja je primala Diphereline), i merenih u 5 različitih vremenskih faza. Nije postojala statistička značajnost u pogledu testiranja razike DASS-21 i pripadajućih podskala između žena na kratkom i na dugom protokolu stimulacije od vremenske faze COH do serumskog testiranja u fazi ST.

Tabela 12 Psihopatološki skor BPRS-19 i pripadajućih BPRS podskala u grupi žena sa Cetrotid i Dipherelin protokolom.

BPRS-19 i podskale	Grupa		Mann-Whitney test	p
	Cetrotide (N=66)	Dipherelin (N=51)		
BPRS-19 COH	3.83±3.38	3.30±2.16	-0.372	0.710
BPRS-19 OPU	3.59±3.26	2.94±2.23	-0.573	0.566
BPRS-19 ET	3.62±3.19	3.14±2.47	-0.341	0.733
BPRS-19 ST	4.13±3.23	3.96±2.76	-0.089	0.929
BPRS-ad COH	2.18±2.04	2.17±1.24	-0.946	0.344
BPRS-ad OPU	2.18±2.05	1.96±1.33	-0.037	0.971
BPRS-ad ET	2.26±2.08	2.16±1.51	-0.352	0.725
BPRS-ad ST	2.76±1.93	2.96±1.63	-0.941	0.346
BPRS-wr COH	0.33±0.77	0.22±0.57	-0.983	0.326
BPRS-wr OPU	0.42±0.84	0.27±0.57	-0.560	0.576
BPRS-wr ET	0.42±0.92	0.24±0.62	-0.940	0.347
BPRS-wr ST	0.28±0.72	0.24±0.52	-0.009	0.993
BPRS-td COH	0.35±0.73	0.19±0.49	-1.165	0.244
BPRS-td OPU	0.27±0.65	0.14±0.53	-1.57	0.116
BPRS-td ET	0.23±0.64	0.16±0.42	-0.522	0.602
BPRS-td ST	0.22±0.58	0.17±0.43	-1.575	0.115
BPRS-a COH	0.73±0.90	0.48±0.61	-1.300	0.194
BPRS-a OPU	0.57±0.68	0.45±0.54	-0.785	0.433
BPRS-a ET	0.61±0.68	0.51±0.58	-0.643	0.520
BPRS-a ST	0.59±0.70	0.51±0.55	-0.328	0.743
BPRS-hs COH	0.21±0.48	0.22±0.67	-0.761	0.447
BPRS-hs OPU	0.18±0.43	0.14±0.40	-0.719	0.472
BPRS-hs ET	0.11±0.32	0.08±0.34	-0.911	0.362
BPRS-hs ST	0.28±0.58	0.24±0.60	-0.784	0.433

Tabela 13 Skor anksioznosti HAMA-14 i HAM-6 podskale u grupi žena sa Cetrotid i Dipherelin protokolom.

HAMA14 HAMA-6	Grupa		Mann-Whitney test	p
	Cetrotide (N=66)	Dipherelin (N=51)		
HAMA-14				
HAMA-14 COH	5.77±4.29	5.71±3.60	-0.259	0,795
HAMA-14 OPU	5.19±4.04	5.49±3.39	-0.911	0.362
HAMA-14 ET	4.92±4.38	5.76±3.12	-1.817	0.069
HAMA-14 ST	7.73±4.79	7.62±3.98	-0.163	0.871
HAMA-6				
HAMA-6 COH	2.15±1.98	2.04±1.48	-0.112	0.911
HAMA-6 OPU	2.03±1.79	2.16±1.37	-0.975	0.329
HAMA-6 ET	1.92±1.99	2.04±1.34	-1.434	0.151
HAMA-6 ST	2.54±1.94	2.55±1.57	-0.395	0,693

Tabela 14 Skor distresa DASS-21 i DASS podskala u grupi žena sa Cetrotid i Dipherelin protokolom.

DASS-21 i podskale	Grupa		Mann-Whitney test	p
	Cetrotide (N=66)	Dipherelin (N=51)		
DASS-21 COH	5.59±5.79	6.16±5.73	-0.817	0.414
DASS-21 OPU	6.47±6.97	6.58±6.95	-0.464	0.643
DASS-21 ET	5.70±7.35	5.55±5.91	-0.947	0.343
DASS-21 ST	7.03±7.42	7.68±8.46	-0.434	0.664
DASS-d				
DASS-d COH	1.09±1.69	1.00±2.06	-0.662	0.508
DASS-d OPU	1.14±1.91	0.86±1.40	-0.290	0.772
DASS-d ET	1.29±2.11	0.98±1.68	-0.767	0.443
DASS-d ST	1.59±2.09	1.57±2.61	-0.680	0.496
DASS-a				
DASS-a COH	1.41±1.78	1.57±1.64	-0.869	0.385
DASS-a OPU	1.98±2.06	2.00±2.45	-0.310	0.757
DASS-a ET	1.48±2.09	1.41±2.07	-0.188	0.851
DASS-a ST	1.88±2.18	1.98±2.45	-0.190	0.849
DASS-s				
DASS-s COH	3.18±3.32	3.58±3.41	-0.717	0.473
DASS-s OPU	3.33±3.80	3.71±3.89	-0.688	0.491
DASS-s ET	2.94±3.82	3.16±3.23	-1.259	0.208
DASS-s ST	3.64±3.82	4.13±4.19	-0.642	0.521

4.7. “PPIŽ” merenja u Pregnyl i Ovitrel grupi žena

U tabeli 15 prikazane su aritmetičke sredine sa standardnom devijacijom za merenja psihopatoloških simptoma svrstanih u skalu BPRS-19 i pripadajućih podskala na istom uzorku ispitanica podeljenom u dve studijske grupe (grupa koja je primala Ovitrel i grupa koja je primala Pregnyl), i merenih u 5 različitih vremenskih faza. Nije postojala statistička značajnost u pogledu testiranja razlike ukupnog BPRS-19 skora između žena trigerovanih Pregnyl i Ovitrel injekcijom od vremena OPU-a do serumskog testiranja. Dobijena je visoko statistički značajna razlika u pogledu vrednosti izdvojene podskale poremećaja mišljenja BPRS-td u vreme operacije OPU ($p=0.008$) i u vremenu Serumskog testa ($p=0.036$) na trudnoću, izražene značajno većim vrednostima skorova u Pregnyl grupi. U ST fazi takođe se Pregnyl grupa izdvojila po većim skorovima povučenosti BPRS-wr ($p=0.052$) kao i skora agresivnosti BPRS-hs ($p=0.075$) ali njihova značajnost nije bila adekvatne jačine.

U tabeli 16 prikazane su aritmetičke sredine sa standardnom devijacijom za merenja anksioznih simptoma svrstanih u skalu HAMA-14 i pripadajućih podskala na istom uzorku ispitanica podeljenom u dve studijske grupe (grupa koja je primala Ovitrel i grupa koja je primala Pregnyl), i merenih u 5 različitih vremenskih faza. Nije postojala statistička značajnost u pogledu testiranja razlike HAMA-14 i HAMA-6 skorova između žena na kratkom i na dugom protokolu stimulacije od vremena OPU-a do serumskog testiranja.

Testiranjem razlike ukupnog HAMA-14 skora između žena trigerovanih Pregnyl i Ovitrel injekcijom od vremena OPU-a do serumskog testiranja, dobijena je viša vrednost u Pregnyl grupi, ali je ta razlika bliska statističkoj značajnosti (0.058). Analizom izdvojene podskale HAMA-6 dobijena je statistički značajna razlika u vremenu Serumskog testa na trudnoću, izražena značajno većim vrednostima skora u Pregnyl grupi (0.017).

U tabeli 17 prikazane su aritmetičke sredine sa standardnom devijacijom za merenja distres simptoma svrstanih u skalu DASS-21 i pripadajućih podskala po etiološkim grupama merenih u 5 različitih vremenskih faza. Bez obzira na veće skorove ukupnog distresa i

negativnih afektiviteta ponaosob (depresija, anksioznost i stres), nije postojala statistička značajnost u pogledu testiranja razike DASS-21 i pripadajućih podskala između žena trigerovanih Pregnylom i Ovitrelom, od vremena OPU-a do serumskog testiranja.

Tabela 15 Psihopatološki skor BPRS-19 i pripadajućih podskala u grupi žena koje su primale Pregnyl i Ovitrel

BPRS-19	Grupa		Mann-Whitney	
	Pregnyl (N=31)	Ovitrel (N=76)	test	p
BPRS-19 OPU	4.37±3.96	2.85±2.12	-1.504	0.133
BPRS-19 ET	4.26±3.32	3.05±2.64	-1.651	0.099
BPRS-19 ST	4.90±3.81	3.71±2.58	-1.488	0.137
BPRS-ad OPU	2.57±2.35	1.88±1.37	-1.128	0.259
BPRS-ad ET	2.50±1.94	2.09±1.80	-1.022	0.307
BPRS-ad ST	3.00±2.13	2.78±1.65	-0.018	0.986
BPRS-wr OPU	0.54±0.95	0.28±0.62	-1.479	0.139
BPRS-wr ET	0.56±1.08	0.25±0.64	-1.453	0.146
BPRS-wr ST	0.52±0.96	0.16±0.41	-1.943	0.052
BPRS-td OPU	0.49±0.92	0.09±0.34	-2.633	0.008
BPRS-td ET	0.35±0.82	0.14±0.38	-1.560	0.119
BPRS-td ST	0.32±0.65	0.11±0.38	-2.092	0.036
BPRS-a OPU	0.63±0.69	0.47±0.59	-1.076	0.282
BPRS-a ET	0.74±0.75	0.49±0.57	-1.562	0.118
BPRS-a ST	0.71±0.69	0.49±0.60	-1.509	0.131
BPRS-hs OPU	0.26±0.56	0.12±0.33	-1.188	0.235
BPRS-hs ET	0.15±0.36	0.07±0.31	-1.444	0.149
BPRS-hs ST	0.38±0.67	0.22±0.55	-1.782	0.075

Tabela 16 Skorovi skale HAMA-14 i HAMA-6 podskala u grupi žena koje su primale Pregnyl i Ovitrel

HAMA	Grupa		Mann-Whitney test	p
	Pregnyl (N=31)	Ovitrel (N=76)		
HAMA-14 OPU	6.23±4.58	4.94±3.31	-1.148	0.251
HAMA-14 ET	5.21±4.13	5.33±3.79	-0.261	0.794
HAMA-14 ST	9.26±4.98	7.03±4.04	-1.894	0.058
HAMA-6 OPU	2.43±2.09	1.94±1.36	-0.663	0.508
HAMA-6 ET	2.08±1.91	1.93±1.66	-0.182	0.855
HAMA-6 ST	3.26±2.05	2.25±1.57	-2.381	0.017

Tabela 17 Skorovi skale distresa DASS-21 i pripadajućih podskala u grupi žena koje su primale Pregnyl i Ovitrel

DASS-21	Grupa		Mann-Whitney test	P
	Pregnyl (N=31)	Ovitrel (N=76)		
DASS-21 OPU	7.57±7.68	6.07±6.59	-0.619	0.536
DASS-21 ET	6.44±7.64	5.30±6.31	-0.074	0.941
DASS-21 ST	8.55±8.15	6.81±7.75	-1.196	0.232
DASS-d OPU	1.14±1.78	0.96±1.67	-0.466	0.641
DASS-d ET	1.29±2.17	1.10±1.83	-0.459	0.646
DASS-d ST	1.77±2.17	1.51±0.39	-1.077	0.282
DASS-a OPU	2.28±2.26	1.86±0.22	-0.979	0.327
DASS-a ET	1.74±2.35	1.33±1.95	-0.413	0.680
DASS-a ST	2.29±2.66	1.78±0.13	-0.427	0.670
DASS-s OPU	4.06±4.15	3.26±3.68	-0.971	0.331
DASS-s ET	3.41±3.76	2.87±3.47	-0.486	0.627
DASS-s ST	4.52±4.23	3.58±3.87	-1.069	0.285

4.8. Udruženost skorova “PPIŽ” instrumenta i obeležja ishoda procedure vantelesne oplodnje

4.8.1. Udruženost skora “BPRS-19” i obeležja ishoda vantelesne oplodnje

4.8.1.1. Odnosi između skorova BPRS-19 instrumenta na početku procedure vantelesne oplodnje i obeležja ishoda vantelesne oplodnje

Odnosi između psihopatoloških faktora na početku procedure VTO, objedinjenih u BPRS-19 instrumentu i obeležja ishoda VTO, analizirani su i prikazani tabelarno po grupama (Tabela 18, Tabela 19, Tabela 20, Tabela 21).

Rezultati korelacionog testiranja za početne psihopatološke faktore BPRS-19 instrumenta i obeležja ishoda VTO, u žena sa PCOS date su u tabeli 18 i ilustraciji 1. Dobijena je negativna korelacija između skora uzbuđenosti BPRS-a i dužine stimulacije ($r=-0.414$, $p=0.016$). Značajnu pozitivnu korelaciju pokazali su ukupan skorovi BPRS-19 i anksioznost-depresivnost BPRS-ad sa sumom nezrelih oocita $\sum GV$ ($p=0.032$ i $p=0.015$ ponaosob).

Tabela 18 Pregled značajnih korelacija početnih psihopatoloških faktora BPRS-19 instrumenta i obeležja ishoda VTO u žena sa PCOS.

Nezavisna varijabla	Zavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	P
BPRS-a Početak VTO	Dužina stimulacije	-0.414	0.016*
BPRS-wr Početak VTO	\sum Periovulatorni fol.	-0.343	0.069
BPRS-wr Početak VTO	\sum MII+ivf2pn	-0.344	0.068
BPRS-ad Početak VTO	\sum GV	+0.446	0.015*
BPRS-19 Početak VTO	\sum GV	+0.400	0.032*
BPRS-19 Početak VTO	\sum 2pn	-0.551	0.002**
BPRS-wr Početak VTO	\sum Embriona	-0.429	0.020*
BPRS-hs Početak VTO	\sum Embriona gr 3	-0.342	0.069
BPRS-wr Početak VTO	Stopa implantacije	+0.379	0.056

Rezultati korelacionog testiranja za početne psihopatološke faktore BPRS-19 instrumenta i obeležja ishoda VTO, u žena sa neobjašnjenim infertilitetom date su u tabeli 19 i ilustraciji 1. Pregledom značajnih korelacija početnih psiholoških faktora kod žena sa endometriozom dijagnostikovali smo negativnu korelaciju između skora uzbuđenosti BPRS-a i debljine endometriuma ($r=0.514$, $p=0.001$) i nivoom estradiola u periovulatornom periodu ($r=0.406$, $p=0.011$). Značajnu negativnu korelaciju pokazali su psihopatološki fenomen povučenosti BPRS-wr sa sumom zrelih Σ MII ($r=0.358$, $p=0.027$), agresivnost BPRS-hs sa sumom nezrelih jajnih ćelija Σ GV ($r=0.363$, $p=0.025$), uzbuđenost BPRS-a sa brojem embriona ($r=0.350$, $p=0.031$), BPRS-19 sa sumom embriona gradusa 3 ($r=0.382$, $p=0.018$) i poremećaj mišljenja BPRS-td sa sumom embriona gradusa 3 ($r=0.339$, $p=0.038$).

Tabela 19 Pregled značajnih korelacija početnih psihopatoloških faktora BPRS-19 instrumenta i obeležja ishoda VTO u žena sa neobjašnjenim infertilitetom.

Nezavisna varijabla	Zavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
BPRS-wr Početak VTO	Σ Gonadotropina	+0.358	0.027*
BPRS-a Početak VTO	Debljina endometriuma	-0.514	0.001**
BPRS-a Početak VTO	E ₂ COH max.	-0.406	0.011*
BPRS-a Početak VTO	E ₂ COH trigger	-0.393	0.015*
BPRS-wr Početak VTO	Σ MII	-0.358	0.027*
BPRS wr Početak VTO	Σ MII+ivf2pn	-0,277	0.093
BPRS-hs Početak VTO	Σ GV	-0.363	0.025*
BPRS-a Početak VTO	Σ Embriona	-0.350	0.031*
BPRS-19 Početak VTO	Σ Embrion gr 3	-0.382	0.018*
BPRS-ad Početak VTO	Σ Embrion gr 3	-0,286	0,081
BPRS-td Početak VTO	Σ Embrion gr 3	-0.339	0.038*

Rezultati korelacionog testiranja za početne psihološke faktore BPRS-19 instrumenta i obeležja ishoda VTO, u žena sa Endometriozom date su u tabeli 20 i ilustraciji 1. Pregledom značajnih korelacija početnih psiholoških faktora kod žena sa endometriozom dijagnostikovali smo negativnu korelaciju između depresije BPRS-ad u odnosu na sumu

dobijenih periovulatornih folikula ($r=-0.342$, $p=0,041$) a pozitivnu za uzbuđenost BPRS-a u odnosu na sumu dobijenih periovulatornih folikula ($r=0.343$, $p=0,041$). Negativnu korelaciju smo takođe dobili i za odnos depresije BPRS-ad prema sumi zrelih jajnih ćelija ($\sum MII+ivf2pn$) ($r=-0.354$, $p=0.034$). Poremećaj mišljenja BPRS-td je pozitivno povezan za stopom fertilizacije ($r=0.373$, $p=0.027$). Postoji pozitivna povezanostpovučenosti (BPRS-wr) sa sumom embriona lošeg kvaliteta \sum Embrion gr. 4 ($r=0.354$, $p=0.040$). Stepem povučenosti BPRS-wr negativno koreliše sa brojem kvalitetnih embriona \sum Embrion gr 3 ($r=-0.368$, $p=0.032$).

Tabela 20 Pregled značajnih korelacija početnih psihopatoloških faktora BPRS-19 instrumenta i obeležja ishoda VTO u žena sa endometriozom.

Nezavisna varijabla	Zavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
BPRS-hs Početak VTO	\sum gonadotropina	-0.383	0.021*
BPRS-ad Početak VTO	\sum Periovulatorni fol.	-0.342	0.041*
BPRS-a Početak VTO	\sum Periovulatorni fol.	+0.343	0.041*
BPRS-ad Početak VTO	\sum oocita	-0.285	0.092
BPRS-ad Početak VTO	$\sum MII+ivf2pn$	-0.354	0.034*
BPRS-ad Početak VTO	$\sum MI$	-0,311	0.073
BPRS-td Početak VTO	Stopa fertilizacije	+0.373	0.027*
BPRS-wrPočetak VTO	\sum Embrion gr. 3	-0.368	0.032*
BPRS-wr Početak VTO	\sum Embrion gr. 4	+0.354	0.040*

Rezultati korelacionog testiranja za početne psihološke faktore BPRS-19 instrumenta i obeležja ishoda VTO, u žena sa TFI date su u tabeli 21 i ilustraciji 1. Pregledom značajnih korelacija početnih psiholoških faktora dobili smo pozitivnu korelaciju između uzbuđenosti BPRS-a i postignutog nivoa estradiola u periovulatornom periodu (E2 COH trigger). Između početnog skora agresije ali i početnog skora uzbuđenja dobijena je pozitivna korelacija sa maksimalno postignutim nivoom estradiola tokom COH-a, s tim što ta povezanost nije statistički značajna.

Tabela 21 Pregled značajnih korelacija početnih psihopatoloških faktora BPRS-19 instrumenta i obeležja ishoda VTO u žena sa TFI.

Nezavisna varijabla	Zavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
BPRS-hs Početak VTO	E ₂ COH max.	+0.471	0.089
BPRS-a Početak VTO	E ₂ COH trigger	+0.537	0.048*
BPRS-a Početak VTO	E ₂ COH max.	+0.465	0.098

4.8.1.2. Odnosi između skorova BPRS-19 instrumenta u fazi kontrolisane ovarijalne hiperstimulacije i obeležja ishoda vantelesne oplodnje

Odnosi između psihopatoloških faktora objedinjenih u BPRS-19 instrumentu tokom kontrolisane ovarijalne stimulacije (COH) i obeležja ishoda VTO, analizirani su i prikazani tabelarno po grupama (Tabela 22, Tabela 23, Tabela 24, Tabela 25).

Rezultati korelacionog testiranja za psihopatološke faktore BPRS-19 tokom COH-a i varijable ishoda VTO, u PCOS žena date su u tabeli 22 i ilustraciji 2. Pregledom značajnih korelacija psiholoških faktora u fazi COH kod žena sa PCOS pronašli smo pozitivnu korelaciju između skora agresivnosti BPRS-hs i sume periovulatornih folikula ($r=+0.320$, $p=0,090$). Manji skor depresije (BPRS-ad) u fazi COH-a praćen je većom stopom fertilizacije ($r=-0.414$, $p=0.029$).

Tabela 22 Pregled značajnih korelacija obeležja ishoda VTO i psihopatoloških faktora BPRS-19 instrumenta tokom COH faze u žena sa PCOS

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
BPRS-hs COH	\sum periovulatornih fol.	+0.320	0.090
BPRS-19 COH	\sum GV	-0.343	0.069
BPRS-ad COH	Stopa fertilizacije	-0.414	0.029*

Rezultati korelacionog testiranja za psihopatološke faktore BPRS-19 instrumenta tokom COH faze i obeležja ishoda VTO, u žena sa neobjašnjenim infertilitetom date su u tabeli 23 i ilustraciji 2. Pregledom značajnih korelacija psiholoških faktora u fazi COH kod žena sa neobjašnjenim infertilitetom upadljiva je pozitivna povezanost ukupnog BPRS-19 skora sa sumom atrečnih jajnih ćelija \sum DG ($+0.380$, $p=0.018$).

Tabela 23 Pregled značajnih korelacija obeležja ishoda VTO i psihopatoloških faktora BPRS-19 instrumenta tokom COH faze u žena sa neobjašnjenim infertilitetom.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
BPRS-19 COH	$\sum DG$	+0.380	0.018*
BPRS-wr COH	\sum Embrion gradusa 1	+0.308	0.060
BPRS-19 COH	\sum Embrion gradusa 3	-0.312	0.057
BPRS-ad COH	\sum Embrion gradusa 3	-0.303	0.065

Rezultati korelacionog testiranja za psihopatološke faktore BPRS-19 instrumenta tokom COH faze i obeležja ishoda VTO, u žena sa endometriozom date su u tabeli 24 i ilustraciji 2. Pregledom značajnih korelacija psiholoških faktora u fazi COH kod žena sa endometriozom povezanost BPRS-wr je negativno korelirala sa sumom oplodjenih jajnih ćelija ($r=-0.352$, $p=0.041$). Sa sumom embriona gradusa 1, pozitivno je koreliralo merenje agresivnosti BPRS-hs ($r=+0.383$, $p=0.023$), dok je sa brojem embriona gradusa 3 negativno korelirala depresija BPRS-ad ($r=-0.469$, $p=0.005$).

Tabela 24 Pregled značajnih korelacija obeležja ishoda VTO i psihopatoloških faktora BPRS-19 instrumenta tokom trajanja COH faze u žena sa endometriozom.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
BPRS-wr COH	$\sum MII$	+0.306	0.078
BPRS-td COH	$\sum MII$	+0.312	0.073
BPRS-wr COH	$\sum 2pn$	-0.352	0.041*
BPRS-a COH	Stopa fertilizacije	+0.287	0.095
BPRS-hs COH	\sum Embrion gr. 1	+0.383	0.023*
BPRS-ad COH	\sum Embrion gr. 3	-0.469	0.005*
BPRS-hs COH	\sum Embrion gr. 3	-0.337	0.051

Rezultati korelacionog testiranja za psihopatološke faktore BPRS-19 instrumenta tokom COH faze i obeležja ishoda VTO, u žena sa TFI date su u tabeli 25 i ilustraciji 2. Pregledom značajnih korelacija psiholoških faktora u fazi COH-a kod žena sa TFI upadljiva je pozitivna povezanost $\sum DG$ i skora agresivnosti BPRS-hs ($r=+0.607$, $p=0.021$). Sa većom

stopom fertilizacije postaju manji skorovi agresivnosti BPRS-hs u fazi COH-a ($r=0.632$, $p=0.015$). Negativan smer povezanosti sa skorovima skale BPRS-19 i pripadajuće podskale poremećenog mišljenja BPRS-td imaju embrioni gradusa 2 ($r=0.638$, $p=0.014$; $r=0.565$, $p=0.035$).

Tabela 25 Pregled značajnih korelacija obeležja ishoda VTO i psihopatoloških faktora BPRS-19 instrumenta tokom COH faze u žena sa TFI.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
BPRS-hs COH	$\sum DG$	+0.607	0.021*
BPRS-ad COH	$\sum 2pn$	-0.522	0.067
BPRS-hs COH	Stopa fertilizacije	-0.632	0.015*
BPRS-19 COH	\sum Embriona gr. 2	-0.638	0.014*
BPRS-wr COH	\sum Embriona gr. 2	-0.495	0.072
BPRS-td COH	\sum Embriona gr. 2	-0.565	0.035*

4.8.1.3. Odnosi između skorova BPRS-19 instrumenta u fazi finalnog sazrevanja jajne ćelije (preoperativnoj fazi) i obeležja ishoda vantelesne oplodnje

Odnosi između psihopatoloških faktora objedinjenih u BPRS-19 instrumentu i obeležja ishoda procedure VTO tokom preoperativne faze aspiracije folikula (OPU), analizirani su i prikazani tabelarno po grupama (tabela 26, tabela 27, tabela 28, tabela 29).

Rezultati korelacionog testiranja za psihopatološke faktore BPRS-19 tokom OPU faze i obeležja ishoda VTO, u PCOS žena date su u tabeli 26 i ilustraciji 3.

U OPU fazi, poremećaj mišljenja BPRS-td pozitivno koreliše sa $\sum MI$ ćelijama ($r+0.400$, $p=0.032$). Uzbuđenost BPRS-a negativno koreliše sa $\sum oocita$ ($r-0.408$, $p=0.028$).

Tabela 26 Pregled značajnih korelacija obeležja ishoda VTO i psihopatoloških faktora BPRS-19 instrumenta tokom OPU faze u žena sa PCOS.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
BPRS-a OPU	$\sum oocita$	-0.408	0.028*
BPRS-a OPU	$\sum MII+ivf2pn$	-0.358	0.057
BPRS-td OPU	$\sum MI$	+0.400	0.032*
BPRS-a OPU	$\sum 2pn$	-0.318	0.092
BPRS-a OPU	$\sum Embriona$	-0.359	0.056
BPRS-a OPU	Stopa implantacije	+0.369	0.064

Rezultati korelacionog testiranja za psihopatološke faktore BPRS-19 tokom OPU faze i obeležja ishoda VTO, u žena sa neobjašnjenim infertilitetom date su u tabeli 27 i ilustraciji 3. Dobili smo pozitivnu korelaciju između opšteg psihopatološkog BPRS-19 skora ($r+0.364$, $p=0.025$) i pripadajućeg skora depresije BPRS-ad ($r+0.393$, $p=0.015$) prema sumi atreličnih jajnih ćelija $\sum DG$.

Tabela 27 Pregled značajnih korelacija obeležja ishoda VTO i psihopatoloških faktora BPRS-19 instrumenta tokom OPU faze u žena sa neobjašnjenim infertilitetom.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
BPRS-hs OPU	Σ Periovulatorni fol.	-0.317	0.052
BPRS-td OPU	Σ gonadotropina	+0.275	0.095
BPRS-19 OPU	Σ DG	+0.364	0.025*
BPRS-ad OPU	Σ DG	+0.393	0.015*

Rezultati korelacionog testiranja za psihopatološke faktore BPRS-19 tokom OPU faze i obeležja ishoda VTO, u žena sa endometriozom date su u tabeli 28 i ilustraciji 3. U fazi OPU, skor povučenosti BPRS-wr negativno koreliše i sa ukupno dobijenim embrionima ($r=0.421$, $p=0.010$). Suma embriona gradusa 3 je negativno korelisala sa skorom depresije BPRS-ad ($r=0.411$, $p=0.016$), sa stepenom povučenosti BPRS-wr ($r=0.444$, $p=0.009$), sa skorom agresije BPRS-hs ($r=0.347$, $p=0.044$). Nasuprot tome suma embriona gradusa 4 je pozitivno korelisala sa skorom agresije BPRS-hs ($r=0.560$, $p=0.001$).

Tabela 28 Pregled značajnih korelacija obeležja ishoda VTO i psihopatoloških faktora BPRS-19 instrumenta tokom OPU faze u žena sa endometriozom.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
BPRS-ad OPU	Σ oocita	-0.328	0.051
BPRS- ad OPU	Σ Embriona	-0.292	0.084
BPRS-wr OPU	Σ Embriona	-0.421	0.010*
BPRS-hs OPU	Σ Embriona	-0.309	0.067
BPRS-ad OPU	Σ Embrion gr.3	-0.411	0.016*
BPRS-wr OPU	Σ Embrion gr.3	-0.444	0.009**
BPRS-hs OPU	Σ Embrion gr.3	-0.347	0.044*
BPRS-hs OPU	Σ Embrion gr.4	+0.560	0.001**
BPRS-wr OPU	Stopa fertilizacije	-0.318	0.063
BPRS-a OPU	Stopa fertilizacije	+0.317	0.064

Rezultati korelacionog testiranja za psihopatološke faktore BPRS-19 tokom OPU-a i obeležja ishoda VTO, u žena sa TFI date su u tabeli 29 i ilustraciji 3.

U fazi OPU, skor uzbuđenosti BPRS-a u negativnoj je korelaciji sa stopom fertilizacije ($r = -0.616$, $p = 0.019$). Skor uzbuđenosti BPRS-a je takođe u negativnom odnosu sa \sum embriona gradusa 3 ($r = -0.629$, $p = 0.016$). Negativan smer povezanosti sa skorom skale BPRS-19 i pripadajuće podskale poremećenog mišljenja BPRS-td imaju i embrioni top kvaliteta \sum Embriona gradusa 2 ali te razlike nisu sa jakim statističkom značajnošću.

Tabela 29 Pregled značajnih korelacija obeležja ishoda VTO i psihopatoloških faktora BPRS-19 instrumenta tokom OPU faze u žena sa TFI.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
BPRS-ad OPU	\sum oocita	-0.481	0.082
BPRS-a OPU	Stopa fertilizacije	-0.616	0.019*
BPRS-19 OPU	\sum Embriona gr. 2	-0.512	0.061
BPRS-wr OPU	\sum Embriona gr. 2	-0.477	0.084
BPRS-a OPU	\sum Embriona gr. 3	-0.629	0.016*

4.8.1.4. Odnosi između skorova BPRS-19 instrumenta u fazi oplodnje i pripreme za intrauterusni embriotransfer i obeležja ishoda vantelesne oplodnje

Odnosi između psihopatoloških faktora objedinjenih u BPRS-19 instrumentu u fazi pripreme za intrauterusni embrio-trasfer (ET) i obeležja ishoda procedure VTO, analizirani su i prikazani tabelarno po grupama (tabela 30, tabela 31, tabela 32, tabela 33).

Rezultati korelacionog testiranja za psihopatološke faktore BPRS-19 instrumenta tokom ET faze i obeležja ishoda VTO, u žena sa PCOS date su u tabeli 30 i ilustraciji 4.

U fazi ET postojala je negativna korelacija između poremećaja mišljenja BPRS-td i nivoa estradiola na dan triggera ($r=-0.469$, $p=0.010$). Negativna korelacija je pokazana i između skora uzbuđenosti BPRS-a i sume oocita ($r=-0.470$, $p=0.010$).

Tabela 30 Pregled značajnih korelacija obeležja ishoda VTO i psihopatoloških faktora BPRS-19 instrumenta merenih u ET fazi, u žena sa PCOS.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
BPRS td ET	E ₂ COH trigger	-0.469	0,010*
BPRS-a ET	∑oocita	-0.470	0.010*
BPRS-a ET	∑MI	-0.359	0.056

Rezultati korelacionog testiranja za psihopatološke faktore BPRS-19 instrumenta tokom ET-a i obeležja ishoda VTO, u žena sa neobjašnjenim infertilitetom date su u tabeli 31 i ilustraciji 4.

U fazi ET, kod ovih žena postoji pozitivna korelacija između agresivnosti BPRS-hs i broja embriona gr.1 ($r=+0.330$, $p=0.043$). Manju pozitivnu povezanost dao je skor povučenosti BPRS-wr i broj Embriona gradusa 1 ($r=+0.277$, $p=0.092$). Negativan odnos ali manje

značajan dao je skor povučenosti BPRS-wr sa sumom embriona gradusa 2 ($r=0.277$, $p=0.092$) i sa sumom embriona gradusa 3 ($r=0.296$, $p=0.071$).

Tabela 31 Pregled značajnih korelacija obeležja ishoda VTO i psihopatoloških faktora BPRS-19 instrumenta merenih u ET fazi, u žena sa neobjašnjenim infertilitetom.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
BPRS hs ET	\sum Embrion gr. 1	+0.330	0.043*
BPRS wr ET	\sum Embrion gr. 1	+0.277	0.092
BPRS wr ET	\sum Embrion gr. 2	-0.277	0.092
BPRS wr ET	\sum Embrion gr. 3	-0.296	0.071

Rezultati korelacionog testiranja za psihopatološke faktore BPRS-19 instrumenta tokom ET faze i obeležja ishoda VTO, u žena sa Endometriozom date su u tabeli 32 i ilustraciji 4.

U fazi ET kod Endometrioze, dobijena je visoko statistički značajna pozitivna korelacija između anksiozno depresivnog skora BPRS-ad i debljine endometriuma ($r=0.494$, $p=0.002$). Između povučenosti BPRS-wr i broja embriona gradusa 4 takođe je dobijena pozitivna korelacija ($r=0.382$, $p=0.026$). Neočekivana je pozitivna povezanost i stoga statistički bez značajnosti između broja nezrelih jajnih ćelija \sum MI i skora agresivnosti BPRS-hs. Negativna povezanost je dobijena između i ukupnog skora BPRS-19 i podskale anksioznog depresivnog faktora BPRS-ad sa ukupnim brojem oocita ($r=0.429$, $p=0.011$; $r=0.493$ i $r=0.493$, $p=0.003$ ponaosob za oba skora) i sa ukupnim brojem dobijenih embriona ($r=0.376$, $p=0.028$; $r=0.326$, $p=0.028$ ponaosob za oba skora). Negativnu povezanost dali su skor BPRS-19 i povučenost BPRS-wr sa brojem embriona gradusa 3, ali statistička značajnost nije bila adekvatne jačine.

Tabela 32 Pregled značajnih korelacija obeležja ishoda VTO i psihopatoloških faktora BPRS-19 instrumenta merenih u ET fazi, u žena sa endometriozom.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
BPRS-ad ET	Debljina endometriuma	+0.494	0.002*
BPRS-19 ET	\sum oocita	-0.429	0.011*
BPRS-ad ET	\sum oocita	-0.493	0.003**
BPRS-hs ET	\sum MI	+0.302	0.083
BPRS-19 ET	\sum Embriona	-0.376	0.028*
BPRS-ad ET	\sum Embriona	-0.326	0.003**
BPRS-wr ET	\sum Embriona	-0.304	0.081
BPRS-19 ET	\sum Embrion gr.3	-0.333	0.054
BPRS-wr ET	\sum Embrion gr.3	-0.320	0.065
BPRS-wr ET	\sum Embrion gr.4	+0.382	0.026*

Rezultati korelacionog testiranja za psihopatološke faktore BPRS-19 instrumenta tokom ET-a i obeležja ishoda VTO, u žena sa TFI date su u tabeli 33 i ilustraciji 4. U fazi ET kod TFI žena, dobijena je pozitivna korelacija između povučenosti BPRS-19 i debljine endometriuma ($r=0.532$, $p=0.050$).

Tabela 33 Pregled značajnih korelacija obeležja ishoda VTO i psihopatoloških faktora BPRS-19 instrumenta u ET fazi u žena sa TFI.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
BPRS-wr ET	Debljina endometriuma	+0.532	0.050*
BPRS-wr ET	\sum Embriona gr. 2	-0.495	0.072

4.8.1.5. Odnosi između skorova BPRS-19 instrumenta u lutealnoj fazi vantelesnog oplodjenja i obeležja ishoda vantelesne oplodnje

Odnosi između psihopatoloških faktora objedinjenih u BPRS-19 instrumentu u lutealnoj fazi do serumskog testiranja trudnoće na β -hCG (ST) i obeležja ishoda procedure VTO, analizirani su i prikazani tabelarno po grupama (Tabela 34, Tabela 35, Tabela 36, Tabela 37).

Rezultati korelacionog testiranja za psihopatološke faktore BPRS-19 instrumenta tokom ST faze i obeležja ishoda VTO, u žena sa PCOS date su u tabeli 34 i ilustraciji 5.

U fazi ST kod PCOS žena, postoji pozitivna korelacija između skora poremećaja mišljenja BPRS-td i dužine stimulacije ($r=+0.404$, $p=0.041$). Pozitivna korelacija je dobijena i između depresivne komponente BPRS-ad sa Σ periovulatornih folikula ($r=+0.401$, $p=0.043$). Pozitivna korelacija je dobijena između skora uzbuđenja BPRS-a i Σ GV oocita ($r=+0.396$, $p=0.045$). Negativna korelacija je dobijena između skora uzbuđenosti i ukupnog broja dobijenih oocita Σ oocita ($r=-0.386$, $p=0.052$), i broja nezrelih jajnih ćelija Σ MI ($r=-0.417$, $p=0.045$).

Tabela 34 Pregled značajnih korelacija obeležja ishoda VTO i psihopatoloških faktora BPRS-19 instrumenta merenih u ST fazi, u žena sa PCOS,.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
BPRS-td ST	Dužina stimulacije	+0.404	0.041*
BPRS ad ST	Σ Periovulatornih fol.	+0.401	0.043*
BPRS-a ST	Σ oocita	-0.386	0.052
BPRS-19 ST	Σ MI	-0.380	0.056
BPRS-a ST	Σ MI	-0.417	0.034*
BPRS-a ST	Σ GV	+0.396	0.045*

Rezultati korelacionog testiranja za psihopatološke faktore BPRS-19 instrumenta tokom ST faze i obeležja ishoda VTO, u žena sa neobjašnjenim infertilitetom date su u tabeli 35 i ilustraciji 5.

U fazi ST kod UI žena, postoji negativna korelacija između skora uzbuđenja i debljine endometriuma ($r=-0,443$, $p=0.007$). Negativna korelacija je izdiferencirana između anksiozno-depresivne komponente BPRS-ad i dužine stimulacije ($r=-0.423$, $p=0.010$). Neznatna pozitivna korelacija postoji između skora povučenosti BPRS-wr i dužine stimulacije ($r=0.288$, $p=0.088$) kao i poremećaja mišljenja BPRS-td i stope implantacije ($r=0.315$, $p=0.065$)

Tabela 35 Pregled značajnih korelacija obeležja ishoda VTO i psihopatoloških faktora BPRS-19 instrumenta merenih u ST fazi, u žena sa neobjašnjenim infertilitetom,.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
BPRS-a ST	Debljina endometriuma	-0.443	0.007**
BPRS-ad ST	Dužina stimulacije	-0.423	0.010*
BPRS-wr ST	Dužina stimulacije	-0.288	0.088
BPRS-td ST	Stopa implantacije	-0.315	0.065

Rezultati korelacionog testiranja za psihopatološke faktore BPRS-19 instrumenta tokom ST faze i obeležja ishoda VTO, u žena sa endometriozom date su u tabeli 36 i ilustraciji 5.

U fazi ST kod grupe endometrioze dobijena je negativna korelacija između agresivnosti BPRS-hs i stope fertilizacije ($r=-0.423$, $p=0.020$).

Tabela 36 Pregled značajne korelacije obeležja ishoda VTO i psihopatoloških faktora BPRS-19 instrumenta merenih u ST fazi, u žena sa endometriozom.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
BPRS-hs ST	Stopa fertilizacije	-0.423	0.020*

Rezultati korelacionog testiranja za psihopatološke faktore BPRS-19 instrumenta tokom ST faze i obeležja ishoda VTO, u žena sa TFI date su u tabeli 37 i ilustraciji 5.

Postoji pozitivan odnos između BPRS-wr i debljine endometriuma ($r=+0.587$, $p=0.027$). Takođe postoji pozitivan odnos između BPRS-hs i debljine endometriuma ($r=+0.551$, $p=0.041$). Negativni odnosi su zabeleženi između sledećih ovarijalnih faktora: BPRS-wr i broja oocita \sum oocita ($r=-0.593$, $p=0.025$), kao i broja dobijenih zrelih oocita \sum MII + ivf 2pn ($r=-0.550$, $p=0.041$). Negativna korelacija je postojala između BPRS-wr sa brojem oplodjenih jajnih ćelija ($r=-0.553$, $p=0.050$), sa brojem embriona gradusa 2 ($r=-0.607$, $p=0.021$) i sa brojem transferisanih embriona \sum Embriona ET ($r=-0.985$, $p=0.000$). Negativna korelacija je postojala i između BPRS-hs i broja embriona gr 2 ($r=-0.565$, $p=0.035$), broja transferisanih embriona ($r=-0.817$, $p=0.000$). Anksiozno depresivna komponenta BPRS-ad je bila u negativnom odnosu sa brojem transferisanih embriona ($r=-0.587$, $p=0.027$). Poremećaj mišljenja je takode bio u negativnoj korelaciji sa sumom transferisanih embriona \sum Embriona ET ($r=-0.624$, $p=0.017$). Uzbuđenost BPRS-a nije pokazala značajne odnose sa obeležjima ishoda vantelesnog oplodjenja u fazi ST.

Tabela 37 Pregled značajnih korelacija obeležja ishoda VTO i psihopatoloških faktora BPRS-19 instrumenta merenih u ST fazi, u žena sa TFI.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
BPRS-wr ST	Debljina endometriuma	+0.587	0.027*
BPRS-hs ST	Debljina endometriuma	+0.551	0.041*
BPRS-wr ST	\sum oocita	-0.593	0.025*
BPRS-wr ST	\sum MII + ivf 2pn	-0.550	0.041*
BPRS-wr ST	\sum 2pn	-0.553	0.050*
BPRS-wr ST	\sum Embriona gr 2	-0.607	0.021*
BPRS-hs ST	\sum Embriona gr 2	-0.565	0.035*
BPRS-19 ST	\sum Embriona ET	-0.621	0.018*
BPRS-ad ST	\sum Embriona ET	-0.587	0.027*
BPRS-wr ST	\sum Embriona ET	-0.985	0.000**
BPRS-td ST	\sum Embriona ET	-0.624	0.017*
BPRS-hs ST	\sum Embriona ET	-0.817	0.000**

4.8.1.6. Sumirani prikaz odnosa skorova BPRS-19 i obeležja ishoda VTO

Univarijantna analiza varijanse na celom uzorku-Početak VTO

Univarijantnom analizom varijanse za početni skor BPRS-hs korigovan uzrokom infertiliteta, pušenjem i godinama dobijena je:

1. Negativna udruženost sa TAG (t-2.317, p=0.022).
2. Pozitivna udruženost sa $\sum 2pn$ (t+1.802, p=0.074)
3. Pozitivna udruženost sa \sum Embriona gr.1 (t+2.392, p=0.018)

Univarijantnom analizom varijanse za početni skor BPRS-wr korigovan uzrokom infertiliteta, pušenjem i godinama dobijena je:

1. Negativna udruženost sa \sum Embriona gr.2 (t-1.734, p=0.086)
2. Pozitivna udruženost sa \sum Embriona gr.4 (t+3.344, p=0.001)

Univarijantnom analizom varijanse za početni skor BPRS-td korigovan uzrokom infertiliteta, pušenjem i godinama dobijena je:

1. Pozitivna udruženost sa \sum DG (t+2.125, p=0.036)
2. Negativna udruženost sa \sum PF (t-1.840, p=0.068)
3. Negativna udruženost sa \sum Embriona gr.3 (t-1.756, p=0.082).

O B E L E Ž J A	PCOS						Neobjašnjen infertilitet						Endometrioza						TFI					
	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	
S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
19	ad	wr	td	a	hs	19	ad	wr	td	a	hs	19	ad	wr	td	a	hs	19	ad	wr	td	a	hs	
SPL			x	*								x						x	x	x	x			
TAG			x					*				x				*		x	x	x	x			
ΣPF			x									x	*		*		x	x	x	x				
TE			x							**		x					x	x	x	x				
E ₂ OMT			x							*		x					x	x	x	x	*			
E ₂ max			x							*		x					x	x	x	x	+	+		
Σoocita			x									x	*				x	x	x	x				
ΣMII			x						*			x					x	x	x	x				
ΣMI			x									x	*				x	x	x	x				
ΣGV	*	*	x								*	x					x	x	x	x				
ΣDG			x									x					x	x	x	x				
ΣMII+ivf2pn			x					*				x	*				x	x	x	x				
Σ2pn	**		x									x					x	x	x	x				
FR			x									x			+		x	x	x	x				
ΣE			*	x						*		x					x	x	x	x				
Grade ¹			x									x					x	x	x	x				
Grade ²			x									x					x	x	x	x				
Grade ³			x		*		*		*			x		*			x	x	x	x				
Grade ⁴			x									x		*			x	x	x	x				

Ilustracija 1 Korelacija obeležja ishoda VTO i početnih psihopatoloških faktora dobijenih korišćenjem skale BPRS-19 i pripadajućih podskala. Crvena polja pokazuju pozitivnu korelaciju, zelena polja negativnu korelaciju, siva polja graničnu korelaciju, znak x označava kompletno isključenu varijablu zbog nepostojanja korelacije u datom vremenu. Skraćenice su spomenute u tekstu.

Univarijantna analiza varijanse na celom uzorku-COH

Univarijantnom analizom varijanse korigovano uzrokom infertiliteta, statusom pušenja i godinama za skor BPRS-19 dobijena je:

1. Pozitivna udruženost sa TAG (+1.954, p=0.053)
2. Pozitivna udruženost sa $\sum DG$ (t+1.750, p=0.083)
3. Negativna udruženost sa E₂ COH max (-1.919, p=0.058)
4. Negativna udruženost sa $\sum oocita$ (t-2.210, p=0.029)
5. Negativna udruženost sa $\sum MII+ivf 2pn$ (t-1.958, p=0.053)
6. Negativna udruženost sa $\sum GV$ (T-1.717, p=0.089)
7. Negativna udruženost sa embrionima gradusa 3 (t-2.435, p=0.017)

Univarijantnom analizom varijanse korigovano uzrokom infertiliteta, statusom pušenja i godinama za skor BPRS-ad dobijena je:

1. Pozitivna udruženost sa TAG (+2.097, p=0.038)
2. Negativna udruženost sa E₂ max (-2.214, p=0.029)
3. Negativna udruženost sa $\sum MII+ivf 2pn$ (t-1.977, p=0.051)
4. Negativna udruženost sa $\sum oocita$ (t-2.107, p=0.037)
5. Negativna udruženost sa embrionima gradusa 3 (t-3.070, p=0.003)

Univarijantnom analizom varijanse korigovano uzrokom infertiliteta, statusom pušenja i godinama za skor BPRS-wr dobijena je:

1. Negativna udruženost sa $\sum MI$ (t-2.339, p=0.021)
2. Negativna udruženost sa $\sum 2pn$ (t-1.744, p=0.084)
3. Negativna udruženost sa $\sum Embriona$ (t-1.863, p=0.065)

Univarijantnom analizom varijanse korigovano uzrokom infertiliteta, statusom pušenja i godinama za skor BPRS-td dobijena je:

1. Pozitivna udruženost sa $\sum DG$ (t+2.058, p=0.042)
2. Negativna udruženost sa $\sum PF$ (t-1.762, p=0.081)

Univarijantnom analizom varijanse korigovano uzrokom infertiliteta, statusom pušenja i godinama za skor BPRS-hs dobijena je:

1. Pozitivna udruženost sa \sum DG (t+2.411, p=0.018)
2. Pozitivna udruženost sa \sum Embriona gr.1 (t+1.830, p=0.070)

O B E L E Ž J A	PCOS						Neobjašnjen infertilitet						Endometrijoza						TFI						
	B P R S 19	B P R S ad	B P R S wr	B P R S td	B P R S a	B P R S hs	B P R S 19	B P R S ad	B P R S wr	B P R S td	B P R S a	B P R S hs	B P R S 19	B P R S ad	B P R S wr	B P R S td	B P R S a	B P R S hs	B P R S 19	B P R S ad	B P R S wr	B P R S td	B P R S a	B P R S hs	
SPL			x	x	x					x	x	x	x											x	
TAG			x	x	x					x	x	x	x											x	
ΣPF			x	x	x	+				x	x	x	x											x	
TE			x	x	x					x	x	x	x											x	
E ₂ OMT			x	x	x					x	x	x	x											x	
E ₂ max			x	x	x					x	x	x	x											x	
Σoocita			x	x	x					x	x	x	x											x	
ΣMII			x	x	x					x	x	x	x		+	+								x	
ΣMI			x	x	x					x	x	x	x											x	
ΣGV			x	x	x					x	x	x	x											x	
ΣDG			x	x	x	*				x	x	x	x											x	*
ΣMII+ivf 2pn			x	x	x					x	x	x	x											x	
Σ2pn			x	x	x					x	x	x	x		*									x	
FR		*	x	x	x					x	x	x	x				+							x	*
ΣE			x	x	x					x	x	x	x											x	
Grade ¹			x	x	x				+	x	x	x	x				*							x	
Grade ²			x	x	x					x	x	x	x					*					*	x	
Grade ³			x	x	x					x	x	x	x	**					*				*	x	
Grade ⁴			x	x	x					x	x	x	x											x	

Ilustracija 2 Korelacija obeležja ishoda VTO i psihopatoloških faktora faze COH dobijenih korišćenjem skale BPRS-19 i pripadajućih podskala. Crvena polja pokazuju pozitivnu korelaciju, zelena polja negativnu korelaciju, siva polja graničnu korelaciju, znak x označava kompletno isključenu varijablu zbog nepostojanja korelacije u datom vremenu. Skraćenice su spomenute u tekstu.

Univarijantna analiza varijanse na celom uzorku-OPU

Univarijantnom analizom varijanse korigovano uzrokom infertiliteta, statusom pušenja i godinama za skor BPRS-19 dobijena je:

1. Negativna udruženost sa \sum Embriona gr.3 (t-1.91, p=0.059).
2. Pozitivna udruženost sa \sum DG (t+2.024, p=0.045)

Univarijantnom analizom varijanse korigovano uzrokom infertiliteta, statusom pušenja i godinama za skor BPRS-ad dobijena je:

1. Negativna udruženost sa \sum oocita (t-1.678, p=0.096)

Univarijantnom analizom varijanse korigovano uzrokom infertiliteta, statusom pušenja i godinama za skor BPRS-wr dobijena je:

1. Negativna udruženost sa \sum Embriona gr.3 (t-2.292, p=0.024).
2. Pozitivna udruženost sa TAG (t+1.704, p=0.091)

Univarijantnom analizom varijanse korigovano uzrokom infertiliteta, statusom pušenja, godinama i OMT za skor BPRS-td dobijena je:

1. Pozitivna udruženost sa \sum DG (t+1.816 (0.072).
2. Pozitivna udruženost sa \sum MI (t+1.866, p=0.065)

Univarijantnom analizom varijanse korigovano uzrokom infertiliteta, statusom pušenja i godinama za skor BPRS-a dobijena je:

1. Pozitivna udruženost sa \sum DG (t+2.024, p=0.045)

Univarijantnom analizom varijanse korigovano uzrokom infertiliteta, statusom pušenja i godinama za skor BPRS-hs dobijena je:

1. Pozitivna udruženost sa \sum Embriona gr. 4 (t+2.145, p=0.034)

O B E L E Ž J A	PCOS						Neobjašnjen infertilitet						Endometrioza						TFI						
	B P R S 19	B P R S ad	B P R S wr	B P R S td	B P R S a	B P R S hs	B P R S 19	B P R S ad	B P R S wr	B P R S td	B P R S a	B P R S hs	B P R S 19	B P R S ad	B P R S wr	B P R S td	B P R S a	B P R S hs	B P R S 19	B P R S ad	B P R S wr	B P R S td	B P R S a	B P R S hs	
SPL	x	x	x			x			x		x		x			x									x
TAG	x	x	x			x			x	+	x		x			x									x
∑PF	x	x	x			x			x		x		x			x									x
TE	x	x	x			x			x		x		x			x									x
E ₂ OMT	x	x	x			x			x		x		x			x									x
E ₂ max	x	x	x			x			x		x		x			x									x
∑oocita	x	x	x		*	x			x		x		x			x									x
∑MII	x	x	x			x			x		x		x			x									x
∑MI	x	x	x	*		x			x		x		x			x									x
∑GV	x	x	x			x			x		x		x			x									x
∑DG	x	x	x			x	*	*	x		x		x			x									x
∑MII+ivf 2pn	x	x	x			x			x		x		x			x									x
∑2pn	x	x	x			x			x		x		x			x									x
FR	x	x	x			x			x		x		x			x	+						*	x	
∑E	x	x	x			x			x		x		x			x									x
Grade ¹	x	x	x			x			x		x		x			x									x
Grade ²	x	x	x			x			x		x		x			x									x
Grade ³	x	x	x			x			x		x		x	*	**	x							*	x	
Grade ⁴	x	x	x			x			x		x		x			x							**	x	

Ilustracija 3 Korelacija obeležja ishoda VTO i psihopatoloških faktora faze OPU dobijenih korišćenjem skale BPRS-19 i pripadajućih podskala. Crvena polja pokazuju pozitivnu korelaciju, zelena polja negativnu korelaciju, siva polja graničnu korelaciju, znak **x** označava kompletno isključenu varijablu zbog nepostojanja korelacije u datom vremenu. Skraćenice su spomenute u tekstu.

Univarijantna analiza varijanse na celom uzorku ET faza

Univarijantnom analizom varijanse korigovano uzrokom infertiliteta, statusom pušenja i godinama za skor BPRS-19 dobijena je:

1. Negativna udruženost sa \sum oocita (t-2.330, p=0.022)
2. Negativna udruženost \sum Embriona (t-1.910, p=0.059).
3. Negativna udruženost \sum Embriona gr.2 (t-1.841, p=0.068)
4. Negativna udruženost \sum Embriona gr.3 (t-1.772, p=0.079)
5. Pozitivna udruženost sa \sum Embriona gr.4 (t+2.412, p=0.018)

Univarijantnom analizom varijanse korigovano uzrokom infertiliteta, statusom pušenja i godinama za skor BPRS-ad dobijena je:

1. Pozitivna udruženost sa debljinom endometriuma (t+2.313, p=0.023)
2. Negativna udruženost sa \sum Embriona (t-1.994, p=0.049).
3. Negativna udruženost sa \sum Embriona gr.2 (t-1.805 p=0.074).
4. Negativna udruženost sa \sum Embriona gr.3 (t-1.698, p=0.092).
5. Pozitivna udruženost sa \sum Embriona gr.4 (t+2.045, p=0.043)

Univarijantnom analizom varijanse korigovano uzrokom infertiliteta, statusom pušenja i godinama za skor BPRS-wr dobijena je:

1. Pozitivna udruženost sa debljinom endometriuma (t+2.380, p=0.019)
2. Negativna udruženost sa \sum MI (t-1.723, p=0.088).
3. Negativna udruženost sa \sum Embriona gr.3(t-1.695, p=0.093)
4. Pozitivna udruženost sa \sum Embriona gr.4 (t+3.486, p=0.001)

Univarijantnom analizom varijanse korigovano uzrokom infertiliteta, statusom pušenja, godinama i OMT za skor BPRS-td dobijena je:

1. Negativna udruženost sa E₂ OMT (t-1.704, p=0.091)

Univarijantnom analizom varijanse korigovano uzrokom infertiliteta, statusom pušenja i godinama za BPRS-a dobijena je:

1. Negativna udruženost sa debljinom endometriuma (t-1.832, p=0.070).
2. Negativna udruženost sa \sum oocita (t-2.082, p=0.040)
3. Negativna udruženost sa \sum MI (t-1.814, p=0.072)

Univarijantnom analizom varijanse korigovano uzrokom infertiliteta, statusom pušenja i godinama za skor BPRS-hs dobijena je:

1. Pozitivna udruženost sa debljinom endometriuma (t+2.442, p=0.016)

O B E L E Ž J A	PCOS						Neobjašnjen infertilitet						Endometrioza						TFI						
	B P R S 19	B P R S ad	B P R S wr	B P R S td	B P R S a	B P R S hs	B P R S 19	B P R S ad	B P R S wr	B P R S td	B P R S a	B P R S hs	B P R S 19	B P R S ad	B P R S wr	B P R S td	B P R S a	B P R S hs	B P R S 19	B P R S ad	B P R S wr	B P R S td	B P R S a	B P R S hs	
SPL	x	x	x			x	x	x		x	x					x	x		x	x		x	x		
TAG	x	x	x			x	x	x		x	x					x	x		x	x		x	x		
ΣPF	x	x	x			x	x	x		x	x					x	x		x	x		x	x		
TE	x	x	x			x	x	x		x	x			**		x	x		x	x	*	x	x		
E ₂ OMT	x	x	x	*		x	x	x		x	x					x	x		x	x		x	x		
E ₂ max	x	x	x			x	x	x		x	x					x	x		x	x		x	x		
∑oocita	x	x	x		*	x	x	x		x	x		*	**		x	x		x	x		x	x		
ΣMII	x	x	x			x	x	x		x	x					x	x		x	x		x	x		
ΣMI	x	x	x			x	x	x		x	x					x	x	+	x	x		x	x		
ΣGV	x	x	x			x	x	x		x	x					x	x		x	x		x	x		
ΣDG	x	x	x			x	x	x		x	x					x	x		x	x		x	x		
ΣMII+ivf 2pn	x	x	x			x	x	x		x	x					x	x		x	x		x	x		
Σ2pn	x	x	x			x	x	x		x	x					x	x		x	x		x	x		
FR	x	x	x			x	x	x		x	x					x	x		x	x		x	x		
ΣE	x	x	x			x	x	x		x	x		*	**		x	x		x	x		x	x		
Grade ¹	x	x	x			x	x	x	+	x	x	**				x	x		x	x		x	x		
Grade ²	x	x	x			x	x	x		x	x					x	x		x	x		x	x		
Grade ³	x	x	x			x	x	x		x	x					x	x		x	x		x	x		
Grade ⁴	x	x	x			x	x	x		x	x				**	x	x		x	x		x	x		

Ilustracija 4 Korelacija obeležja ishoda VTO i psihopatoloških faktora faze ET dobijenih korišćenjem skale BPRS-19 i pripadajućih podskala. Crvena polja pokazuju pozitivnu korelaciju, zelena polja negativnu korelaciju, siva polja graničnu korelaciju, znak x označava kompletno isključenu varijablu zbog nepostojanja korelacije u datom vremenu. Skraćenice su spomenute u tekstu.

Univarijantna analiza varijanse-ST faza

Univarijantnom analizom varijanse, korigovanjem godinama, etiologijom i biohemijskom trudnoćom, na celom uzorku žena u toku ST faze dobijeno je:

1. Negativna udruženost skora BPRS-19 sa \sum oocita (t-1.859, p=0.066)
2. Negativna udruženost skora BPRS-19 sa \sum Embriona gr.2 (t-2.599, p=0.011)
3. Negativna udruženost skora BPRS-ad sa SPL (t-1.839, p=0.069)
4. Negativna udruženost skora BPRS-ad sa \sum Embiona gr.2 (t-2.099, p=0.038)
5. Pozitivna udruženost skora BPRS-wr sa debljinom endometriuma (t+1,968, p=0.052).
6. Negativna udruženost skora BPRS-wr sa \sum 2pn (t-1.771, p=0.080)
7. Negativna udruženost skora BPRS-wr sa \sum Embriona gr.2 (t-1.9389, p=0.056)
8. Negativna udruženost skora BPRS-wr sa \sum ET (t-2.954, p=0.004)
9. Negativna udruženost skora BPRS-a sa \sum oocita (t-2.007, p=0.048)
10. Negativna udruženost skora BPRS-a sa \sum MI (t-1.902, p=0.060)
11. Negativna udruženost skora BPRS-a sa \sum Embiona gr.2 (t-2.076, p=0.041)
12. Negativna udruženost skora BPRS-hs sa \sum ET (t-2.150, p=0.034)
13. Negativna udruženost skora BPRS-hs sa \sum embriona gr.3 (t-2.017, p=0.046)
14. Negativna udruženost skora BPRS-hs sa \sum embriona (t-1.844, p=0.068)
15. Pozitivna udruženost skora BPRS-hs sa \sum DG (t+2.174, p=0.032)

Univarijantna analiza varijanse na TFI uzorku žena u toku ST faze korigovano biohemijskom trudnoćom godinama, osnažila je postojeće korelacije:

1. Pozitivnu udruženost skora BPRS-wr i debljine endometriuma (t+3.548, p=0.005).
2. Negativnu udruženost skora BPRS-wr i \sum oocita (t-2.115, p=0.061)
3. Negativnu udruženost skora BPRS-wr i \sum Embriona gr.2 (t-2.551, p=0.029)
4. Negativnu udruženost skora BPRS-wr i \sum ET (t-3.115, p=0.011)
5. Negativnu udruženost skora BPRS-hs i \sum ET (t-5.946, p=0.000)

Univarijantna analiza varijanse na TFI uzorku žena ST u toku faze korigovano biohemijskom trudnoćom, AMH i brojem malih antralnih folikula, potvrdila je postojeću korelaciju:

1. Pozitivnu udruženost skora BPRS-hs i debljine endometriuma ($t+2.306$, $p=0.047$).

Univarijantna analiza varijanse na UI uzorku žena u toku ST faze korigovano biohemijskom trudnoćom i godinama, potvrdila je negativnu udruženost debljine endometriuma i skora BPRS-a ($t-3.088$, $p=0.004$).

Univarijantna analiza varijanse na PCOS uzorku žena u toku ST faze korigovano biohemijskom trudnoćom i godinama, potvrdila je kod skora BPRS-a pozitivnu korelaciju sa $\sum GV$ ($t+2.208$, $p=0.038$), i negativnu korelaciju sa $\sum MI$ ($t-1.84$, $p=0.079$).

Univarijantna analiza varijanse na PCOS uzorku žena u toku ST faze korigovano biohemijskom trudnoćom, godinama, $\sum MI$, $\sum GV$ i debljinom endometriuma potvrdila je kod skora BPRS-a negativnu korelaciju sa $\sum oocita$ ($t-2.493$, $p=0.022$).

O B E L E Ž J A	PCOS						Neobjašnjen infertilitet						Endometrijoza						TFI							
	B P R S 19	B P R S ad	B P R S wr	B P R S td	B P R S a	B P R S hs	B P R S 19	B P R S ad	B P R S wr	B P R S td	B P R S a	B P R S hs	B P R S 19	B P R S ad	B P R S wr	B P R S td	B P R S a	B P R S hs	B P R S 19	B P R S ad	B P R S wr	B P R S td	B P R S a	B P R S hs		
SPL			x	*		x	x	*	*			x	x	x	x	x	x							x		
TAG			x			x	x					x	x	x	x	x	x							x		
∑PF		*	x			x	x					x	x	x	x	x	x							x		
TE			x			x	x				*	*	x	x	x	x	x				*			x	*	
E ₂ OMT			x			x	x					x	x	x	x	x	x							x		
E ₂ max			x			x	x					x	x	x	x	x	x							x		
∑oocita			x			x	x					x	x	x	x	x	x					*		x		
∑MII			x			x	x					x	x	x	x	x	x							x		
∑MI			x			x	x					x	x	x	x	x	x							x		
∑GV			x			x	x					x	x	x	x	x	x							x		
∑DG			x			x	x					x	x	x	x	x	x							x		
∑MII+ivf 2pn			x			x	x					x	x	x	x	x	x					*		x		
∑2pn			x			x	x					x	x	x	x	x	x					*		x		
FR			x			x	x					x	x	x	x	x	x					*		x		
∑E			x			x	x					x	x	x	x	x	x							x		
Grade ¹			x			x	x					x	x	x	x	x	x							x		
Grade ²			x			x	x					x	x	x	x	x	x					*		x	*	
Grade ³			x			x	x					x	x	x	x	x	x							x		
Grade ⁴			x			x	x					x	x	x	x	x	x							x		
∑ET			x			x	x					x	x	x	x	x	x				*	*	*	*	x	*
IR			x			x	x					x	x	x	x	x	x							x		

Ilustracija 5 Korelacija obeležja ishoda VTO i psihopatoloških faktora faze ST dobijenih korišćenjem skale BPRS-19 i pripadajućih podskala. Crvena polja pokazuju pozitivnu korelaciju, zelena polja negativnu korelaciju, siva polja graničnu korelaciju, znak x označava kompletno isključenu varijablu zbog nepostojanja korelacije u datom vremenu. Skraćenice su spomenute u tekstu.

4.8.2. Udruženost skora “HAMA-14” i obeležja ishoda vantelesne oplodnje

4.8.2.1. Odnosi između skorova HAMA-14 instrumenta na početku procedure i obeležja ishoda vantelesne oplodnje

Odnosi između psiholoških faktora na početku procedure VTO, objedinjeni u skali HAMA-14 odn. njegovoj podskali HAMA-6 i obeležja ishoda VTO, analizirani su i prikazani tabelarno po grupama (tabela 37, tabela 38, tabela 39).

Rezultati korelacionog testiranja za početne psihološke faktore HAMA-14 odn. HAMA-6 instrumenta i obeležja ishoda VTO, u žena sa PCOS date su u tabeli 37 i ilustraciji 6. Pregledom značajnih korelacija početnih psiholoških faktora kod žena sa PCOS dijagnostikovali smo negativnu korelaciju između skora anksioznosti HAMA-6 i debljine endometriuma ($r=0.400$, $p=0,032$). Stopa fertilizacije je u negativnom odnosu skorom HAMA-14 ($r=0.522$, $p=0.004$). Stopa implantacije je suprotno i statistički visoko značajno povezana sa anksioznošću HAMA-14 i HAMA-6 ($r=0.517$, $p=0.007$ i $r=0.392$, $p=0.048$).

Tabela 37 Pregled značajnih korelacija početnog psihološkog skora HAMA-14 odn. HAMA-6 instrumenta i obeležja ishoda VTO u žena sa PCOS

Nezavisna varijabla	Zavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
HAMA-14 Početak VTO	Σ Periovulatorni fol.	-0.338	0.073
HAMA-6 Početak VTO	Debljinaendometriuma	-0.400	0.032*
HAMA-14 Početak VTO	Σ MII	+0.358	0.057
HAMA-6 Početak VTO	Σ MII+ivf ćelije	+0.426	0.021*
HAMA-6 Početak VTO	Σ MII+ivf 2pn ćelije	-0.142	0.463
HAMA-14 Početak VTO	Stopa fertilizacije	-0.522	0.004**
HAMA-14 Početak VTO	Stopa implantacije	-0.517	0.007**
HAMA-6 Početak VTO	Stopa implantacije	-0.392	0.048*

Rezultati korelacionog testiranja za početne psihološke faktore HAMA-14 odn. HAMA-6 instrumenta i obeležja ishoda VTO, u žena sa neobjašnjenim infertilitetom date su u tabeli

38 i ilustraciji 6. Značajnu negativnu korelaciju pokazali su anksioznost HAMA-14 i HAMA-6 sa sumom zrelih Σ MII (r-0.396, p=0.014 i r-0.355, p=0.029). Pozitivna udruženost je označila odnos anksioznosti HAMA-14 i HAMA-6 sa stopom fertilizacije (r+0.431, p= 0.008 i r+0.377, p=0.021).

Tabela 38 Pregled značajnih korelacija početnog psihološkog skora HAMA-14 odn. HAMA-6 instrumenta i obeležja ishoda VTO u žena sa neobjašnjenim infertilitetom

Nezavisna varijabla	Zavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
HAMA-14 Početak VTO	Σ periovulatornih fol.	-0.287	0.081
HAMA-6 Početak VTO	Σ periovulatornih fol.	-0.297	0.070
HAMA-14 Početak VTO	Σ MII	-0.396	0.014*
HAMA-6 Početak VTO	Σ MII	-0.355	0.029*
HAMA-14 Početak VTO	Σ MII+ivf 2pn ćelije	-0.292	0.075
HAMA-14 Početak VTO	Σ DG	+0.295	0.072
HAMA-6 Početak VTO	Σ Embrion gr 1	-0.311	0.057
HAMA-14 Početak VTO	Stopa fertilizacije	+0.431	0.008**
HAMA-6 Početak VTO	Stopa fertilizacije	+0.377	0.021*

Rezultati korelacionog testiranja za početne psihološke faktore HAMA-14 odn. HAMA-6 instrumenta i obeležja ishoda VTO, u žena sa Endometriozom nisu prikazani tabelarno jer nismo dobili značajne korelacije anksioznosti merene HAMA-14 i HAMA-6 skalom sa ishodom (ilustracija 6).

Rezultati korelacionog testiranja za početne psihološke faktore HAMA-14 odn. HAMA-6 instrumenta i obeležja ishoda VTO, u žena sa TFI date su u tabeli 39 i ilustraciji 6. Pregledom značajnih korelacija bazalnih psiholoških faktora kod žena sa TFI dobili smo negativnu udruženost HAMA-14 i HAMA-6 anksioznost sa brojem embriona gradusa 2 (r-0.636, p=0.014 i r-0.525, p=0.054).

Tabela 39 Pregled značajnih korelacija početnog psihološkog skora HAMA-14 odn. HAMA-6 instrumenta i obeležja ishoda VTO u žena sa TFI.

Nezavisna varijabla	Zavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
HAMA-6 Početak VTO	Σ Embriona gr.2	-0.636	0,014*
HAMA-14 Početak VTO	Σ Embriona gr.2	-0.525	0,054

4.8.2.2. Odnosi između skorova HAMA-14 instrumenta u fazi kontrolisane ovarijalne hiperstimulacije i obeležja ishoda vantelesne oplodnje

Odnosi između psiholoških faktora objedinjeni u skali HAMA-14 odn. njegovoj podskali HAMA-6 tokom kontrolisane ovarijalne stimulacije (COH) i obeležja ishoda procedure VTO, analizirani su i prikazani tabelarno po grupama (Tabela 40, Tabela 41, Tabela 42, Tabela 43).

Rezultati korelacionog testiranja za psihološke faktore HAMA-14 odn. HAMA-6 tokom COH-a i varijable ishoda VTO, u PCOS žena date su u tabeli 40 i ilustraciji 7.

Pregledom značajnih korelacija psiholoških faktora u fazi COH-a kod žena sa PCOS pronašli smo negativnu povezanost anksioznosti HAMA-14 sa brojem nezrelih jajnih ćelija \sum GV ($r=0.425$, $p=0.022$), sa \sum Embriona gradusa 3 ($r=0.387$, $p=0.038$) i sa stopom fertilizacije ($r=0.415$, $p=0.028$).

Tabela 40 Pregled značajnih korelacija psiholoških faktora HAMA-14 odn. HAMA-6 instrumenta tokom COH faze sa varijablama ishoda VTO u žena sa PCOS.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
HAMA-14 COH	Estradiol COH max.	-0.318	0.093
HAMA-6 COH	Debljina endometriuma	-0.354	0.060
HAMA-6 COH	\sum GV	-0.331	0.079
HAMA-14 COH	\sum GV	-0.425	0.022*
HAMA-14 COH	\sum Embrion gr. 3	-0.387	0.038*
HAMA-14 COH	Stopa fertilizacije	-0.415	0.028*

Rezultati korelacionog testiranja za psihološke faktore HAMA-14 instrumenta tokom COH faze i obeležja ishoda VTO, u žena sa neobjašnjenim infertilitetom date su u tabeli 41 i ilustraciji 7. Pregledom korelacija psiholoških faktora u fazi COH kod žena sa neobjašnjenim infertilitetom nismo dobili značajne povezanosti HAMA-14 i HAMA-6

skora. Izvesnu povezanost dobili smo između HAMA-14 i dužine stimulacije ali ne statistički značajnu ($p=0.068$).

Tabela 41 Pregled korelacije psihološkog skora HAMA-14 instrumenta tokom COH faze sa varijablom ishoda VTO u žena sa neobjašnjenim infertilitetom.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
HAMA-14 COH	Σ Embrion gr.3	-0.299	0.068

Rezultati korelacionog testiranja za psihološke faktore HAMA-14 odn. HAMA-6 instrumenta tokom COH faze i obeležja ishoda VTO, u žena sa endometriozom date su u tabeli 42 i ilustraciji 7.

Pregledom značajnih korelacija psiholoških faktora HAMA-14 instrumenta u fazi COH-a kod žena sa endometriozom je negativno korelirala sa sumom embriona gradusa 3 ($r=0.423$, $p=0.013$).

Tabela 42 Pregled značajnih korelacija psihološkog skora HAMA-14 instrumenta tokom COH faze sa obeležjima ishoda VTO u žena sa endometriozom.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
HAMA 14 COH	Σ Embrion gr.3	-0.423	0.013*

Rezultat korelacionog testiranja za psihološke faktore HAMA-14 odn. HAMA-6 instrumenta tokom COH faze i obeležja ishoda VTO, u žena sa TFI dat je u tabeli 43 i ilustraciji 7.

Tabela 43 Pregled značajnih korelacija psihološkog skora HAMA-6 instrumenta tokom COH faze sa obeležjima ishoda VTO u žena sa TFI.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
HAMA-6 COH	Σ Embriona gr.2	-0.492	0.074

4.8.2.3. Odnosi između skorova HAMA-14 instrumenta u fazi finalnog sazrevanja jajne ćelije (preoperativnoj fazi) i obeležja ishoda vantelesne oplodnje

Odnosi između psiholoških faktora objedinjeni u skali HAMA-14 odn. njegovoj podskali HAMA-6 i obeležja ishoda procedure VTO tokom preoperativne faze aspiracije folikula (OPU), analizirani su i prikazani tabelarno po grupama (tabela 44, tabela 45, tabela 46).

Rezultati korelacionog testiranja za psihološke faktore HAMA-14 odn. HAMA-6 tokom OPU faze i obeležja ishoda procedure VTO, u PCOS žena date su u tabeli 44 i ilustraciji 8.

U fazi OPU-a dobili smo pozitivnu korelaciju između skora anksioznosti HAMA-14 odn. HAMA-6 i sume nezrelih jajnih ćelija $\sum GV$ ($r=0.395$, $p=0.034$; $r=0.407$, $p=0.028$ ponaosob).

Tabela 44 Pregled značajnih korelacija psiholoških faktora HAMA-14 odn. HAMA-6 instrumenta tokom OPU faze sa obeležjima ishoda VTO u žena sa PCOS.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
HAMA-14 OPU	E ₂ COH max.	-0.356	0.058
HAMA-14 OPU	$\sum GV$	-0.395	0.034*
HAMA-6 OPU	$\sum GV$	-0.407	0.028*
HAMA-14 OPU	Stopa fertilizacije	-0.360	0.060

U fazi OPU nismo dobili značajne korelacije između psiholoških faktora HAMA-14 i obeležja ishoda VTO u žena sa neobjašnjenim infertilitetom (ilustracija 8).

Rezultati korelacionog testiranja za psihološke faktore HAMA-14 tokom OPU faze i obeležja ishoda VTO, u žena sa endometriozom date su u tabeli 45 i ilustraciji 8.

Suma embriona gradusa 3 je negativno korelirala sa skorom anksioznosti HAMA-14 i HAMA-6 ($r=0.367$, $p=0.033$; $r=0.394$, $p=0.021$ ponaosob) u žena sa endometriozom.

Tabela 45 Pregled značajnih korelacija psiholoških faktora HAMA-14 odn. HAMA-6 instrumenta tokom OPU faze sa obeležjima ishoda VTO u žena sa endometriozom

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
HAMA-14 OPU	\sum oocita	-0.292	0.084
HAMA-6 OPU	\sum oocita	-0.299	0.077
HAMA 14 OPU	\sum Embrion gr 3	-0.367	0.033*
HAMA 6 OPU	\sum Embrion gr 3	-0.394	0.021*

Rezultati korelacionog testiranja za psihološke faktore HAMA-14 odn. HAMA-6 tokom OPU-a i obeležja ishoda VTO, u žena sa TFI date su u tabeli 46. i prikazane u ilustraciji 8.

U fazi OPU, skor anksioznosti HAMA-14 je u negativnom odnosu sa brojem embriona gradusa 2 ($r=-0.604$, $p=0.022$).

Tabela 46 Pregled značajne korelacije psihološkog skora HAMA-14 instrumenta tokom OPU faze sa obeležjima ishoda VTO u žena sa TFI.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
HAMA-14 OPU	\sum Embriona gr 2	-0.604	0.022*

4.8.2.4. Odnosi između skorova HAMA-14 instrumenta u fazi oplodnje i pripreme za intrauterusni embriotransfer i obeležja ishoda vantelesne oplodnje

Odnosi između psiholoških faktora objedinjeni u skali HAMA-14 odn. njegovoj podskali HAMA-6 u ET fazi i obeležja ishoda procedure VTO, analizirani su i prikazani tabelarno po grupama (tabela 47, tabela 48, tabela 49, tabela 50).

Rezultati korelacionog testiranja za psihološke faktore HAMA-14 odn. HAMA-6 instrumenta tokom ET faze i obeležja ishoda VTO, u žena sa PCOS date su u tabeli 47 i ilustraciji 9.

U fazi ET, anksioznost HAMA-14 je dala negativan odnos sa sumom nezrelih oocita $\sum GV$ ($r=-0.434$, $p=0.019$) i sa \sum Embriona gradusa 3 ($r=-0.456$, $p=0.013$) i sa stopom fertilizacije ($r=-0.453$, $p=0.015$). Pročišćena skala anksioznosti HAMA-6 nije dala jaku statistički značajnu povezanost između HAMA-6 i stope fertilizacije ($r=-0.354$, $p=-0.057$). Postoji negativna korelacija između anksioznosti HAMA-14 i maksimalnog nivoa estradiola ($r=-0.339$, $p=0.072$).

Tabela 47 Pregled značajnih korelacija obeležja ishoda VTO i psiholoških faktora HAMA-14 odn. HAMA-6 instrumenta merenih u ET fazi, u žena sa PCOS.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
HAMA-14 ET	E ₂ COH max.	-0.339	0.072
HAMA-14 ET	$\sum GV$	-0.434	0.019*
HAMA-14 ET	\sum Embriona gr. 3	-0.456	0.013*
HAMA-14 ET	Stopa fertilizacije	-0.453	0.015*
HAMA-6 ET	Stopa fertilizacije	-0.364	0.057

Rezultati korelacionog testiranja za psihološke faktore HAMA-14 odn. HAMA-6 instrumenta tokom ET-a i obeležja ishoda VTO, u žena sa neobjašnjenim infertilitetom date su tabeli 48 i ilustraciji 9.

U fazi ET kod UI žena, postoji negativna korelacija između anksioznosti HAMA-14 i ukupne doze primljenih gonadotropina ($r=0.289$, $p=0.078$) i ukupnog broja oplođenih oocita ($r=0.313$, $p=0.059$).

Tabela 48 Pregled značajnih korelacija obeležja ishoda VTO i psiholoških faktora HAMA-14 odn. HAMA-6 instrumenta merenih u ET fazi, u žena sa neobjašnjenim infertilitetom.

Nezavisna varijabla	Zavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
HAMA-14 ET	Σ gonadotropina	-0.289	0.078
HAMA-14 ET	Σ 2pn	-0.313	0.059

Rezultati korelacionog testiranja za psihološke faktore HAMA-14 odn. HAMA-6 tokom ET-a i obeležja ishoda VTO, u žena sa Endometriozom date su u tabeli 49 i ilustraciji 9.

U fazi ET kod Endometrioze, dobijena je pozitivna korelacija HAMA-14 sa debljinom endometriuma ali statistička značajnost nije bila adekvatne jačine kao kod odnosa skora depresije BPRS-ad sa debljinom endometriuma ($r=0.297$, $p=0.088$). Negativna povezanost je dobijena između oba skora anksioznosti tj HAMA-14 i HAMA-6 sa sumom oocita ($r=0.341$, $p=0.048$; $r=0.315$, $p=0.048$ ponaosob), sa sumom embriona ($r=0.451$, $p=0.007$; $r=0.363$, $p=0.035$ ponaosob) i sa sumom embriona gradusa 3 ($r=0.441$, $p=0.009$; $r=0.365$, $p=0.034$).

Tabela 49 Pregled značajnih odnosa obeležja ishoda VTO i psiholoških faktora HAMA-14 odn. HAMA-6 instrumenta merenih u ET fazi, u žena sa endometriozom.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
HAMA-14 ET	Debljina endometriuma	+0.297	0.088
HAMA-14 ET	Σ oocita	-0.341	0.048*
HAMA 6 ET	Σ oocita	-0.315	0.070
HAMA-14 ET	Σ Embriona	-0.451	0.007**
HAMA-6 ET	Σ Embriona	-0.363	0.035*
HAMA-14 ET	Σ Embrion gr.3	-0.441	0.009**
HAMA-6 ET	Σ Embrion gr.3	-0.365	0.034*

Rezultati korelacionog testiranja za psihološke faktore HAMA-14 odn. HAMA-6 instrumenta tokom faze ET i obeležja ishoda VTO, u žena sa TFI date su u tabeli 50 i ilustraciji 9.

U fazi ET kod TFI žena, postojala je negativna korelacija između skorova anksioznosti i HAMA-14 i HAMA-6 sa sumom embriona gradusa 2 ($r=0.468$, $p=0.091$; $r=0.564$, $p=0.036$).

Tabela 50 Pregled značajnih korelacija obeležja ishoda VTO i psiholoških faktora HAMA-14 odn. HAMA-6 instrumenta u žena sa TFI u ET fazi.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
HAMA-14 ET	\sum Embriona gr. 2	-0.468	0.091
HAMA-6 ET	\sum Embriona gr. 2	-0.564	0.036*

4.8.2.5. Odnosi između skorova HAMA-14 instrumenta u lutealnoj fazi vantelesnog oplodjenja i obeležja ishoda vantelesne oplodnje

Odnosi između psiholoških faktora objedinjeni u skali HAMA-14 odn. njegovoj podskali HAMA-6 u lutealnoj fazi do serumskog testiranja trudnoće na β -hCG (ST) i obeležja ishoda procedure VTO, analizirani su i prikazani tabelarno po grupama (tabela 51, tabela 52, tabela 53, tabela 54).

Rezultati korelacionog testiranja za psihološke faktore HAMA-14 odn. HAMA-6 instrumenta tokom ST faze i obeležja ishoda VTO, u žena sa PCOS date su u tabeli 51 i ilustraciji 10.

U ST fazi kod PCOS žena nije postojala značajna korelacija HAMA-14 i HAMA-6 skorova. Dobijena je izvesna pozitivna korelacija između HAMA-6 i broja embriona gradusa 1 ($r+0.360$, $p=0.071$). Izvesna negativna korelacija postojala je između HAMA-14 i broja dobijenih oocita ($r-0.383$, $p=0.053$).

Tabela 51 Pregled značajnih korelacija varijabli ishoda VTO na psihološke faktore HAMA-14 odn. HAMA-6 instrumenta u žena sa PCOS, merenih u ST fazi.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
HAMA-14 ST	Σ oocita	-0.383	0.053
HAMA-6 ST	Σ Embriona gr.1	+0.360	0.071

Rezultati korelacionog testiranja za psihološke faktore HAMA-14 instrumenta tokom ST faze i obeležja ishoda VTO, u žena sa neobjašnjenim infertilitetom date su u tabeli 52 i ilustraciji 10.

U fazi ST kod UI žena izdiferencirana je pozitivna povezanost između HAMA-14 i HAMA-6 sa stopom fertilizacije ($r+0.038$, $p=0.023$; $r+0.343$, $p=0.044$ ponaosob).

Tabela 52 Pregled značajnih korelacija varijabli ishoda VTO na psihološke faktore HAMA-14 odn. HAMA-6 instrumenta u žena sa neobjašnjenim infertilitetom, merenih u ST fazi.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
HAMA-14 ST	Stopa fertilizacije	+0.038	0.023*
HAMA-6 ST	Stopa fertilizacije	+0.343	0.044*

Rezultati korelacionog testiranja za psihološke faktore HAMA-14 odn. HAMA-6 instrumenta tokom ST i obeležja ishoda VTO, u žena sa endometriozom date su u tabeli 53 i ilustraciji 10.

UST fazi kod grupe žena sa endometriozom dobijene su značajne negativne korelacije: između oba skora anksioznosti HAMA-14 i HAMA-6 sa sumom oocita ($r=0.451$, $p=0.012$; $r=0.423$, $p=0.020$); između skora HAMA-14 i sume zrelih oocita $\sum MII+ivf2pn$ ($r=0.395$, $p=0.031$) i između skora HAMA-14 i sume embriona ($r=0.386$, $p=0.035$). Izvestan negativan odnos je dobijen između HAMA-14 i sume atretičnih oocita ($r=0.346$, $p=0.061$).

Tabela 53 Pregled značajnih odnosa obeležja ishoda VTO i psiholoških faktora HAMA-14 odn. HAMA-6 instrumenta merenih u ST fazi, u žena sa endometriozom

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
HAMA-14 ST	$\sum oocita$	-0.451	0.012*
HAMA-6 ST	$\sum oocita$	-0.423	0.020
HAMA-14 ST	$\sum MII+ivf2pn$	-0.395	0.031*
HAMA-6 ST	$\sum DG$	-0.346	0.061
HAMA-14 ST	$\sum Embriona$	-0.386	0.035*

Rezultati korelacionog testiranja za psihološke faktore HAMA-14 odn. HAMA-6 instrumenta tokom ST-a i obeležja ishoda VTO, u žena sa TFI date su u tabeli 54 i ilustraciji 10.

U fazi ST kod TFI žena dobijene su negativne korelacije između HAMA-6 i sume oocita ($r=0.535$, $p=0.049$). Izvesna negativna korelacija je dobijena između HAMA-6 i sume nezrelih GV ćelija ($r=0.459$, $p=0.096$). Skor HAMA-6 je značajno i negativno korelisao sa brojem transferisanih embriona ($r=0.727$, $p=0.003$) dok je HAMA-14 sa njima bio u izvesnom negativnom odnosu ($r=0.510$, $p=0.003$). Skor HAMA-6 je korelisao sa brojem embriona gradusa 2 ($r=0.607$, $p=0.021$).

Tabela 54 Pregled značajnih korelacija obeležja ishoda VTO i psiholoških faktora HAMA-14 odn. HAMA-6 instrumenta merenih u ST fazi, u žena sa TFI.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
HAMA 6 ST	\sum oocita	-0,535	0.049*
HAMA 6 ST	\sum GV	-0.459	0.096
HAMA-14 ST	\sum embriona ET	-0.510	0.062
HAMA-6 ST	\sum embriona ET	-0.727	0.003*
HAMA-6 ST	\sum embriona gr.2	-0.607	0.021*

4.8.2.6. Sumirani prikaz odnosa skorova HAMA-14 instrumenta i obeležja ishoda vantelesnog oplodjenja

Početni psihološki skor HAMA-14 i HAMA-6 pokazuje značajne korelacijesa svim varijablama ishoda COH-a u svim ispitivanim grupama osim u endometriozu. U Ilustraciji 6 prikazano je odsustvo korelacija za grupu žena sa Endometriozom. Međutim kod ostalih etiologija možemo jasno da odvojimo odnose početnih skorova anksioznosti i obeležja ishoda VTO. Na osnovu prikazanih korelacija u ilustraciji 6 dominantna obeležja u početnom skoriranju imaju debljina endometriuma i FR u PCOS žena, zrelost jajnih ćelija i FR u žena sa neobjašnjenim infertilitetom, a kod TFI Σ Embrioni gradusa.2. Tako zapažamo da veći skor anksioznosti u PCOS žena dovodi do smanjenja FR, u TFI do smanjenja Σ Embriona gradusa 2, dok kod neobjašnjelog infertiliteta povećava FR. Ovo potvrđuje veliku osetljivost bazalog HAMA-14 skoriranja u proceni finalnog ishoda VTO.

Univarijantna analiza varijanse na celom uzorku-Početak VTO

Univarijantnom analizom varijanse za skor HAMA-14 na početku VTO korigovan etiologijom i godinama dobijena je:

1. Pozitivna udruženost sa dobijenim atrečnim oocitama ($t=+3.108$; $p=0,002$)

Skor HAMA-6 na početku VTO, pozitivno je udružen sa godinama ($t+2.060$, $p=0.042$), korigovano etiologijom, BMI i primarnim/sekundarnim infertilitetom.

Univarijantnom analizom varijanse za skor HAMA-14 na početku VTO korigovan etiologijom i BMI dobijena je:

1. Pozitivna udruženost sagodinama ($t+1.983$, $p=0.050$).

Unutar grupe PCOS, univarijantnom analizom varijanse za skor HAMA-14 na početku VTO korigovan godinama, BMI, pušačkim statusom dobijena je negativna udruženost sa

FR ($t=-2.239$; $p=0.035$). Za HAMA-6 skor istim korekcijama, dobijena je negativna udruženost sa debljinom endometriuma ($t-3.098$, $p=0.005$).

Unutar grupe žena sa neobjašnjenim infertilitetom, univarijantnom analizom varijanse za skor HAMA-14 odn. HAMA-6 na početku VTO, korigovan godinama, BMI i pušačkim statusom dobijena je: pozitivna udruženost sa FR ($t+2.271$; $p=0.030$ odn. $t+1.785$, $p=0.084$ ponaosob).

Unutar grupe žena sa neobjašnjenim infertilitetom, univarijantnom analizom varijanse za skor HAMA-14 na početku VTO, korigovan godinama i primarnim/sekundarnim infertilitetom dobijena je: pozitivna udruženost sa dobijenim atretičnim oocitama ($t+2.178$; $p=0.036$)

Unutar grupe TFI, univarijantnom analizom varijanse za skor HAMA-6 na početku VTO korigovan godinama i pušačkim statusom dobijena je: negativna udruženost sa \sum Embriona gradusa 2 ($t-3.390$, $p=0.007$)

Obeležja	PCOS		Neobjašnjen infertilitet		Endometrioza		TFI	
	HAMA-14	HAMA-6	HAMA-14	HAMA-6	HAMA-14	HAMA-6	HAMA-14	HAMA-6
SPL					X	X		
TAG					X	X		
ΣPF					X	X		
TE					X	X		
E ₂ OMT					X	X		
E ₂ max					X	X		
Σoocita					X	X		
ΣMII					X	X		
ΣMI					X	X		
ΣGV					X	X		
ΣDG					X	X		
ΣMII+ivf 2pn					X	X		
Σ2pn					X	X		
FR					X	X		
ΣE					X	X		
Grade ¹					X	X		
Grade ²					X	X		
Grade ³					X	X		
Grade ⁴					X	X		

Ilustracija 6 Korelacije obeležja ishoda VTO i početnih psiholoških faktora anksioznosti, dobijenih skalom HAMA-14 i pripadajućom podskalom HAMA-6. Crvena polja pokazuju pozitivnu korelaciju, zelena polja negativnu korelaciju, siva polja graničnu korelaciju, znak x označava kompletno isključenu varijablu zbog nepostojanja korelacije u datom vremenu. Skraćenice su spomenute u tekstu.

Negativan odnos HAMA-14 i FR u PCOS žena se nastavlja u COH fazi i održava svo vreme do ET faze.

Univarijantna analiza varijanse na celom uzorku-COH faza

Univarijantnom analizom varijanse za skor HAMA-14 korigovan godinama, etiologijom, pušačkim statusom i stepenom obrazovanja dobijena je: negativna udruženost sa GV (t-2.131, p=0.035).

Univarijantnom analizom varijanse za skor HAMA-6 korigovan godinama i stepenom obrazovanja dobijena je: negativna udruženost sa \sum PF (t-2.084, p=0.039)

Univarijantnom analizom varijanse za skor HAMA-14 korigovan godinama i stepenom obrazovanja dobijena je: negativna udruženost sa \sum Embriona gradusa 3 (t-1.967, p=0.052)

Unutar grupe PCOS, univarijantnom analizom varijanse za COH skor HAMA-6 korigovan godinama, pušačkim statusom dobijena je: negativna udruženost sa endometriumom (t-2.109, p=0.045).

Obeležja	PCOS		Neobjašnjen infertilitet		Endometrioza		TFI	
	HAMA-14	HAMA-6	HAMA-14	HAMA-6	HAMA-14	HAMA-6	HAMA-6	HAMA-14
SPL				X		X	X	
TAG				X		X	X	
∑PF				X		X	X	
TE				X		X	X	
E ₂ OMT				X		X	X	
E ₂ max				X		X	X	
∑oocita				X		X	X	
∑MII				X		X	X	
∑MI				X		X	X	
∑GV	*			X		X	X	
∑DG				X		X	X	
∑MII+ivf 2pn				X		X	X	
∑2pn				X		X	X	
FR	*			X		X	X	
∑E				X		X	X	
Grade ¹				X		X	X	
Grade ²				X		X	X	
Grade ³	*			X	*	X	X	
Grade ⁴				X		X	X	

Ilustracija 7 Korelacije obeležja ishoda VTO i psiholoških faktora anksioznosti faze COH, dobijenih skalom HAMA-14 i pripadajućom podskalom HAMA-6. Crvena polja pokazuju pozitivnu korelaciju, zelena polja negativnu korelaciju, siva polja graničnu korelaciju, znak x označava kompletno isključenu varijablu zbog nepostojanja korelacije u datom vremenu. Skraćenice su spomenute u tekstu.

U OPU fazi kreatori intenziteta anksioznog raspoloženja su GV oocite kod PCOS žena. Ovarijalni faktor je dominantan faktor u anksioznom raspoloženju i kada su u pitanju razvojni stadijumi zrelih jajnih ćelija iz kojih oplodnjom nastaju embrioni, i to kod žena sa TFI i endometriozaom.

Univarijantna analiza varijanse OPU faze za ceo uzorak

Univarijantnom analizom varijanse u OPU fazi za skor HAMA-14 korigovan godinama i etiologijom dobijena je:

1. Negativna udruženost sa \sum oocita (t-1.830, p=0.070)
2. Negativna udruženost sa \sum GV (t-1.900, p=0.060)
3. Negativna udruženost sa \sum Embriona gradusa 3 (t-2.161; p=0.033)

Univarijantnom analizom varijanse za skor HAMA-6 korigovan godinama i etiologijom dobijena je: negativna udruženost sa \sum GV (t-1.707, p=0.068).

Unutar PCOS univarijantnom analizom varijanse u OPU fazi za skor HAMA-6 korigovan godinama, obrazovanjem i pušačkim statusom dobijena je:

1. Negativna udruženost sa debljinom endometriuma (t-2.200, p=0.038)

Unutar Endometrioze, univarijantnom analizom varijanse u OPU fazi za skor HAMA-6 odn HAMA-14 korigovan godinama i OMT (ovitrel i pregnil) dobijena je negativna udruženost sa \sum Embriona gradusa 3 (t-2.121, p=0.042 odn. t-1.875, p=0.070 ponaosob).

Unutar TFI, univarijantnom analizom varijanse u OPU fazi za skor HAMA-14 odn HAMA-6 korigovan AMH i stepenom obrazovanja dobili smo povezanost sa \sum Embriona gr.2 (t-2.723, p=0.024, odn. t-1.945, p=0.084).

Obeležja	PCOS		Neobjašnjen infertilitet		Endometrijoza		TFI	
	HAMA-14	HAMA-6	HAMA-14	HAMA-6	HAMA-14	HAMA-6	HAMA-14	HAMA-6
SPL			x	x				x
TAG			x	x				x
∑PF			x	x				x
TE			x	x				x
E ₂ OMT			x	x				x
E ₂ max	■		x	x				x
∑oocita			x	x	■	■		x
∑MII			x	x				x
∑MI			x	x				x
∑GV	■*	■*	x	x				x
∑DG			x	x				x
∑MII+ivf 2pn			x	x				x
∑2pn			x	x				x
FR	■		x	x				x
∑E			x	x				x
Grade ¹			x	x				x
Grade ²			x	x			■*	x
Grade ³			x	x	■*	■*		x
Grade ⁴			x	x				x

Ilustracija 8 Korelacije obeležja ishoda VTO i psiholoških faktora anksioznosti faze OPU, dobijenih skalom HAMA-14 i pripadajućom podskalom HAMA-6. Crvena polja pokazuju pozitivnu korelaciju, zelena polja negativnu korelaciju, siva polja graničnu korelaciju, znak x označava kompletno isključenu varijablu zbog nepostojanja korelacije u datom vremenu. Skraćenice su spomenute u tekstu.

UET fazi kreatori intenziteta anksioznog raspoloženja su i dalje nezrele GV oocite kod PCOS žena. Ovarijalni faktor je i dalje kao i u OPU fazi dominantan faktor u anksioznom raspoloženju kod TFI i žena sa endometriozom i kada su u pitanju razvojni stadijumi zrelih jajnih ćelija i kvalitet embriona. Univarijantna analiza varijanse potvrdom korelacija graničnih značajnosti ističe značaj uterušnog faktora, endometrijuma u dvosmernim odnosima sa HAMA-anksioznosti.

Univarijantna analiza varijanse za ceo uzorak-ET faza

Univarijantnom analizom varijanse za skor HAMA-14 korigovano etiologijom, primarnim odn.sekundranim infertilitetom, OMT(ovitrel i pregnil), godinama, trajanjem anestezije i nivoom AMH dobijena je:

1. Pozitivna udruženost sa debljinom endometriuma (t+1.996, p=0.049)

Univarijantnom analizom varijanse za skor HAMA-14 korigovano etiologijom, OMT (ovitrel i pregnil), godinama, trajanjem anestezije i nivoom AMH dobijena je:

1. Pozitivna udruženost sa $\sum DG$ (t+2.022, p=0.046)
2. Negativna udruženost sa $\sum Embriona$ (t-2.416, p=0.017)
3. Negativnu udruženost sa $\sum Embriona$ gradusa 3 (t-2.747, p=0.007)
4. Pozitivna udruženost sa $\sum Embriona$ gradusa 4 (t+2.683, p=0.008).

Unutar PCOS grupe univarijantnom analizom varijanse za skor HAMA-14 korigovano pušačkim statusom, godinama, trajanjem anestezije i nivoom AMH dobijena je:

1. Negativna udruženost sa E_2 OMT (t-2.108, p=0.046)
2. Negativna udruženost sa E_2 max (t-2.113, p=0.046)
3. Negativna udruženost sa FR (t-1.807, p=0.085)

Unutar PCOS grupe univarijantnom analizom varijanse za skor HAMA-14 korigovano pušačkim statusom i nivoom E_2 COH trigger dobijena je negativna udruženost sa GV (t-2.100, p=0.046).

Unutar PCOS grupe univarijantnom analizom varijanse za skor HAMA-14 korigovano pušačkim statusom, \sum GV i nivoom E_2 max dobijena je negativna udruženost sa FR (t-2.197, p=0.038).

Unutar grupe sa endometriozom univarijantnom analizom varijanse za skor HAMA-14 korigovano godinama, i operativnom tehnikom cistektomijom, dobijena je:

1. negativna udruženost sa \sum oocita (t-2.151, p=0.040),
2. negativna udruženost sa \sum embriona (t-2.505, p=0.018),
3. negativna udruženost sa \sum Embriona gr.3 (t-2.590, p=0.015).

Unutar grupe sa endometriozom univarijantnom analizom varijanse za skor HAMA-14 korigovano godinama, operativnim tehnikama cistektomijom i salpingektomijom, sa OMT (ovitrel i pregnil) i anestetikom fentanilom, dobijena je: pozitivna udruženost sa debljinom endometriuma (+1.729, p=0.095).

Unutar grupe sa endometriozom univarijantnom analizom varijanse za skor HAMA-6 korigovano godinama, i operativnom tehnikom cistektomijom, dobijena je:

1. negativna udruženost sa \sum Embriona gr.3 (t-2.244, p=0.032).

Unutar grupe sa TFI, univarijantnom analizom varijanse za skor HAMA-14 korigovano OMT (ovitrel i pregnil) i brojem VTO u anamnezi dobijena je negativna povezanost sa \sum embriona gradusa 2 (t-1.927, p=0.083).

Obeležja	PCOS		Neobjašnjen infertilitet		Endometrioza		TFI	
	HAMA-14	HAMA-6	HAMA-14	HAMA-6	HAMA-14	HAMA-6	HAMA-14	HAMA-6
SPL				x				
TAG			█	x				
ΣPF				x				
TE				x	+			
E ₂ OMT				x				
E ₂ max	█			x				
Σoocita				x	*	█		
ΣMII				x				
ΣMI				x				
ΣGV	*			x				
ΣDG				x				
ΣMII+ivf 2pn				x				
Σ2pn			█	x				
FR	*	█		x				
ΣE				x	**	*		
Grade ¹				x				
Grade ²				x			█	*
Grade ³	*			x	**	*		
Grade ⁴				x				

Ilustracija 9 Korelacije obeležja ishoda VTO i psiholoških faktora anksioznosti faze ET, dobijenih skalom HAMA-14 i pripadajućom podskalom HAMA-6. Crvena polja pokazuju pozitivnu korelaciju, zelena polja negativnu korelaciju, siva polja graničnu korelaciju, znak x označava kompletno isključenu varijablu zbog nepostojanja korelacije u datom vremenu. Skraćenice su spomenute u tekstu.

Posmatranjem ilustracije 6 i ilustracije 10 uočavamo pozitivnu korelaciju skora HAMA-14 sa FR samo kod žena neobjašnjeg infertiliteta.

Korelacija FR i IR je pokazala pozitivnu udruženost u ispitivanju na celom uzorku ($r=0.202$, $p=0.040$).

IR je negativno udružen sa brojem vraćenih embriona ($r=-0.397$, $p=0.000$), sa brojem embriona gradusa 1 ($r=-0.300$, $p=0.002$), i sa brojem embriona gradusa 2 ($r=-0.370$, $p=0.000$).

Univarijantna analiza varijanse-ST faza

Korigovano godinama, etiologijom, trudnoćom, OMT, dobijena je sledeća povezanost skora HAMA-14:

1. Pozitivna udruženost sa sumom periovulatornih folikula ($t=2.685$, $p=0.009$)

Na celom uzorku žena, korigovanjem sa etiologijom, nivoom AMH, i skorom HAMA-14 dobili smo za IR:

1. Negativnu udruženost sa \sum Embriona gradusa 2 ($t=-2.728$, $p=0.008$)
2. Negativnu udruženost sa brojem vraćenih embriona \sum ET ($t=-3.635$, $p=0.000$)

Kod neobjašnjeg infertiliteta skor HAMA-14 je pozitivno udružena sa stopom fertilizacije, korigovano OMT (ovitrel i pregnyl), godinama i stopom implantacije ($t=2.456$, $p=0.020$).

Obeležja	PCOS		Neobjašnjen infertilitet		Endometrioza		TFI	
	HAMA-14	HAMA-6	HAMA-14	HAMA-6	HAMA-14	HAMA-6	HAMA-14	HAMA-6
SPL								
TAG								
∑PF								
TE								
E ₂ OMT								
E ₂ max								
∑oocita								
∑MII								
∑MI								
∑GV								
∑DG								
∑MII+ivf 2pn								
∑2pn								
FR								
∑E								
Grade ¹								
Grade ²								
Grade ³								
Grade ⁴								
∑ET								
IR								

Ilustracija 10 Korelacije obeležja ishoda VTO i psiholoških faktora anksioznosti faze ST, dobijenih skalom HAMA-14 i pripadajućom podskalom HAMA-6. Crvena polja pokazuju pozitivnu korelaciju, zelena polja negativnu korelaciju, siva polja graničnu korelaciju, znak **x** označava kompletno isključenu varijablu zbog nepostojanja korelacije u datom vremenu. Skraćenice su spomenute u tekstu.

4.8.3. Udruženost skora “DASS-21” i obeležja ishoda vantelesne oplodnje

4.8.3.1. Odnosi između skorova DASS-21 instrumenta na početku procedure i obeležja ishoda vantelesne oplodnje

Odnosi između psiholoških faktora na početku VTO, objedinjeni u DASS-21 instrumentu sa podskalama, i obeležja ishoda procedure VTO, analizirani su i prikazani tabelarno po grupama (tabela 55, tabela 56, tabela 57, tabela 58).

Rezultati korelacionog testiranja za početne psihološke faktore DASS-21 instrumenta sa podskalama i obeležja ishoda VTO, u žena sa PCOS date su u tabeli 55 i ilustraciji 11. Pregledom značajnih korelacija početnih psiholoških faktora kod žena sa PCOS dobili smo negativnu korelaciju između skora anksioznosti DASS-a i dužine stimulacije ($r=-0.496$, $p=0.006$; $r=-0.486$ $p=0.008$ ponaosob), skora anksioznosti DASS-a i sumirane doze primljenih gonadotropina ($r=-0.486$, $p=0.008$). Skor depresije DASS-d je u negativnoj korelaciji sa $\sum MII+ivf2pn$ ($r=-0.381$, $p=0.041$) i stopom fertilizacije ($r=-0.377$, $p=0.048$).

Tabela 55 Pregled značajnih korelacija početnog skora DASS-21 instrumenta sa podskalama i obeležja ishoda VTO u žena sa PCOS.

Nezavisna varijabla	Zavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
DASS-a Početak VTO	Dužina stimulacije	-0.496	0.006**
DASS-a Početak VTO	\sum gonadotropina	-0.486	0.008**
DASS-d Početak VTO	$\sum MII+ivf2pn$	-0.381	0.041
DASS-s Početak VTO	$\sum MII+ivf2pn$	+0.313	0.099
DASS-d Početak VTO	Stopa fertilizacije	-0.377	0.048*

Rezultati korelacionog testiranja za početne psihološke faktore DASS-21 instrumenta sa podskalama i obeležja ishoda VTO, u žena sa neobjašnjenim infertilitetom date su u tabeli 56 i prikazani na ilustraciji 11. Pregledom značajnih korelacija početnih psiholoških faktora kod žena sa neobjašnjenim infertilitetom dobili smo negativnu korelaciju, kako između

DASS-21 i DASS-d sa sumom zrelih oocita $\sum MII$ ($r=0.340$, $p=0.036$ i $r=0.409$, $p=0.011$) tako i između DASS-21 distresa i DASS stresa sa sumom $\sum GV$ ($r=0.017$, $p=0.017$ i $r=0.462$, $p=0.003$). Negativnu korelaciju smo dobili između skora depresije DASS-d sa $\sum Embriona$ ($r=0.386$, $p=0.050$). Suprotno od toga dobili smo pozitivnu udruženost između skora depresije DASS-d, i sume atreličnih oocita $\sum DG$ ($r=0.451$, $p=0.004$).

Tabela 56 Pregled značajnih korelacija početnog skora DASS-21 instrumenta sa podskalama i obeležja ishoda VTO u žena sa neobjašnjenim infertilitetom

Nezavisna varijabla	Zavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
DASS-21 Početak VTO	$\sum MII$	-0.340	0.036
DASS-d Početak VTO	$\sum MII$	-0.409	0.011
DASS-a Početak VTO	$\sum MII$	-0.271	0.099
DASS-21 Početak VTO	$\sum GV$	-0.386	0.017*
DASS-s Početak VTO	$\sum GV$	-0.462	0.003**
DASS-d Početak VTO	$\sum DG$	+0.451	0.004**
DASS-d Početak VTO	$\sum Embriona$	-0.321	0.050*
DASS-a Početak VTO	$\sum Embrion$ gr. 1	-0.299	0.068
DASS-d Početak VTO	$\sum Embrion$ gr. 3	-0.297	0.070

Rezultati korelacionog testiranja za početne psihološke faktore DASS-21 instrumenta sa podskalama i obeležja ishoda VTO, u žena sa Endometriozom date su u tabeli 7 i ilustraciji 11. Pregledom značajnih korelacija početnih psiholoških faktora kod žena sa endometriozom dobili smo negativnu korelaciju između depresije DASS-d u odnosu na broj periovulatornih folikula ($r=0.558$, $p=0.000$) i ukupan broj $\sum oocita$ ($r=0.339$, $p=0.043$) i DASS-21 i DASS-d prema broju zrelih oocita $\sum MII+ivf2pn$ ćelije ($r=0.337$, $p=0.004$ i $r=0.468$, $p=0.004$ ponaosob).

Tabela 57 Pregled značajnih korelacija početnog skora DASS-21 instrumenta sa podskalama i obeležja ishoda VTO u žena sa endometriozom.

Nezavisna varijabla	Zavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
DASS-21 Početak VTO	Σ Periovulatornih fol.	-0.285	0.092
DASS-d Početak VTO	Σ Periovulatornih fol.	-0.558	0.000**
DASS-d Početak VTO	Σ oocita	-0.339	0.043*
DASS-21 Početak VTO	Σ MII+ivf 2pn ćelije	-0.337	0.004**
DASS-d Početak VTO	Σ Embrion gr3	-0.299	0.086
DASS-21 Početak VTO	Σ Embrion gr 3	-0.298	0.087

Rezultati korelacionog testiranja za početne psihološke faktore DASS-21 instrumenta sa podskalama i varijable ishoda VTO, u TFI žena, date su u tabeli 58 i ilustraciji 11. Pregledom značajnih korelacija početnih psiholoških faktora kod žena sa TFI dobili smo pozitivnu korelaciju između skora depresije DASS-d i postignutog nivoa estradiola u periovulatomnom periodu (E_2 COH trigger i E_2 COH max) ($r=+0.568$, $p=0.034$ i $r=+0.654$, $p=0.013$ ponaosob). Negativnu povezanost pokazala je udruženost skora stresa DASS-s i broj embriona gradusa 2 ($r=-0.539$, $p=0.047$).

Tabela 58 Pregled značajnih korelacija početnog skora DASS-21 instrumenta sa podskalama i obeležjima ishoda VTO u žena sa TFI.

Nezavisna varijabla	Zavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
DASS-a Početak VTO	Σ periovulatorni fol.	+0.477	0.084
DASS-d Početak VTO	Debljina endometriuma	-0.459	0.099
DASS-d Početak VTO	E_2 COH max.	+0.654	0.013*
DASS-d Početak VTO	E_2 COH trigger	+0.568	0.034*
DASS-21 Početak VTO	Σ Embrion gr 2	-0.513	0.061
DASS-s Početak VTO	Σ Embrion gr 2	-0.539	0.047*

4.8.3.2. Odnosi između skorova DASS-21 instrumenta u fazi kontrolisane ovarijalne hiperstimulacije i obeležja ishoda vantelesne oplodnje

Odnosi između psiholoških faktora objedinjeni u DASS-21 instrumentu sa podskalama, tokom faze kontrolisane ovarijalne stimulacije (COH) i obeležja ishoda procedure VTO, analizirani su i prikazani tabelarno po grupama (tabela 59, tabela 60, tabela 61, tabela 62).

Rezultati korelacionog testiranja za psihološke faktore DASS-21 instrumenta sa podskalama, tokom COH faze i obeležja ishoda VTO, u PCOS žena date su u tabeli 59 i prikazana na ilustraciji 12.

Pregledom korelacija psiholoških faktora DASS-21 instrumenta sa podskalama, u fazi COH-a kod žena sa PCOS pronašli smo negativnu korelaciju između depresije DASS-d i maksimalnog estradiola u COH fazi ($r=-0.366$, $p=0.051$).

Tabela 59 Pregled značajnih korelacija psiholoških faktora DASS-21 instrumenta sa pripadajućim podskalama, tokom COH faze sa obeležjima ishoda VTO u žena sa PCOS.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
DASS-d COH	E ₂ COH max.	-0.366	0.051

Rezultati korelacionog testiranja za psihološke faktore DASS-21 instrumenta sa podskalama, u toku faze COH i obeležja ishoda VTO, u žena sa neobjašnjenim infertilitetom date su u tabeli 60 i ilustraciji 12.

Pregledom značajnih korelacija psiholoških faktora u fazi COH-a kod žena sa neobjašnjenim infertilitetom upadljiva je negativna korelacija DASS-21 skale i podskala anksioznosti i stresa sa sumom nezrelih jajnih ćelija (Σ GV) ($r=-0.467$, $p=0.003$; $r=-0.386$, $p=0.017$; $r=-0.381$, $p=0.018$ ponaosob) i pozitivna povezanost podskale DASS-d depresije sa sumom atretičnih jajnih ćelija Σ DG ($r=0.324$, $p=0.047$). DASS-21 skor i pripadajući

skorovi depresije DASS-di stresa DASS-s visoko statistički značajno i pozitivno su povezani sa \sum Embriona gradusa 2 ($r+0.441$, $p=0.006$; $r+0.333$, $p=0.038$; $r+0.432$, $p=0.007$ ponaosob). Skor distresa DASS-21 i anksioznosti DASS-a su negativno povezani sa \sum Embriona gradusa 3 ($r-0.348$, $p=0.032$; $r-0.337$, $p=0.038$ ponaosob). Negativna korelacija je dobijena između skorova distresa skale DASS-21 i anksioznosti DASS-a u odnosu na sumu Embriona gradusa 3. Stopa implantacije je negativno korelirala (testiranje korelacije približno značajnosti) sa skorom depresije DASS-d i stresom DASS-s u fazi COH-a ($r-0.322$, $p=0.059$ i $r-0.303$, $p=0.077$ ponaosob).

Tabela 60 Pregled značajnih korelacija psiholoških faktora DASS-21 instrumenta sa podskalama, tokom COH faze sa obeležjima ishoda VTO u žena sa neobjašnjim infertilitetom.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
DASS-d COH	\sum MII+ivf ćelije	+0.295	0.072
DASS-21 COH	\sum GV	-0.467	0.003**
DASS-a COH	\sum GV	-0.386	0.017*
DASS-s COH	\sum GV	-0.381	0.018*
DASS-d COH	\sum DG	+0.324	0.047*
DASS-21 COH	\sum Embrion gr 2	+0.441	0.006**
DASS-d COH	\sum Embrion gr 2	+0.333	0.038*
DASS-a COH	\sum Embrion gr 2	+0.305	0.063
DASS-s COH	\sum Embrion gr 2	+0.432	0.007**
DASS-21 COH	\sum Embrion gr 3	-0.348	0.032*
DASS-a COH	\sum Embrion gr 3	-0.337	0.038*
DASS-d COH	\sum Embrion gr 3	-0.312	0.057
DASS-s COH	\sum Embrion gr 3	-0.283	0.085
DASS-d COH	Stopa implantacije	-0.322	0.059
DASS-sCOH	Stopa implantacije	-0.303	0.077

Rezultati korelacionog testiranja za psihološke faktore DASS-21 instrumenta sa podskalama, tokom COH faze i obeležja ishoda VTO, u žena sa endometriozom date su u tabeli 61 i ilustraciji 12.

Pregledom značajnih korelacija psiholoških faktora DASS-21 instrumenta sa podskalama, u fazi COH-a od žena sa endometriozom upadljiva je negativna korelacija DASS-21 skale i podskala depresivnosti (DASS-d) i stresa (DASS-s) sa \sum oocita (r-0.377, p=0.023; r-0.652, p=0.000; r-0.310, p=0,006 ponaosob). Takođe je dobijena negativna korelacija DASS-21 skale i pripadajuće podskale depresivnosti (DASS-d) prema \sum MII+ivf2pn (r-0.337, p=0.044 i r-0.612, p=0.000 za svaku skalu ponaosob). Skor depresivnosti (DASS-d) negativno je korelisao sa \sum Embriona gradusa 1, (r-0.366, p=0.031). Distres DASS-21 (r-0.452; p=0.031) i pripadajuće subskele su negativno korelisali sa: \sum Embriona gr.3 (depresija r-0.417, p=0.014; anksioznost r-0.417, p=0.016; i stres r-0.394, p=0.021).

Tabela 61 Pregled značajnih korelacija psiholoških faktora DASS-21 instrumenta sa podskalama, tokom COH faze sa obeležjima ishoda VTO u žena sa endometriozom.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
DASS-21 COH	\sum Perioovulatornih fol.	-0.308	0.067
DASS-d COH	\sum Perioovulatornih fol.	-0.493	0.002**
DASS-21 COH	\sum oocita	-0.377	0.023*
DASS-d COH	\sum oocita	-0.652	0.000**
DASS-s COH	\sum oocita	-0.310	0.006**
DASS-d COH	\sum MII	-0.302	0.082
DASS-21 COH	\sum MII+ivf2pn	-0.337	0.044**
DASS-d COH	\sum MII+ivf2pn	-0.612	0.000**
DASS-s COH	\sum MII+ivf2pn	-0.306	0.069
DASS-d COH	\sum Embriona	-0.372	0,025*
DASS-d COH	\sum Embrion gr. 1	-0.366	0.031*
DASS-21 COH	\sum Embrion gr. 3	-0.452	0.007**
DASS-d COH	\sum Embrion gr. 3	-0.417	0.014*
DASS-a COH	\sum Embrion gr. 3	-0.410	0.016*
DASS-s COH	\sum Embrion gr. 3	-0.394	0.021*
DASS-d COH	\sum Embrion gr. 4	+0.306	0.078

Rezultati korelacionog testiranja za psihološke faktore DASS-21 instrumenta sa podskalama, tokom COH faze i obeležja ishoda VTO, u žena sa TFI date su u tabeli 62 i ilustraciji 12.

Pregledom značajnih korelacija psiholoških faktora DASS-21 instrumenta sa podskalama, u fazi COH-a kod žena sa TFI upadljiva je pozitivna povezanost skora distresa i Σ DG (DASS-21) ($r=+0.666$, $p=0.009$).

Tabela 62 Pregled značajnih korelacija psiholoških faktora DASS-21 instrumenta sa podskalama, tokom COH faze sa obeležjima ishoda VTO u žena sa TFI.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
DASS-s COH	Σ MII	-0.460	0.098
DASS-d COH	Σ MI	-0.513	0.060
DASS-21 COH	Σ DG	+0.666	0.009**

4.8.3.3. Odnosi između skorova DASS-21 instrumenta u fazi finalnog sazrevanja jajne ćelije (preoperativnoj fazi) i obeležja ishoda vantelesne oplodnje

Odnosi između psiholoških faktora objedinjeni u DASS-21 instrumentu sa podskalama, i obeležja ishoda VTO tokom perioperativne faze aspiracije folikula (OPU), analizirani su i prikazani tabelarno po grupama (tabela 63, tabela 64, tabela 65, tabela 66).

Rezultati korelacionog testiranja za psihološke faktore DASS-21 instrumenta sa podskalama, tokom OPU faze i obeležja ishoda VTO, u PCOS žena date su u tabeli 63 i ilustraciji 13. U fazi OPU faze žena sa PCOS dobili smo pozitivnu korelaciju između stresa DASS-s i stope implantacije ($r=0.346$, $p=0.084$).

Tabela br 63 Pregled značajnih korelacija psiholoških faktora DASS-21 instrumenta sa podskalama, tokom OPU faze sa obeležjima ishoda VTO u žena sa PCOS.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
DASS-s OPU	Stopa implantacije	+0.346	0.084
DASS-d OPU	Dužina stimulacije	+0.313	0.098

Rezultati korelacionog testiranja za psihološke faktore DASS-21 instrumenta sa podskalama, tokom OPU faze i obeležja ishoda VTO, u žena sa neobjašnjenim infertilitetom, date su u tabeli 64 i ilustraciji 13.

U fazi OPU faze prema sumi nezrelih jajnih ćelija $\sum GV$ ovi skorovi se nalaze u negativnoj korelaciji: DASS-21 skor ($r=-0.420$, $p=0.008$), DASS-a ($r=-0.437$, $p=0.006$) i DASS-s ($r=-0.361$, $p=0.026$). Anksioznost DASS-a je negativno korelisala sa sumom embriona gr. 3 ($r=-0.388$, $p=0.016$). Nivo periovulatornog estradiola je negativno korelisao sa depresijom DASS-d ($r=-0.370$, $p=0.048$).

Tabela 64 Pregled značajnih korelacija psiholoških faktora DASS-21 instrumenta sa podskalama, tokom OPU faze sa obeležjima ishoda VTO u žena sa neobjašnjenim infertilitetom.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
DASS-21OPU	\sum GV	-0.420	0.008**
DASS-a OPU	\sum GV	-0.437	0.006**
DASS-s OPU	\sum GV	-0.361	0.026*
DASS-21OPU	\sum Embrion gr. 3	-0.309	0.060
DASS-a OPU	\sum Embrion gr. 3	-0.388	0.016*
DASS-sOPU	\sum Embrion gr. 3	-0.274	0.096
DASS-d OPU	E ₂ COH trigger	-0.370	0.048*

Rezultati korelacionog testiranja za psihološke faktore DASS-21 instrumenta sa podskalama, tokom OPU faze i obeležja ishoda VTO, u žena sa endometriozom date su u tabeli 65 i ilustraciji 13. Dobijeni embrioni u odnosu na skor depresije DASS-d (r=0.476, p=0.004) i na skor stresa DASS-s (r=0.355, p=0.034) iz faze OPU, dali su visoko statistički značajnu negativnu korelaciju. Suma embriona gradusa 3 je negativno korelisala sa kompletnim setom distresa: DASS-21, depresija DASS-d, anksioznost DASS-a i stres DASS-s (r=0.476, p= 0.004; r=0.472, p=0.005; r=0.381, p=0.026; r=0.491, p=0.003).

Tabela 65 Pregled značajnih korelacija psiholoških faktora DASS-21 instrumenta sa podskalama, tokom OPU faze sa obeležjima ishoda VTO u žena sa endometriozom.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
DASS-d OPU	\sum oocita	-0.294	0.081
DASS-21 OPU	\sum Embriona	-0.384	0.021*
DASS-d OPU	\sum Embriona	-0.464	0.004**
DASS a OPU	\sum Embriona	-0.311	0.065
DASS-s OPU	\sum Embriona	-0.355	0.034*
DASS-21 OPU	\sum Embrion gr 3	-0.476	0.004**
DASS-d OPU	\sum Embrion gr 3	-0.472	0.005**
DASS-a OPU	\sum Embrion gr 3	-0.381	0.026*
DASS-s OPU	\sum Embrion gr 3	-0.491	0.003**

Rezultati korelacionog testiranja za psihološke faktore tokom OPU-a i obeležja ishoda VTO, u žena sa TFI date su u tabeli 66 i ilustraciji 13. Pregledom značajnih korelacija psiholoških faktora kod TFI, u fazi OPU, utvrdili smo da su nezrele oocite \sum MI negativno udružene sa skorom depresije DASS-d u fazi OPU ($r=-0.568$, $p=0.034$). U fazi OPU kao i u COH fazi i dalje se zadržava pozitivan odnos \sum DG prema skorom depresije (DASS-d) ($r=+0.576$, $p=0.031$). \sum embriona gr 2 je negativno povezana sa skorom DASS-21 ($r=-0.558$, $p=0.038$) i DASS-a ($r=-0.674$, $p=0.008$) a nije povezana sa stresnom komponentom u distresu (DASS-s).

Tabela 66 Pregled značajnih korelacija psihološkog skora DASS-21 instrumenta sa podskalama tokom OPU faze sa obeležjima ishoda IVF-a u žena sa TFI.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
DASS-s OPU	\sum MII	-0.486	0.078
DASS-d OPU	\sum MI	-0.568	0.034*
DASS-21 OPU	\sum DG	+0.506	0.065
DASS-s OPU	\sum DG	+0.576	0.031*
DASS-21 OPU	\sum Embriona gr 2	-0.558	0.038*
DASS-d OPU	\sum Embriona gr 2	-0.493	0.073
DASS-a OPU	\sum Embriona gr 2	-0.674	0.008**

4.8.3.4. Odnosi između skorova DASS-21 instrumenta u fazi oplodnje i pripreme za intrauterusni embriotransfer i obeležja ishoda vantelesne oplodnje

Odnosi između psiholoških faktora objedinjeni u DASS-21 instrumentu sa podskalama negativnih afektiviteta, u fazi pripreme za intrauterusni embrio-trasfer (ET) i obeležja ishoda procedure VTO, analizirani su i prikazani tabelarno po grupama (tabela 67, tabela 68, tabela 69, tabela 70).

Rezultati korelacionog testiranja za psihološke faktore DASS-21 instrumenta sa podskalama tokom ET faze i obeležja ishoda VTO, u žena sa PCOS date su u tabeli 67 i ilustraciji 14. U fazi ET postojala je negativna korelacija između skora anksioznosti DASS-a i nezrelih jajnih ćelija Σ MI ($r=0.502$, $p=0.006$), distresa DASS-21 i stresa DASS-s sa Σ Embriona gradusa 3 ($r=0.431$, $p=0.020$; $r=0.399$, $p=0.032$ ponaosob), depresije DASS-d i stope fertilizacije ($r=0.455$, $p=0.015$).

Tabela 67 Pregled značajnih korelacija obeležja ishoda VTO i psiholoških faktora DASS-21 instrumenta sa podskalama, merenih u ET fazi, u žena sa PCOS.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
DASS-d ET	E ₂ COH trigger	-0.330	0.080
DASS- a ET	Σ MI	-0.502	0.006**
DASS-a ET	Σ GV	-0.315	0.096
DASS-d ET	Σ DG	-0.320	0.091
DASS-d ET	Σ 2pn	-0.325	0.086
DASS-21 ET	Σ Embriona gr. 3	-0.431	0.020*
DASS-s ET	Σ Embriona gr. 3	-0.399	0.032*
DASS-d ET	Stopa fertilizacije	-0.455	0.015*
DASS-s ET	Stopa fertilizacije	-0.331	0.085

Rezultati korelacionog testiranja za psihološke faktore DASS-21 instrumenta sa podskalama tokom ET faze i obeležja ishoda VTO, u žena sa neobjašnjenim infertilitetom

date su u tabeli 68 i ilustraciji 14. U fazi ET postoji negativna korelacija između DASS anksioznosti i \sum Embriona gradusa 3 ($r=0.431$, $p=0.007$).

Tabela 68 Pregled značajnih korelacija obeležja ishoda VTO i psiholoških faktora DASS-21 instrumenta sa podskalama merenih u ET fazi, u žena sa neobjašnjenim infertilitetom.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
DASS-d ET	Dužina stimulacije	-0.317	0.053
DASS-a ET	\sum Embrion gr 3	-0.431	0.007**

Rezultati korelacionog testiranja za psihološke faktore DASS-21 instrumenta sa podskalama tokom ET-a i obeležja ishoda VTO, u žena sa Endometriozom date su u tabeli 69 i ilustraciji 14.

U fazi ET kod Endometrioze, postojala je visoko statistički značajna negativna korelacija između depresije DASS-d i \sum oocita ($r=0.386$, $p=0.024$), \sum DG ($r=0.343$, $p=0.047$) i \sum Embriona ($r=0.372$, $p=0.030$). \sum Embriona gradusa3 je u negativnoj korelaciji sa distresom DASS-21 ($r=0.495$, $p=0.003$) i sva tri negativna afektiviteta ($r=0.408$, $p=0.017$; $r=0.475$, $p=0.005$; $r=0.518$, $p=0.002$ ponaosob). Depresija DASS-d je u pozitivnoj korelaciji sa \sum Embriona gradusa4 ($r=0.344$, $p=0.047$) a što je dobijeno i u COH fazi.

Tabela 69 Pregled značajnih odnosa obeležja ishoda VTO i psiholoških faktora DASS-21 instrumenta sa podskalama merenih u ET fazi, u žena sa endometriozom.

DASS-21 ET	\sum oocita	-0.337	0.051
DASS-d ET	\sum oocita	-0.386	0.024*
DASS-a ET	\sum oocita	-0.302	0.083
DASS-s ET	\sum oocita	-0.328	0.058
DASS-d ET	\sum MII	-0.311	0.073
DASS-d ET	\sum MII+ivf2pn	-0.319	0.066
DASS-d ET	\sum DG	-0.343	0.047*
DASS-21 ET	\sum Embriona	-0.304	0.081
DASS-d ET	\sum Embriona	-0.372	0.030*
DASS-a ET	\sum Embriona	-0.308	0.077
DASS-s ET	\sum Embriona	-0.303	0.082
DASS-21 ET	\sum Embrion gr 3	-0.495	0.003**
DASS-d ET	\sum Embrion gr 3	-0.408	0.017*
DASS-a ET	\sum Embrion gr 3	-0.475	0.005**
DASS-s ET	\sum Embrion gr 3	-0.518	0.002**
DASS-d ET	\sum Embrion gr 4	+0.344	0.047*
DASS-a ET	\sum Embrion gr 4	+0.302	0.082

Rezultati korelacionog testiranja za psihološke faktore DASS-21 instrumenta sa podskalama tokom ET faze i obeležja ishoda VTO, u žena sa TFI date su u tabeli 70 i ilustraciji 14.

U fazi ET kod TFI žena, postojala je negativna korelacija između: \sum MI i DASS depresije (r-0.599, p=0.024), \sum embriona gradusa 2 i distresa DASS-21 (r-0.554, p=0.040).

Tabela 70 Pregled značajnih korelacija obeležja ishoda VTO i psiholoških faktora DASS-21 instrumenta sa podskalama u žena sa TFI u ET fazi.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
DASS-d ET	\sum MI	-0.599	0.024*
DASS-21 ET	\sum embriona gr 2	-0.554	0.040*

4.8.3.5. Odnosi između skorova DASS-21 instrumenta u lutealnoj fazi vantelesnog oplodjenja i obeležja ishoda vantelesne oplodnje

Odnosi između psiholoških faktora objedinjeni u DASS-21 instrumentu sa podskalama, u lutealnoj fazi do serumskog testiranja trudnoće na β -hCG (ST) i obeležja ishoda VTO analizirane su i prikazane tabelarno (tabela 71 tabela 72, tabela 73, tabela 74).

Rezultati korelacionog testiranja za psihološke faktore DASS-21 instrumenta sa podskalama tokom ST faze i obeležja ishoda VTO, u žena sa PCOS date su u tabeli 71 i ilustraciji 15.

U fazi ST postoji pozitivna korelacija između distresa DASS-21 ($r=+0,429$, $p=0,029$, anksioznosti ($r=+0.430$, $p=0.028$) i stresa ($r=+0.505$, $p=0.009$) prema broju periovulatornih folikula Σ PF. Pozitivna korelacija je dobijena i između DASS-s i broja zrelih jajnih ćelija Σ MII+ivf2pn ($r=+0.421$, $p=0.032$). Suma nezrelih jajnih ćelija Σ GV je u negativnoj korelaciji sa anksioznošću DASS-a ($r=0.431$, $p=0.028$). Stopa implantacije je u pozitivnom odnosu sa anksioznošću DASS-a ($r=+0.439$, $p=0.025$) a u negativnom sa sumom zrelih jajnih ćelija ($r=0.461$, $p=0.029$).

Tabela 71 Pregled značajnih korelacija obeležja ishoda VTO i psiholoških faktora DASS-21 instrumenta sa podskalama u žena sa PCOS, merenih u ST fazi.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
DASS-21 ST	Σ Periovulatornih fol.	+0.429	0.029*
DASS-a ST	Σ Periovulatornih fol.	+0.430	0.028*
DASS-s ST	Σ Periovulatornih fol.	+0.505	0.009**
DASS-s ST	Σ MII+ivf2pn	+0.421	0.032
DASS-a ST	Σ GV	-0.431	0.028*
DASS-a ST	Σ 2pn	-0.349	0.080
DASS-21 ST	Σ Embriona gr 3	-0.356	0.074
DASS-a ST	Stopa implantacije	+0.439	0.025*
Stopa implantacije	Σ MII+ivf2pn	-0.461	0.018*

Kod neobjašnjenog infertiliteta nemamo značajnih korelacija između psiholoških faktora DASS-21 instrumenta u ST fazi i ishoda VTO, ali postoji negativan odnos Σ MII+IVF2pn i stope implantacije.

Tabela 72 Tabelarni prikaz negativnog odnosa Σ MII+ivf2pn i stope implantacije kod neobjašnjenog infertiliteta

Nezavisna varijabla	Zavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
Σ MII+ivf2pn	Stopa implantacije	-0.369	0.029*

Rezultati korelacionog testiranja za psihološke faktore DASS-21 instrumenta tokom ST faze i obeležja ishoda VTO, u žena sa endometriozom date su u tabeli 73 i ilustraciji 15.

U fazi ST kod grupe endometriozе došlo je do ublažavanja ranijeg iz ET faze negativnog odnosa između depresije i Σ oocita odn. Σ DG. Otuda su korelacije između istih varijabli bliske statističkoj značajnosti.

Tabela 73 Pregled značajnih odnosa obeležja ishoda VTO i psiholoških faktora DASS-21 instrumenta sa podskalama merenih u ST fazi, u žena sa endometriozom.

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
DASS-d ST	Σ oocita	-0.336	0.070
DASS-d ST	Σ DG	-0.311	0.095

Rezultati korelacionog testiranja za psihološke faktore DASS-21 instrumenta sa podskalama tokom ST-a i obeležja ishoda VTO, u žena sa TFI date su u tabeli 74 i ilustraciji 15.

U fazi ST kod ovih TFI žena konstatujemo manje značajnosti ali pozitivan odnos između endometriuma i anksioznosti ($r=0.457$, $p=0.086$). Na drugoj strani je jak negativan odnos distresa ($r=0.670$, $p=0.009$), anksioznosti ($r=0.651$, $p=0.012$) i stresa ($r=0.718$, $p=0.004$) sa brojem transferisanih embriona.

Tabela 74 Pregled značajnih korelacija obeležja ishoda VTO i psiholoških faktora DASS-21 instrumenta sa podskalama merenih u ST fazi, u žena sa TFI.

Nezavisna varijabla	Zavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
DASS-a ST	Debljina endometriuma	+0.457	0.086
DASS-a ST	Σ Embriona gr. 2	-0.483	0.080
DASS-21 ST	Σ Embriona ET	-0.670	0.009**
DASS-d ST	Σ Embriona ET	-0.501	0.068
DASS-a ST	Σ Embriona ET	-0.651	0.012*
DASS-s ST	Σ Embriona ET	-0.718	0.004**
Stopa implantacije	Σ MII+ivf2pn	-0.921	0.000*

4.8.3.6. Sumirani prikaz odnosa skorova DASS-21 i obeležja ishoda vantelesnog oplodenja

Početni skor distresa je u značajnoj korelaciji sa svim varijablama ishoda COH-a u svim ispitivanim grupama. Na osnovu prikazanih korelacija u ilustraciji 11 dominantna emotivna stanja u početnom psihološkom skoriranju u odnosu na varijable ishoda VTO ima anksioznost DASS-a i depresija DASS-d za PCOS, depresija DASS-d i stress DASS-skod UI i kod TFI žena, i depresija DASS-d kod Endometrioze. Skor distresa DASS-21 nastao u početnoj fazi je povezan sa kvalitetom embriona samo u TFI žena.

Univarijantna analiza varijanse na celom uzorku-Početak VTO

Univarijantnom analizom varijanse za skor distresa DASS-21 na početku VTO, korigovan uzrokom infertiliteta i godinama dobijena je:

1. Pozitivna udruženost sa brojem atrečnih oocita ($t+1.806$, $p=0.074$)
2. Negativna udruženost sa brojem embrionima gradusa 3 ($t-1.870$, $p=0.064$)
3. Pozitivna udruženost sa brojem embrionima gradusa 4 ($t+1.714$, $p=0.089$)
4. Negativna udruženost sa E_2 COH max ($t-1.855$, $p=0.066$)

Univarijantnom analizom varijanse za skor DASS-d na početku VTO, korigovan uzrokom infertiliteta i godinama dobijena je:

1. Negativna udruženost sa debljinom endometriuma ($t-1.980$, $p=0.050$)
2. Negativna udruženost sa E_2 COH max ($t-1.973$, $p=0.051$)
3. Negativna udruženost sa brojem embriona gradusa 3 ($t-2.029$; $p=0.045$)

Univarijantnom analizom varijanse za skor DASS-a na početku VTO, korigovan uzrokom infertiliteta i godinama dobijena je:

1. Pozitivna udruženost sa dobijenim embrionima gradusa 4 ($t+2.522$, $p=0.015$)
2. Negativna udruženost sa dobijenim embrionima gradusa 3 ($t-1.873$, $p=0.064$)

Obeležja	PCOS				Neobjašnjen infertilitet				Endometriosis				TFI			
	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
21	d	a	s	21	d	a	s	21	d	a	s	21	d	a	s	
SPL	x		**								x	x				
TAG	x		**		-				-		x	x				
∑PF	x								**		x	x			+	
TE	x										x	x		-		
E ₂ OMT	x										x	x		*		
E ₂ max	x										x	x		*		
∑oocita	x								*		x	x				
∑MII	x				*	*	-				x	x				
∑MI	x										x	x				
∑GV	x				*		**				x	x				
∑DG	x					*					x	x				
∑MII+ivf2pn	x	*		+					**	**	x	x				
∑2pn	x									**	x	x				
FR	x	*									x	x				
∑E	x					*					x	x				
Grade ¹	x										x	x				
Grade ²	x										x	x	-			*
Grade ³	x				-	-			-	-	x	x				
Grade ⁴	x										x	x				

Ilustracija 11. Korelacija obeležja ishoda VTO i Početnih psiholoških faktora distresa DASS-21 i pripadajućih podskala: depresija (DASS-d), anksioznost (DASS-a), stress (DASS-s). Crvena polja pokazuju pozitivnu korelaciju, zelena polja negativnu korelaciju, siva polja graničnu korelaciju, znak x označava kompletno isključenu varijablu zbog nepostojanja korelacije u datom vremenu. Skraćenice su spomenute u tekstu.

Na osnovu prikazanih korelacija u ilustraciji 12 dominantna emotivna stanja u COH skoriranju koja imaju odnose sa varijablama ishoda VTO kod neobjašnjelog infertiliteta i Endometrioze su DASS depresija, DASS anksioznost i DASS stress, a kod TFI žena DASS anksioznost i DASS stres. Skor distresa DASS-21 nastao tokom trajanja COH-a kod PCOS žena nije u značajnoj korelaciji sa svim varijablama ishoda COH-a osim blage naznake za E₂ COH trigger. Skor distresa nastao tokom COH-a kod svih grupa žena, nije u korelaciji sa SPL (dužina stimulacije), TAG (doza primljenih gonadotropina), E₂ COH max, TE (debljina endometriuma), $\sum 2pn$ i FR ni sa stopom implantacije.

U ilustraciji 12 kod žena sa neobjašnenim infertilitetom zapažamo:

1. značajan pozitivan odnos svih faktora distresa sa $\sum DG$ i \sum Embriona gradusa 2. Idući dalje u analiziranje ovog odnosa u istoj grupi pronađena je negativna korelacija broja embriona gradusa 2 sa stopom implantacije ($r=0.385$, $p=0.022$).
2. Odsustvo korelacije u istoj grupi pokazali su i embrioni gradusa 1 i embrioni gradusa 3 prema implantaciji ($r=0.205$, $p=0.237$; $r=0.108$, $p=0.537$).
3. Suma zrelih jajnih ćelija nije bila u odnosu sa distresom u ni jednoj fazi testiranja, ali je pokazala značajnu negativnu korelaciju sa stopom implantacije u istoj grupi ($r=0.369$, $p=0.029$).

Veoma je značajno zapažanje da distres ostvaren u COH fazi ima svoje relacije samo sa funkcionalnim jedinicama jajnika: perioovulatornim folikulima u žena sa endometriozaom, sa oocitama različitog razvojnog kapaciteta i potom od kvaliteta oocita zavisnog razvoja embriona kod neobjašnjelog infertiliteta, Endometrioze i TFI grupe.

Univarijantna analiza varijanse na celom uzorku COH faza

Univarijantnom analizom varijanse skor distresa DASS-21 korigovan godinama i etiologijom dobijena je:

1. Negativna udruženost sa E₂ COH max ($t=2.651$, $p=0.009$)
2. Negativna udruženost sa \sum oocita ($t=1.869$, $p=0.064$)

3. Negativna udruženost sa \sum GV (t-2.115, p=0.037)
4. Negativna udruženost sa \sum Embriona gradusa 3 (t-2.759, p=0.007)
5. Pozitivna udruženost sa \sum Embriona gradusa 4 (+1.813, p=0.073)

Univarijantnom analizom varijanse za skor DASS-d korigovan godinama i etiologijom dobijena je:

1. Negativna udruženost sa E₂ COH max (t-3.558, p=0.001)
2. Negativna udruženost sa E₂ COH trigger (t-2.296, p=0.024)
3. Negativna udruženost sa \sum oocita (t-2.362, p=0.020)
4. Negativna udruženost sa \sum MII+ivf 2pn (t-1.885, p=0.062)
5. Negativna udruženost sa \sum MI (t-2.333, p=0.021)
6. Negativna udruženost sa \sum Embriona gradusa 3 (t-2.570, p=0.012)
7. Pozitivna udruženost sa \sum Embriona gradusa 4 (t+1.854 p=0.066)
8. Pozitivna udruženost sa \sum TAG (t+2.221 p=0.028)

Univarijantnom analizom varijanse za skor DASS-a korigovan godinama i etiologijom dobijena je:

1. Negativna udruženost sa E₂ COH max (t-2.289, p=0.024)
2. Negativna udruženost sa \sum GV (t-2.375, p=0.019)
3. Negativna udruženost sa \sum Embriona gradusa 3 (t-2.443, p=0.016)
4. Pozitivna udruženost sa \sum Embriona gradusa 4 (t+1.839 p=0.069)

Univarijantnom analizom varijanse za skor DASS-s korigovan godinama i etiologijom dobijena je:

1. Negativna udruženost sa \sum Embriona gradusa 3 (t-2.065, p=0.041)

Obeležja	PCOS				Neobjašnjen infertilitet				Endometriosis				TFI			
	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
21	d	a	s	21	d	a	s	21	d	a	s	21	d	a	s	
SPL	x		x	x										x	x	
TAG	x		x	x										x	x	
∑PF	x		x	x							**			x	x	
TE	x		x	x										x	x	
E ₂ OMT	x		x	x										x	x	
E ₂ max	x		x	x										x	x	
∑oocita	x		x	x					*	**		**		x	x	
∑MII	x		x	x										x	x	
∑MI	x		x	x										x	x	
∑GV	x		x	x	**		*	*						x	x	
∑DG	x		x	x	**								**	x	x	
∑MII+ivf 2pn	x		x	x					*	**				x	x	
∑2pn	x		x	x					*	**				x	x	
FR	x		x	x										x	x	
∑E	x		x	x							*			x	x	
Grade ¹	x		x	x							*			x	x	
Grade ²	x		x	x	**	*	+	**						x	x	
Grade ³	x		x	x	*		*		*	*	*	*		x	x	
Grade ⁴	x		x	x					*	+				x	x	

Ilustracija 12 Korelacija obeležja ishoda VTO i psiholoških faktora distresa faze COH, dobijenih korišćenjem skale DASS-21 i pripadajućih podskala: depresija (DASS-d), anksioznost (DASS-a), stress (DASS-s). Crvena polja pokazuju pozitivnu korelaciju, zelena polja negativnu korelaciju, siva polja graničnu korelaciju, znak x označava kompletno isključenu varijablu zbog nepostojanja korelacije u datom vremenu. Skraćenice su sponemute u tekstu.

Univarijantna analiza varijanse za ceo uzorak-OPU

Univarijantnom analizom varijanse za skor distresa DASS-21 korigovan godinama i etiologijom, dobijena je:

1. Negativna udruženost sa \sum GV (t-2.253, p=0.026)
2. Negativna udruženost sa \sum embriona (t-2.293, p=0.024)
3. Negativna udruženost sa \sum embriona gradusa 3 (t-2.689, p=0.008)

Univarijantnom analizom varijanse za skor depresije DASS-d korigovan godinama i etiologijom, dobijena je:

1. Negativna udruženost sa \sum GV (t-1.870, p=0.064)
2. Negativna udruženost sa \sum embriona (t-2.198, p=0.030)
3. Negativna udruženost sa \sum embriona gr. 3 (t-3.075, p=0.003)

Univarijantnom analizom varijanse za skor anksioznost DASS-a korigovan godinama i etiologijom, dobijena je:

1. Negativna udruženost sa \sum oocita (t-1.647, p=0.097)
2. Negativna udruženost sa \sum GV (t-2.567, p=0.012)
3. Negativna udruženost sa \sum embriona (t-1.885, p=0.062)
4. Negativna udruženost sa \sum embriona gr. 3 (t-2.015, p=0.046)

Univarijantnom analizom varijanse za skor stresa DASS-s korigovan godinama i etiologijom, dobijena je:

1. Negativna udruženost sa \sum GV (t-1.813, p=0.073)
2. Negativna udruženost sa \sum embriona (t-2.059, p=0.042)
3. Negativna udruženost sa \sum embriona gr. 3 (t-2.380, p=0.010)
4. Pozitivna udruženost sa \sum DG (t+1.777, p=0.078)

Obeležja	PCOS				Neobjašnjen infertilitet				Endometriosis				TFI			
	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
21	d	a	s	21	d	a	s	21	d	a	s	21	d	a	s	
SPL	x		x	x		x										
TAG	x		x	x		x										
∑PF	x		x	x		x										
TE	x		x	x		x										
E ₂ OMT	x	*	x	x		x										
E ₂ max	x		x	x		x										
∑oocita	x		x	x		x										
∑MII	x		x	x		x										
∑MI	x		x	x		x								*		
∑GV	x		x	x	**	x	**	*								
∑DG	x		x	x		x										*
∑MII+ivf 2pn	x		x	x		x										
∑2pn	x		x	x		x										
FR	x		x	x		x										
∑E	x		x	x		x			*	**		*				
Grade ¹	x		x	x		x										
Grade ²	x		x	x		x							*		*	**
Grade ³	x		x	x		x	*		**	**	*	**				
Grade ⁴	x		x	x		x										

Ilustracija 13 Korelacija obeležja ishoda VTO i psiholoških faktora distresa faze OPU, dobijenih korišćenjem skale DASS-21 i pripadajućih podskala: depresija (DASS-d), anksioznost (DASS-a), stress (DASS-s). Crvena polja pokazuju pozitivnu korelaciju, zelena polja negativnu korelaciju, siva polja graničnu korelaciju, znak x označava kompletno isključenu varijablu zbog nepostojanja korelacije u datom vremenu. Skraćenice su spomenute u tekstu.

Univarijantna analiza varijanse za ceo uzorak-ET

Univarijantnom analizom varijanse za skorove skale i podskala DASS-21 prilagođeno godinama i uzroku infertiliteta, dobijena je:

1. Pozitivna udruženost distresa DASS-21 sa endometriumom ($t+1.887$, $p=0.062$).
2. Pozitivna udruženost stresa DASS-s sa endometriumom ($t+2.099$, $p=0.038$).
3. Negativna udruženost distresa DASS-21 sa Σ embriona gradusa 3 ($t-3.628$, $p=0.000$)
4. Negativna udruženost depresije DASS-d sa Σ embriona gradusa 3 ($t-3.545$, $p=0.001$)
5. Negativna udruženost depresije DASS-d sa E_2 COH max ($t-1.921$, $p=0.057$)
6. Negativna udruženost depresije DASS-d sa E_2 COH trigger ($t-2.027$, $p=0.045$)
7. Negativna udruženost anksioznosti DASS-a sa Σ embriona gradusa 3 ($t-3.140$, $p=0.002$)
8. Negativna udruženost stresa DASS-s sa Σ embriona gradusa 3 ($t-3.071$, $p=0.003$)
9. Pozitivna udruženost distresa DASS-21 sa Σ embriona gradusa 4 ($t+3.807$, $p=0.000$)
10. Pozitivna udruženost depresije DASS-d sa Σ embriona gradusa 4 ($t+5.377$, $p=0.000$).
11. Pozitivna udruženost anksioznosti DASS-a sa Σ embriona gradusa 4 ($t+3.080$, $p=0.003$)
12. Pozitivna udruženost stresa DASS-s sa Σ embriona gradusa 4 ($t+2.554$, $p=0.012$)

Univarijantnom analizom varijanse za skor DASS-a prilagođeno godinama i uzroku infertiliteta, dobijena je negativna udruženost sa Σ GV ($t-2.079$, $p=0.040$), i sa Σ MI ($t-1.762$, $p=0.081$).

Univarijantnom analizom varijanse za skorove skale i podskala DASS-21 prilagođeno godinama, uzroku infertiliteta, i AMH u odnosu na Σ oocita dobijena je: Negativna udruženost sa DASS-21 ($t-2.676$, $p=0.009$), Negativna udruženost sa DASS-d ($t-2.307$, $p=0.023$), Negativna udruženost sa DASS-a ($t-2.915$, $p=0.004$), i Negativna udruženost sa DASS-s ($t-2.089$, $p=0.039$).

Obeležja	PCOS				Neobjašnjen infertilitet				Endometriosis				TFI			
	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
21	d	a	s	21	d	a	s	21	d	a	s	21	d	a	s	
SPL					x			x							x	x
TAG					x			x							x	x
∑PF					x			x							x	x
TE					x			x					+		x	x
E ₂ OMT					x			x							x	x
E ₂ max					x			x							x	x
∑oocita					x			x							x	x
∑MII					x			x							x	x
∑MI					x			x							x	x
∑GV					x			x							x	x
∑DG					x			x							x	x
∑MII+ivf 2pn					x			x							x	x
∑2pn					x			x							x	x
FR					x			x							x	x
∑E					x			x							x	x
Grade ¹					x			x							x	x
Grade ²					x			x							x	x
Grade ³					x			x							x	x
Grade ⁴					x			x							x	x

Ilustracija 14 Korelacija obeležja ishoda VTO i psiholoških faktora distresa faze ET, dobijenih korišćenjem skale DASS-21 i pripadajućih podskala: depresija (DASS-d), anksioznost (DASS-a), stress (DASS-s). Crvena polja pokazuju pozitivnu korelaciju, zelena polja negativnu korelaciju, siva polja graničnu korelaciju, znak x označava kompletno isključenu varijablu zbog nepostojanja korelacije u datom vremenu. Skraćenice su spomenute u tekstu.

Univarijantna analiza varijanse na celom uzorku-ST faza

Univarijantnom analizom varijanse za skor distresa DASS-21 korigovano godinama, etiologijom i biohemijskom trudnoćom dobijena je

1. Pozitivna udruženost sa \sum PF (t+2.488, p=0.015).
2. Negativna udruženost sa \sum GV (t-1.980, p=0.050)
3. Negativna udruženost sa \sum Embrioni gr.3 (t-1.703, p=0.092)
4. Negativna udruženost sa \sum ET (t-1.991 p=0.049)

Univarijantnom analizom varijanse za skor DASS-d korigovano godinama, etiologijom i biohemijskomtrudnoćom dobijena je

1. Negativna udruženost sa \sum ET (t-2.013, p=0.047)
2. Pozitivna udruženost sa \sum PF (+1.708, P=0.091).

Univarijantnom analizom varijanse za skor DASS-a korigovano godinama, etiologijom i biohemijskom trudnoćom dobijena je

1. Pozitivna udruženost sa Debljinom endometriuma (t+1.996, p=0.049).
2. Negativna udruženost sa \sum GV (t-1.960, p=0.053)
3. Negativna udruženost sa \sum Embriona (t-1.760, p=0.081).
4. Negativna udruženost sa \sum Embriona gr.3 (t-1.862, p=0.066)

Univarijantnom analizom varijanse za skor DASS-s korigovano godinama, etiologijom i biohemijskom trudnoćom dobijena je

1. Negativna udruženost sa \sum ET (t-1.759, p=0.082)
2. Negativna udruženost sa \sum GV (t-1.981, p=0.050)
3. Pozitivna udruženost sa \sum PF (t+2.605, p=0.011).

Obeležja	PCOS				Neobjašnjen infertilitet				Endometriosis				TFI			
	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	21	d	a	s	21	d	a	s	21	d	a	s	21	d	a	s
SPL		x			x	x	x	x	x		x	x				
TAG		x			x	x	x	x	x		x	x				
ΣPF	*	x	*	**	x	x	x	x	x		x	x				
TE		x			x	x	x	x	x		x	x				
E ₂ OMT		x			x	x	x	x	x		x	x				
E ₂ max		x			x	x	x	x	x		x	x				
γoocita		x			x	x	x	x	x	-	x	x				
ΣMII		x			x	x	x	x	x		x	x				
ΣMI		x			x	x	x	x	x		x	x				
ΣGV		x	*		x	x	x	x	x		x	x				
ΣDG		x			x	x	x	x	x	-	x	x				
ΣMII+ivf 2pn		x		*	x	x	x	x	x		x	x				
Σ2pn		x			x	x	x	x	x		x	x				
FR		x			x	x	x	x	x		x	x				
ΣE		x			x	x	x	x	x		x	x				
Grade ¹		x			x	x	x	x	x		x	x				
Grade ²		x			x	x	x	x	x		x	x			-	
Grade ³		x	-		x	x	x	x	x		x	x				
Grade ⁴		x			x	x	x	x	x		x	x				
ΣET		x			x	x	x	x	x		x	x	**	-	*	**
IR		x	*		x	x	x	x	x		x	x		-	*	**

Ilustracija 15. Korelacija obeležja ishoda VTO i psiholoških faktora distresa faze ST, dobijenih korišćenjem skale DASS-21 i pripadajućih podskala: depresija (DASS-d), anksioznost (DASS-a), stress (DASS-s). Crvena polja pokazuju pozitivnu korelaciju, zelena polja negativnu korelaciju, siva polja graničnu korelaciju, znak x označava kompletno isključenu varijablu zbog nepostojanja korelacije u datom vremenu. Skraćenice su spomenute u tekstu.

4.8. Binarna logistička regresija u analizi krajnjeg ishoda vantelesne oplodnje, biohemijske i kliničke trudnoće

Korišćenjem binarne logističke regresije dobijena je povezanost skorova PPIŽ instrumenata sa ostvarivanjem biohemijske i kliničke trudnoće.

A. Biohemijski testirana trudnoća:

U početnom merenju postoji povezanost skora agresivnosti BPRS-hs sa nastajanjem biohemijske trudnoće (OR 1.850, 95% CI 1.013-3.380, $p=0.045$) prilagođeno etiologiji, pušačkom statusu, BMI i AMH.

U intervalu od embriotransfera do dana testiranja na trudnoću dobijena je povezanost skora distresa DASS-21 i pripadajućih podskala sa nastajanjem biohemijske trudnoće prilagođeno etiologiji, pušačkom statusu i BMI. Za total distress DASS-21 dobijena je povezanost OR 0.921, 95% CI 0.867-0.979, $p=0.009$. Za skor depresije DASS-d dobijena je povezanost OR 0.760, 95% CI 0.604-0.956, $p=0.019$. Za skor anksioznosti DASS-a dobijena je povezanost OR 0.788, 95% CI 0.644-0.964, $p=0.020$. Za skor stresa DASS-s dobijena je povezanost OR 0.868, 95% CI 0.775-0.973, $p=0.015$.

B. Ultrazvučno verifikovana trudnoća

U početnom merenju dobijena je povezanost skora agresivnosti BPRS-hs sa nastajanjem kliničke trudnoće (OR 2.285, 95% CI 1.193-4.377, $p=0.013$) prilagođeno etiologiji, pušačkom statusu, BMI i AMH.

Dobijena je povezanost skora distresa DASS-21 i pripadajućih podskala merenih na dan testiranja biohemijske trudnoće sa nastajanjem kliničke trudnoće, prilagođeno etiologiji, pušačkom statusu i BMI. Za total distress DASS-21 dobijena je povezanost OR 0.920, 95% CI 0.865-0.979, $p=0.009$. Za skor depresije DASS-d dobijena je povezanost OR 0.717, 95% CI 0.561-0.917, $p=0.008$. Za skor anksioznosti DASS-a dobijena je povezanost OR 0.810, 95% CI 0.664-0.988, $p=0.038$. Za skor stresa DASS-s dobijena je povezanost OR 0.869, 95% CI 0.775-0.974, $p=0.016$.

4.9. Udruženost skorova “PPIŽ” instrumenta i BMI

Sagledavanjem odnosa između BMI i negativnih psiholoških stanja najveći broj statistički značajnih odnosa dobijen je kod žena sa neobjašnjenim infertiliteom (tabela 76). Skor anksioznosti skale HAMA-14 i podskale HAMA-6, distresa DASS-21, depresije DASS-d i uzbuđenosti BPRS-a, svi su pokazali u bazalnom merenju udruženost sa BMI u grupi sa neobjašnjenim infertilitetom.

U grupi žena sa endometriozom nije bilo statsitički značajnih povezanosti niti sa ispitivanim psihopatološkim stanjima niti sa obeležjima ishoda VTO procesa (tabela 77).

U grupi žena sa PCOS postojala je povezanost psihopatoloških faktora BPRS-19 (uzbuđenost i poremećaj mišljenja) sa BMI (tabela 75).

U grupi žena sa TFI dobijena je povezanost BMI i skora distresa DASS-21 i stresa DASS-s, kao i sa obeležjima VTO procesa (tabela 78).

Tabela 75 Odnos BMI i psiholoških faktora u PCOS žena i obeležja ishoda procedure VTO.

Nezavisna varijabla	Zavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
BMI	BPRS-td COH	+0.407	0.029*
BMI	BPRS-td OPU	+0.358	0.057
BMI	BPRS-ad COH	-0.335	0.076
BMI	BPRS-a Baseline	-0.334	0.077
BMI	BPRS-a ET	-0.493	0.007**
BMI	BPRS-a Serum test	-0.431	0.028*
BMI	∑Gonadotropini	+0.394	0.034*
BMI	∑oociti	+0.560	0.002**
BMI	∑MII	+0.474	0.009*
BMI	∑DG	+0.521	0.004**
BMI	∑Embriona	+0.314	0.097
BMI	∑Embrion gr 1	+0.343	0.069

Tabela 76 Odnos BMI i psiholoških faktora u žena sa neobjašnjenim infertilitetom i obeležja ishoda procedure VTO.

Nezavisna varijabla	Zavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
BMI	HAMA-14 baseline	+0.345	0.034*
BMI	HAMA-6 baseline	+0.334	0.040*
BMI	DASS-21 baseline	+0.343	0.032*
BMI	DASS-d baseline	+0.348	0.010*
BMI	BPRS-hs baseline	+0.386	0.017*
BMI	BPRS-19 baseline	+0.287	0.081
BMI	HAMA-14 COH	+0.346	0.033*
BMI	BPRS-19 COH	+0.277	0.093
BMI	BPRS-19 Serum test	+0.300	0.075
BMI	BPRS-a Serum test	+0.337	0.044*
BMI	\sum MII	-0.408	0.011*
BMI	Stopa fertilizacije	+0.360	0.028*

Tabela 77 Odnos BMI i psiholoških faktora u žena sa endometriozaom i obeležja ishoda procedure VTO.

Nezavisna varijabla	Zavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
BMI	BPRS td ET	+0.295	0.090
BMI	BPRS a COH	+0.324	0.054
BMI	BPRS hs baseline	-0.273	0.097
BMI	DASS s baseline	-0.282	0.086
BMI	\sum gonadotropina	+0.310	0.059
BMI	\sum oocyte	-0.048	0.781
BMI	\sum embriona	+0.088	0.609
BMI	\sum embriona gr 1	+0.078	0.655
BMI	\sum embriona gr 3	+0.011	0.952
BMI	\sum embriona gr 4	-0.240	0.172

Tabela 78 Odnos BMI i psiholoških faktora u TFI žena i obeležja ishoda procedure VTO.

Nezavisna varijabla	Zavisna varijabla	Spirmanov koeficijent	p
BMI	DASS-21 COH	+0.636	0.015*
BMI	DASS-21 OPU	+0.535	0.049*
BMI	DASS-s OPU	+0.655	0.011*
BMI	BPRS-wr Serum test	+0.495	0.071
BMI	BPRS-hs Serum test	+0.471	0.089
BMI	\sum Embriona	-0.575	0.031*

5. DISKUSIJA

Osnovni cilj ovog istraživanja bio je praćenje promena psiholoških problema infertilnih žena u toku procesa vantelesne oplodnje, korišćenjem tzv. "PPIŽ" instrumenta od tri psihijatrijske skale i to skale i podskale psihopatoloških faktora BPRS-19, skale i podskale distresa DASS-21, skale i podskale anksioznosti HAMA-14. Tretman vantelesne oplodnje se odvija u 5 veoma zahtevnih vremenskih faza, različitih kako u terapijskom pogledu tako i u operativnoj tehnici, što pruža različite izazove ne samo za ginekologa nego i za samog pacijenta.

Porast i somatske i psihološke reaktivnosti izražene skorovima skala i pripadajućih podskala BPRS-19, HAMA-14, i DASS-21 u studijskoj proceduri, govori da tretman VTO sa svojim stresorima podstiče stvaranje i ponavljanje brižnih misli i u saglasnosti su sa studijama koje su pokazale uvećanu srčanu stopu i mišićnu tenziju tokom nastale brige (¹⁷, ¹⁰⁸). Naši rezultati porasta skorova opšte psihopatologije i negativnih afektiviteta (depresija, anksioznost, stres) tokom ovog tretmana infertiliteta, kod svih grupa ispitanica ponaosob, pokazali su uvećanu fiziološku reaktivnost i time nam omogućili da zaključimo da briga ne prožima naše ispitanice kao što je to prisutno u generalizovanoj anksioznoj bolesti (GAD). Studije sa GAD pacijentima su pokazale oslabljenu fiziološku reaktivnost na izlaganje opasnosti (¹⁰⁹, ¹¹⁰) nasuprot studijskoj grupi žena u tezi, koja je pokazala od faze do faze unutar procedure vantelesnog oplodjenja značajne promene.

Briga u normalnih ispitanika oštećuje immune parametre samo tokom stresora što opravdava i naše sagledavanje mogućih interakcija između imunog i nervnog sistema unutar svake faze ponaosob (¹¹¹, ¹¹², ¹¹³, ¹¹⁴). Istraživanja Nitrić i sar. 2001, King i sar. 2010. i Sacks i sar. 2012. dovela su u vezu visoke nivoe NK ćelija u perifernoj krvi sa infertilitetom i sa neuspelim tretmanima vantelesnog oplodjenja (¹¹⁵, ¹¹⁶, ¹¹⁷). Glavni citokini koje proizvode NK ćelije su IFN- γ , TNF, GM-CSF, IL-10 i IL-13 (¹¹⁸) a za koje je dokazano da posreduju u kaskadi stresnog procesa (⁷). Zbog bliske veze između autonomnog i imunog sistema, nije iznenađujuće da je u brižnih osoba disregulisan i

autonomni i imuni sistem. Disregulacija odgovora NK ćelija na stresore posmatrana je u individua izloženih strahu od životinja zmiya i pauka (¹¹¹, ¹¹⁹, ¹²⁰). Dominantna autonomna regulacija somatskih i kognitivnih funkcija u žena koje se dugo suočavaju sa problemom infertiliteta objašnjava porast skorova negativnog afektiviteta u fazi sa najvećom neizvesnošću tj lutealnoj fazi hormonski podržanog ciklusa, prevazilazeći inhibitorno delovanje progesterona na oslobađanje NK ćelijskih $\kappa\beta$ -proinflamatornih citokina kao što su IL-6, LIF, IL-8 i TNF- α na imunološki posredovane psihološke reakcije (¹²¹). U prilog našem rezultatu dominantne autonomne regulacije u ST fazi govori studija izloženosti fobičnom strahu (¹²²) tokom koje su i bojažljivi i nebojažljivi pokazali značajan i podjednak porast srčane frekvence i sprovodljivost kože ali tokom koje ispitanici sa visokom brigom nisu imali značajno veći procenat NK ćelija u odnosu na manje bružne u momentu bazičnog ispitivanja tj bez stresora. Objašnjenje ovog izostanka treba tražiti u prošlosti sa češćim simpatičkim reaktivnostima na dnevne stresore što bi moglo desenzitirati adrenergičke receptore koji posreduju u stresom indukovanom uvećanju broja NK ćelija (¹²³). U novonastaloj situaciji kada NK ćelije slabije odgovaraju na akutne simpatičke impulse u žena sa istorijom visoke brige mogao bi izostati i inhibitorni uticaj progesterona. Ovakva analiza bi mogla odgovarati ženama koje se suočavaju sa jednim od najtežih i najbolnijih životnih iskustava tj. infertilitetom, i koje vremenom nakon učestalih brižnih reakcija na autne stresore i dalje pokazuju simpatičku reaktivnost ali postaju imunološki rezistentne na hormonske uticaje progesterone. Iz ovoga proističe da je za potpuno hormonsko delovanje progesterona neophodna intaktna osovina delovanja autonomnog nervnog sistema.

SKALA BPRS-19

Merenja u ST fazi su pokazala najviše BPRS-19 psihopatološke skorove a razlog za to je briga oko ishoda tj rezultata testa na trudnoću. Približavanje dana u kome se konačno saopštava ishod, nameće ponavljanje misli koje stvaraju percepciju opasnosti. Na taj način žene kreirajući brigu pobuđuju njihove interne stresore. Briga je stoga sposobna da kreira fiziološku reakciju koja predviđa aktuelnu opasnost. Iako anksioznost tipično prati brigu,

briga je definisana kao kognitivni fenomen okarakterisan negativnim mislima o brojnim različitim potencijalnim opasnostima, teško kontrolišući ove misli (¹²⁴).

Nosilac vremenske promene anksiozno-depresivnog skora (u daljem tekstu depresivnog faktora) BPRS-ad u VTO proceduri kod sve četiri grupe ispitanica je vreme serumskog testiranja trudnoće. Kod svih ispitivanih grupa osim kod žena sa endometriozom, postoji porast skora depresije BPRS-ad tokom VTO tretmana do ST faze. Kod PCOS žena dobijen je porast početnog skora sa 2.59 ± 1.57 na 3.27 ± 1.54 , idiopatskog sa 2.03 ± 1.92 na 2.42 ± 1.70 i tubarnog steriliteta sa 2.20 ± 1.42 na 3.50 ± 2.71 . Kod endometrioze imamo smanjenje skora BPRS-ad posmatrajući finalne u odnosu na početne vrednosti skora sa 3.00 ± 1.79 na 2.70 ± 1.51 . Značajan pad skora depresije zabeležen je u vreme kontrolisane ovarijalne hiperstimulacije (COH faza 2.42 ± 1.71) sa dodatnim smanjenjem u fazi finalne maturacije oocita tj preoperativno (OPU faza 2.00 ± 1.64).

Kod sagledavanja vremenskih promena psihopatološkog skora skale BPRS-19 i pripadajućih podskala tokom VTO tretmana, uočeno je poklapanje statistički značajnih promena u vremenu i kod endometrioze i kod neobjašnjelog infertiliteta i to za ukupan skor BPRS-19 skale, skor simptoma depresije podskale BPRS-ad, skor poremećaja mišljenja BPRS-td podskale i skor agresije podskale BPRS-hs. Kod obe etiologije postoji smanjenje skora BPRS agresivnosti i BPRS poremećaja mišljenja tokom COH-a sve do OPU-a, a nakon toga dolazi do razilaženja tj raste agresivnost i depresivnost u ET i ST fazi a pada stepen poremećaja mišljenja. Podudaranje vremenskih promena psihopatoloških faktora kod endometrioze i neobjašnjelog infertiliteta ide u prilog saznanjima da se model imunopsihološke komunikacije tj. moduliranje odnosa proinflamatornih i antiinflamatornih citokina tokom VTO tretmana kod ovih etiologija poklapa (^{46, 47, 48, 92, 125, 118}).

Univarijantnom analizom varijanse na celom uzorku, potvrđen je pozitivan odnos početnog skora poremećaja mišljenja BPRS-td sa sumom atreličnih jajnih ćelija i koji se održava do kraja COH faze. Ovo ukazuje da je kvalitet razmišljanja infertilnih žena pred započinjanje tretmana vantelesnog oplodjenja u odnosu sa kvalitetom odgovora jajnika na kontrolisanu

ovarijalnu stimulaciju, a od čega dalje zavisi krajnji ishod, oplodnja in vitro i implantacija in vivo.

Kod tubarnog infertiliteta nije uočena statistički značajna promena u vremenu za ukupan BPRS-19 skor ($p=0,080$) ali je uočena visoko statistički značajna promena za depresivni skor podskale BPRS-ad takođe u smislu smanjenja skora do dana injekcije za finalno sazrevanje jajne ćelije (OMT) kao i kod ostalih etiologija, a potom porasta vrednosti do ST faze ($p=0.004$). Kod PCOS žena pronađen je statistički značajno viši skor anksiozno-depresivnog faktora BPRS-ad u ST fazi u odnosu na merenje u OPU danu a što je podkrepljeno paralelnim rezultatima u disertaciji koja se tiču merenja simptoma anksioznog i depresivnog raspoloženja ponaosob, istoimenim podskalama DASS-21 skale, tj. skor anksioznost i skor depresija (¹²⁶, ¹²⁷, ¹²⁸, ¹²⁹, ¹³⁰).

Polazeći od dvosmerne interakcije između imunog i nervnog sistema, pozitivan ishod COH-a na opšte psihološko stanje žene sa endometriozom takođe smo objasnili studijom Marie P. 2012 (¹¹⁸). U tezi, samo je u žena sa endometriozom pokazan značajan psihološki efekat gonadotropinima na poboljšanje raspoloženja, izazvanim paralelnim porastom i proinflamatornih Th1 i inflamatornih Th2 citokina zaključno sa OPU fazom, u smislu smanjenja skora depresije. Ovo je verovatno posledica pomeranja dominantno visokih Th1 citokina (IFN- γ i IL-12) žena sa endometriozom, ka Th2 citokinima čiji je porast stimulisan gonadotropinima (¹¹⁸). Kod idiopatskog infertiliteta i pored smanjenja izostala je statistički značajna promena anksiozno-depresivnog skora BPRS-ad za vreme ovarijalne stimulacije verovatno zbog postojeće ravnoteže u odnosu Th1/Th2 citokina. Kod idiopatskog infertiliteta Th1 (IFN γ) i Th2 citokini (IL-12, IL-4, IL-5 i IL-13) postižu pik u vreme OPU, da bi se u vreme ET vratili na nivo kao u danu hCG injekcije (Marie P. 2012) (¹¹⁸). Amato i sar. 2003 pronašli su da se serumski nivoi TNF i IL-6 uvećavaju po završetku ovarijalne stimulacije gonadotropinima tokom VTO procedure (¹³¹).

Vremenska kriva pada skora depresije BPRS-ad od početnog testiranja do momenta embriotransfera u endometriozu je kao slika u refleksiji krive porasta nivoa Th-2 citokina

(IL-4, IL13) unutar vremenskog intervala kontrolisane ovarijane hiperstimulacije, preko perioperativne OPU faze i njihovog pada u vreme ET-a, i u skladu je sa smanjenjem skora depresije u vreme OPU, odnosno u skladu je sa povećanjem skora depresije u vreme embriotransfera (Marie P.2012) (¹¹⁸). Ova statistički značajna promena skora depresije u žena sa endometriozom je rezultat pozitivnih efekata gonadotropne stimulacije i pomeranja ravnoteže ka antiinflamatornim citokinima u endometriozu (¹³²).

Populacija leukocita i neutrofila dostiže najveće vrednosti u danu ET koocidirajući sa maksimalnim nivoima FSH i hCG i ovi nivoi ostaju uvećani unutar 16-18 dana nakon vađenja oocita (Marie P. 2012) (¹¹⁸). Orvieto i kolege 2004. pronašli su 30% uvećanja u C reaktivnom proteinu na dan OPU, sugerirajući da hCG stimuliše imuni sistem dajući inflamatorni odgovor (¹³³). Rezultati doktorske disertacije zajedno sa rezultatima prethodnih studija (³) pokazuju da je kontrolisana ovarijalna stimulacija u efektorskom pogledu, inflamatorno stanje, u kome sa svakim milimetrom rasta folikula rastu Th1 proinflamatorni citokini.

Inflamatornom okruženju folikula suprostavlja se endometrium tako što sa napredovanjem sekretorne faze povećava nivo antiinflamatornih Th2 citokina (¹³⁴), dok nasuprot njima i pored inhibitornog delovanja progesterona, sekrecija Th1 citokina se i dalje odvija ali u manjoj meri (^{121, 134}). Dakle za razliku od jednog proinflamatorno-imunog okruženja u folikulu, u endometriju prevladava antiinflamatorno okruženje. Analogno modelu u miša, kod ljudi, promene u sistemskoj sekreciji citokina predstavljaju promene u intrauterusnoj ekspresiji Th2 odn. Th1 citokina (¹³⁴). Nasuprot antiinflamatornom otklonu imunog odgovora kontrolisane ovarijalne stimulacije koji se suprostavlja proinflamatornom okruženju unutar folikula do vremena OPU, od embriotransfera tj. rane sekretorne faze pa sve do kasne sekretorne faze endometrijalnog ciklusa deluje prevashodno antiinflamatorni imuni sistem. U prilog ovom antiinflamatornom odgovoru ide i briga koja prateći VTO tretman duže traje, smanjuje i desenzitira NK ćelijsku sekreciju proinflamatornih citokina. Bez obzira što se inflamatornom okruženju u jajniku tokom sakupljanja jajnih ćelija operativnom tehnikom, otvara put za diseminaciju u cirkulaciju, ovo je samo akutan

interval serumske inflamacije u ranoj sekretornoj fazi VTO nasuprot chroničnoj inflamaciji u fazi lutealne podrške nakon embriotransfera koja je analizirana u studiji Marie P. S tim u vezi realno je očekivati bolje raspoloženje ispitanica. Međutim zbog ekscitacije autonomnog nervnog sistema svi psihopatološki skorovi doživljavaju porast u fazi nakon transfera.

U disertaciji, nakon ET-a i kod žena sa PCOS, neobjašnjenim infertilitetom, endometriozom i tubarnim infertilitetom, došlo je do porasta psihološkog opterećenja a što je rezultat prekinutog pozitivnog efekta gonadotropina na raspoloženje, tj dvojnog stimulativnog uticaja ovarijalne stimulacije i na Th-1 i na Th-2 citokine (⁶², ⁶³). Ovo se dodatno objašnjava i rezultatima studije u kojima primena hCG-a nakon ovarijalne stimulacije dodatno moduliše imuni odgovor u korist antiinflamatornih Th-2 citokina (¹³⁵, ¹³⁶) a što indirektno pozitivno deluje tj dodatno smanjuje depresiju u fazi OPU. Veoma brzo nakon operacije (OPU) s obzirom da je prestalo delovanje gonadotropina, prestaju i njihovi pozitivni efekti na raspoloženje ispitanica te dolazi do naglog porasta simptoma prethodnom terapijom suprimiranih simptoma negativnih afektiviteta.

Rezultati u disertaciji prikazujući odvojeno psihopatološke faktore operacionalizuju značajan pad u skor u BPRS-19, depresiji BPRS-ad, skor u poremećaja mišljenja BPRS-td i skor u agresivnosti BPRS-hs u žena koje su ostvarile trudnoću od vremena OPU do ST faze. Sa druge strane operacionalizovan je značajan porast depresije BPRS-ad i agresivnosti BPRS-hs zabeležen u netrudnih žena unutar istog vremenskog intervala ($p=0.028$). Ovim se naši stavovi poklapaju sa rezultatima studije Csemiczky G. 2000 (⁹⁰) u kojoj je pokazano da su infertilne žene imale značajno veći skor agresije tj sumnjičavosti i neprijateljskog raspoloženja i depresivnih simptoma pre svega krivice, u odnosu na fertilnu kontrolu. Podršku diskusiji daju radovi koji kažu da su u depresivnih pacijenata nivoi proinflamatornih i antiinflamatornih citokina alterisani (¹³⁷, ¹³⁸, ¹³⁹, ¹⁴⁰, ¹⁴¹). Drugi indirektni dokaz koji sugerise ulogu citokina u depresiji jeste takvo posmatranje stresa, koji je glavni rizični faktor za depresivno raspoloženje, i koji menja ne samo imuni sistem već i nivo nekoliko citokina (³⁸, ⁹³, ⁹⁴, ⁹⁵, ⁹⁷, ⁹⁸).

Takođe u studijskom istraživanju i sama mogućnost da se u ST fazi ostvari trudnoća, i samim tim da se održi porast Th-2 citokina (IL-4, IL-5 i IL-13) (⁷⁴, ⁷⁵, ⁷⁶, ⁷⁷) dodatno definiše značaj održanja antiinflamatornog okruženja u samom endometriumu lutealne faze VTO-tretmana. Trudne žene imale su niže skorove u svim ispitivanim vremenima u odnosu na žene koje nisu ostvarile trudnoću. Porast skorova PPIŽ instrumenta imale su i trudne i žene bez biohemijske trudnoće u ST fazi, ali je taj porast bio značajno veći u netrudnih žena. Porast skora depresije u infertilnih žena koje su ostvarile trudnoću, nasuprot očekivanom imunološko-psihološkom efektu supstitucije progesteronom govori o tome da je kaskada stresnog procesa i promena raspoloženja tokom VTO procedure u ST fazi pod kontrolom centralnih tj autonomnih i perifernih tj uterusnih faktora. Pored napred iznetih analiza ovaj rezultat istraživanja je potkrepljen i nalazom u uzorku decidue Krasnowa JS, i sar. 1996. u kome je pored veće ekspresije antiinflamatornih IL-4, IL-5, i IL-10 dokazan i porast proinflamatornog IL-6, u trudnih žena, što zapravo i doprinosi malom porastu negativnih afektiviteta, i u žena sa pozitivnim testom trudnoće.

Saznanja da je detekcija interleukina IL-1 β u danu hCG injekcije i OPU povezana sa trudnoćom su u saglasnosti sa rezultatom disertacije o ostvarivanju trudnoće u žena koje su imale značajan skor agresivnosti BPRS-hs u bazalnom ispitivanju (¹⁴², ¹⁴³). Studija Dimitrova i sar, 2015 na pacijentima sa šizofrenijom pokazala je značajnu korelaciju između IL-4 kao i IL-1 β sa skorom agresivnosti obrađeno Hochbergovom metodom. Ista studija takođe je pokazala značajnu korelaciju između proinflamatornih citokina IL-1 β , IL-2, IL-6 i antiinflamatornog IL-4, sa skorom uzbuđenosti na istim pacijentima (¹⁴⁴). U delimičnoj saglasnosti sa ovom studijom su i unutar disertacije prikazani rezultati merenja razlike u skor u uzbuđenosti između trudnih i netrudnih žena u danu OMT tj COH fazi koji su pokazali manji skor uzbuđenja u trudnih žena u odnosu na ne trudne žene $0,50\pm 0,78$, i $0,76\pm 0,82$, $p=0.051$.

Detektabilnost IL-1 β u serumu u vreme kontrolisane ovarijalne hiperstimulacije VTO tretmana povezan je sa većom stopom implantacije a što je pokazano u studiji Karagouni EE. i sar 1998 (¹⁴²) u kojoj je približno 50% žena podvrgnutih VTO ciklusu imalo

detektovane serumske nivoe IL-1 β . Nasuprot ovom saopštenju u studiji Bonetti i sar. 2010. u veoma malom broju infertilnih žena (oko 8,3%) detektovan je IL-1 β (¹⁴³). Različito između ovih saopštenja kao i skorovanja uzbuđenja u doktorskoj tezi, govori o tome da je za predikciju trudnoće osim dobro osetljivih laboratorijskih testova za merenje IL-1 β u serumu, potrebno i kombinovano testiranje ostalih citokina IL2, IL6 i IL4.

U rezultatima disertacije, u grupi žena sa TFI značajno manji procenat trudnih žena (20,0%) podkrepljen je rezultatom studije Sarapik Ailli 2012. u kojoj su dobijene niže vrednosti IL-1 β u folikularnoj tečnosti što ukazuje na mogućnost oštećenja folikulogeneze što doprinosi infertilitetu kod ovih žena. Ovim poređenjem još jednom smo ukazali na značaj određivanja psihopatoloških skorova (agresivnost i uzbuđenje) za čiju manifestaciju su odgovorni nivoi IL-1 β (³).

Skor motorne usporenosti tj povučenosti u rezultatima disertacije nije pokazao značajne promene u vremenu u svih ispitivanih grupa i pored grafički prikazanih velikih otklona. Motorna usporenost u endometriozii i neobjašnjenom infertilitetu je pokazala istu krivu promene u vremenu koja se ogleda padom skora unutar faze kontrolisane ovarijalne hiperstimulacije do dana trigera finalne maturacije oocita i zatim porastom do dana serumskog testa na trudnoću. Odsustvo statističke značajnosti u vremenskim promenama u žena sa neobjašnjenim infertilitetom i pored velikih otklona intenziteta skora povučenosti u fazi COH i nakon toga, opravdava sposobnost žena u neobjašnjenom infertilitetu da jednom postignut nivo IFN γ u fazi stimulacije, održava i nakon toga tj u fazi OPU i fazi ET (Marie P. 2012) (¹¹⁸). Ovi rezultati su u saglasnosti sa studijom o primeni interferona alfa (IFN- α) i izazvanim efektima psihomotorne retardacije u kojoj je ista prikazana kao stanje sa većom inflamacijom koje ima evidentnu ulogu u razvoju jatrogene depresije (¹⁴⁵). Primena interferona gama (IFN- γ) takođe rezultuje efektima na ponašanje rezultirajući efektima anksioznosti i psihomotornom retardacijom (¹⁴⁶).

SKALA HAMA-14

Rezultati merenja HAMA-14 anksioznosti u finalnoj lutealnoj fazi (ST), pokazuju vrednosti koje su približne vrednostima HAM-14 skora u grupi žena koje su bile podvrgnute perioperativnom stresu unutar operativnog tretmana infertiliteta (Garalejić i sar. 2010) tako da ženama sa endometriozom skor pred finalno saopštenje u ST fazi od 7.70 ± 4.14 odgovara preoperativni skor 9.54 ± 7.34 , a ženama sa neobjašnjenim infertilitetom ST skor 7.14 ± 4.67 odgovara preoperativni skor 6.69 ± 5.51 . Ovo govori o tome da je finalna lutealna faza (ST) po svom intenzitetu slična perioperativnom psihološkom opterećenju. Ovo takođe ističe zaključak da je mentalna briga u lutealnoj fazi VTO tretmana snažan stimulator stresnog procesa nalik brizi u perioperativnom periodu.

Prateći somatske simptome HAMA-14 skale u ispitivanim vremenima ponaosob uočili smo da je kod svih etiologija vremenom došlo do sve veće zastupljenosti somatskih simptoma (KVS, respiratornih, gastrointestinalnih, somatosenzornih i genitourinarnih simptoma). Porast skora KVS simptoma u PCOS ide u prilog pojačanoj ekscitiranosti autonomnog nervnog sistema u ovih pacijentkinja a što je u skladu sa objavljenim studijama (¹²⁷, ¹²⁸, ¹²⁹, ¹²⁶). Potkrepljeno saopštenjima drugih studija, porast skora respiratorne simptomatologije ide u prilog pojačanoj simpatičkoj ekscitiranosti (¹²⁶, ¹³⁰).

Naši rezultati HAMA-14 se približavaju rezultatima u studiji Greiner M, i sar. 2005.gde je Goldbergovim upitnikom Generalnog zdravlja (GHO-30) pokazana značano veća anksioznost u pacijentkinja sa PCOS (10.4 ± 5.1 vs 4.8 ± 5.3 , $p < 0.01$) u odnosu na kontrolnu grupu žena (⁸⁰) kao i rezultati studije case-control (⁸⁹). Kontrola našim ženama u PCOS grupi bilo je početno merenje anksioznosti. Sa početnim merenjem anksioznosti 4.59 ± 3.65 , u ST fazi je došlo do porasta na 8.73 ± 3.62 . Ovo govori u prilog konstataciji da je tretman VTO okidač za anksioznost u već inače bazično ekscitiranoj grupi žena sa PCOS.

Naknadnim poređenjem merenja u vremenu kod PCOS ispitanica nismo dobili statistički značajnu razliku u skor HAMA-6 ajtema anksioznosti, dok smo sa skalom HAMA-14 ajtema dobili značajnost. Ovo govori o pročišćenosti skale HAMA-6 ajtema od simptoma

depresivnosti i povezanosti istih sa različitim provokativnim stresorima tipa uvećanih jajnika, hiperproteinske ishrane, hidracije i posledično o njenoj preciznosti u stepenovanju simpatičke ekscitiranosti. Skor anksioznosti HAMA-6 pokazuje sličnu krivu promene u vremenu VTO tretmana kod PCOS, neobjašnjenog i tubarnog infertiliteta, ali je statistički potvrđen značajan porast skora samo kod neobjašnjenog i tubarnog infertiliteta. Kod endometriozе došlo je do smanjenja HAMA-6 anksioznosti u intervalu po završetku COH do izvođenja embriotransfera. Aktuelno istraživanje je s obzirom na zabeležene statistički značajne promene anksioznosti kod infertilnih žena podvrgnutih VTO tretmanu u saglasnosti sa istraživanjima koja su pokazala zadovoljavajuću osetljivost skale HAMA-14 na promene anksioznosti pacijenata koji su bili na anksiolitičkoj terapiji (¹⁴⁷). Naša studija je pokazala zadovoljavajuću osetljivost HAMA-6 ali i veoma statistički značajnu osetljivost HAMA-14 u praćenju anksioznosti infertilnih žena u VTO proceduri. Sagledavanjem promena i HAMA-14 i HAMA-6 skale tokom VTO procedure omogućilo nam je da sagledamo kompleksnost VTO postupka po raznorodnim višestrukim ili jednokratnim okidačima stresogena čiji su odnosi bitni za ishod VTO u svih ispitivanih grupa.

HAMA-14 skala nije uspela da diskriminiše različitost anksioznosti između trudnih i netrudnih žena jer je i kod jednih i kod drugih došlo do veoma značajnog porasta anksioznosti ($p=0.000$). HAMA-6 je uspela da diskriminiše različitosti u anksioznosti jer pokazuje da je kod netrudnih žena došlo do veoma značajnog porasta anksioznosti ($p=0.000$), dok taj porast kod trudnih žena iako primetan, nije bio statistički značajan ($p=0.069$).

Rezultat doktorske teze da HAMA-14 anksioznost ne utiče negativno na biohemijску trudnoću, nije u saglasnosti sa paralelno dobijenim rezultatima merenja skora anksioznosti podskalom DASS-21 ajtema u istoj studiji, kao i sa zaključkom autora studije Csemiczky G. 2000 i Matthiesen SM. i sar. 2011(^{90, 148}) da pored depresije i anksioznost može negativno da utiče na kliničku stopu trudnoće. Razlike u našim stavovima su posledica korišćenja različitih instrumenata i različite tehnike merenja. Za razliku od upitnika koji su ispunjavale infertilne žene za procenu skora anksioznosti DASS-21 skalom, pri merenju

anksioznosti HAMA-14 skalom korišćena je tehnika intervjua. Još jedan razlog rezultatu HAMA-14 merenja jeste to što u osnovi anksioznosti kod naših žena stoji briga vezana za ishod VTO tretmana a briga je definisana kao kognitivni fenomen okarakterisan negativnim mislima o brojnim različitim potencijalnim opasnostima, teško kontrolišući ove misli. Briga oko broja periovulatornih folikula, briga oko broja jajnih ćelija, briga oko debljine endometrijuma, briga oko transfera i završno briga o konačnom ishodu su zaokupljali naše ispitanice u zavisnosti od faze VTO ciklusa. Takođe VTO je vremenski zahtevna procedure sa trajanjem u proseku od 53 do 60 dana, te zbog dužine tretmana poprima obeležja hroničnog stresa. Niz somatskih tegoba koje su sastavni deo HAMA-14 skale su nespecifični za trudnoću a specifični za infertilne žene izložene VTO tretmanu.

Pribegavanjem podskali HAMA-6 ajtema anksioznosti, rezultati merenja razlika skora anksioznosti između uspelog i neuspelog VTO tretmana su približeni rezultatima gore navedenih studija (⁹⁰, ¹⁴⁸).

SKALA DASS-21

Raslojavanjem DASS skale na tri dovoljno specifična faktora depresiju, anksioznost i stres mogli smo tehnički da kontrolišemo njihovu interakciju sa obeležjima ishoda VTO postupka. Osim toga, izračunati su prosečni skorovi i ispitane grupne razlike na subskalama DASS-21.

Rezultati deskriptivne statistike su pokazali da žene sa endometriozom iz našeg uzorka imaju više skorove na sve tri subskale DASS-21 na početku VTO, dok najviše skorove na sve tri subskale u lutealnoj fazi serumskog testiranja trudnoće na β -hCG (ST) imaju TFI žene, u odnosu na skorove dobijene u istom vremenskom intervalu kod PCOS i UI.

Statistički značajne razlike između grupa dobijene su u fazi OPU na subskali anksioznosti i u fazi ST na subskali depresije. U fazi OPU grupa sa endometriozom je pokazala najviši skor anksioznosti (1.89 ± 1.90) a najniži TFI (0.71 ± 1.44). U fazi ST najviši skor depresije imale su TFI žene (2.71 ± 2.73) a najniži UI žene (1.22 ± 2.63).

Naročito visoki skorovi su dobijeni na početku VTO na subskali stresa kod endometriozе (5.08±3.32) i takođe u ST fazi za TFI žene (4.79±4.69). Moguće objašnjenje ovog rezultata visokih skorova podskale stresa je to što su ispitanice popunjavale upitnike odmah po neizvesnosti da li će započeti tretman, neposredno pred operaciju (aspiracija folikula), odnosno neposredno pred intervenciju (embriotrasfer) i pred saopštenje finalnog ishoda, kada su bile izložene neizvesnosti (⁹⁹).

Očekivan je rezultat da su ispitanice sa TFI imale najviše skorove sva tri negativna afektiviteta u fazi ST. Razlog je nastao zbog visokog procenta negativnog ishoda u ovoj podgrupi (bez trudnoće 73.3%). Ovaj rezultat je u skladu sa nalazima prethodnih studija koje su pokazale da se sa padom progesterona na kraju menstrualnog ciklusa oslobađaju inhibitornog uticaja proinflatorni Th-1 citokini prateći lizu vezivnog tkiva i krvavljenje (^{62, 63}) a što bi moglo dovesti do porasta simptoma sva tri negativna afektiviteta.

U ovom psihološkom istraživanju se jasno izdvojio faktor stresa, za razliku od prethodnih studija na infertilnim ženama koje su izdvajale samo dva emocionalna stanja a to su depresija i anksioznost (^{89, 105}) a stres određivan endokrinološkim metodama (^{92, 90}).

Tokom VTO procedure postoji promena u nivou sva tri negativna afektiviteta (depresije, anksioznosti i stresa) u PCOS i TFI žena. Kod žena sa endometriozom imamo promenu nivoa dva afektiviteta, depresije i stresa. Kod žena sa neobjašnjenim infertilitetom imamo promenu u skor u anksioznosti i stresa. Ove promene sugerišu da se u osnovi depresivnosti, anksioznosti i stresa nalaze specifični nadređeni faktori negativnog afektiviteta vezani za uzroke infertiliteta ispitivanih u našem uzorku. Uključivanje pojedinih afektiviteta i isključivanje starih u pojedinim fazama VTO procedure je nadređeno etiologijom. Promena depresivnog DASS-d raspoloženja u toku VTO procedure je isključena kod neobjašnjenog infertiliteta, a što je u skladu sa paralelnim porastom koncentracije i Th-1 i Th-2 citokina tokom ovarijalne stimulacije, i održavanje njihove koncentracije tokom OPU i ET faze, rezultatima studije Marie P. 2012 (¹¹⁸). Promena anksioznosti tokom VTO procedure nije potvrđena kod žena sa endometriozom, a postoji i kod PCOS, TFI i neobjašnjenog

infertiliteta. S obzirom na studije da su GAD (gnerealizovana anksiozna bolest) pacijenti imali oslabljenu fiziološku reaktivnost na izlaganje opasnosti (¹⁰⁹, ¹¹⁰, ¹⁴⁹) odsustvo promene anksioznosti i uvek visoke vrednosti ovog afektiviteta tokom ciklusa VTO kod naših ispitanica sa endometriozom, daje nam naznaku o postojanju GAD kod istih. Na dan OMT injekcije (završne injekcije sazrevanja oocita) najveću stopu anksioznosti DASS-a su pokazale pacijentkinje sa endometriozom (1.89 ± 1.90), potom žene sa PCOS 1.69 ± 1.69) a najnižu žene sa TFI (0.71 ± 1.44). Promena nivoa stresa je dokazana u svih etiologija. Ovi nalazi pokazuju da skala DASS-21 može u potpunosti da diskriminiše anksioznost, depresivnost i stres u svim fazama VTO.

Na celom uzorku žena nezavisno od etiologije, ispitivanja su pokazala porast sva tri negativna afektiviteta od ET-a do pozitivnog serumskog testa na trudnoću. Postoji značajan porast DASS-stresa sa 2.27 ± 2.85 na 2.87 ± 3.12 , blagi porast anksioznosti sa 1.21 ± 1.75 na 1.38 ± 1.73 i depresije sa 0.73 ± 1.64 na 0.98 ± 1.87 u poslednjoj ST fazi. Ovi rezultati svakako govore o izvesnom stepenu stresa, anksioznosti i depresije (povećava IL-1B, smanjuje IFN γ) koji deluju pozitivno na implantaciju.

Kod žena koje nisu ostale trudne porast sva tri negativna afektiviteta u istom intervalu je značajno veći nego u trudnih žena: skor depresije raste sa 1.16 ± 1.72 na 2.17 ± 2.57 , skor anksioznosti raste sa 1.60 ± 2.32 na 2.44 ± 2.64 i skor stresa sa 3.42 ± 3.59 na 4.81 ± 4.49 . Doživljeni stres u akutnoj fazi pored stimulacije simpatičkog nervnog sistema sa jedne strane, inhibicije parasimpatičkog sistema sa druge strane, stimuliše oslobađanje IL-1 β i njegovim posredstvom aktivira hipotalamo-hipofizno-adrenalnu osovinu (⁷). Studije sprovedene u vreme hCG administracije tj.OMT (¹⁴²) i uzimanja jajnih ćelija tj. OPU faze (¹⁴³), su pokazale povezanost detektabilnosti IL-1 β sa većom stopom implantacije. Stres je očigledno pod kontrolom vrlo raznorodnih procesa etiološki izdiferenciranih i to: procesa atrezije sa jedne strane (pozitivna korelacija sa atretičnim folikulima u TFI žena), razvojnih procesa nezrelih jajnih ćelija (negativna korelacija u UI i TFI žena), vitalnih procesa stvaranja embriona (negativna korelacija u endometriozu) i razvojnih procesa rangiranja embriona (pozitivna korelacija sa embrionima gradusa 2 u UI).

Upoređivanjem početnog nivoa sva tri negativna afektiviteta sa finalnim merenjem, naši rezultati su pokazali razlike, tj u trudnih žena je njihov nivo na kraju bio niži, bez obzira na porast u poslednjoj ST fazi, dok je kod žena bez trudnoće taj nivo bio značajno veći. Celokupan DASS distres u trudnih žena je bio u bazalnom merenju 7.13 ± 6.14 , a na kraju 5.13 ± 6.16 , dok je u netrudnih žena u bazalnom merenju bio 6.20 ± 4.51 a na kraju 9.43 ± 8.77 .

Polazeći od dvosmernog uticaja imunog sistema i psihologije, da bismo objasnili pozitivan ishod COH-a na stres DASS-s u svih etiologija, i na simptome depresije DASS-d u endometriozii, zašli smo u suštinu studije Marie P.2012. sprovedene kod 25 žena sa neobjašnjenim infertilitetom podvrgnutih kontrolisanoj ovarijalnoj stimulaciji tokom VTO tretmana. Sa maksimalnim nivoima primljenih gonadotropina koincidira pik nivoa Th-1 citotoksičnih (IFN- γ , IL-12) i Th-2 antiinflamatornih citokina (IL-5, IL-4, i IL-13), sugerišući da COH generalno ima stimulatorni efekat na imuni sistem (¹¹⁸). Ovaj stimulatívni imuni efekat primljenih gonadotropina se održava sve do ET-a. U vreme OPU postignuti nivo IFN- γ se održavaju, dok je nivo preostalih citokina u porastu. U vreme embriotrasfera (ET) koncentracije ispitivanih citokina osim IL-4, imaju tendenciju pada te se približavaju nivoima na dan OMT. Interesantno je zapažanje autora da akutni stres increased IL-1 β , IL-6, and IL-10 and decreased IFN- γ sintezu (¹⁵⁰). Shodno navedenom. za održavanje nivoa IFN- γ u vremenu OPU tj za prestanak njegovog rasta odgovoran je akutni stres nastao strahom od neposrednog operativnog tretmana u anesteziji (^{150, 118})

Rezultat doktorske teze je potvrdio pozitivne efekte ovarijalne stimulacije na smanjenje stresa verovatno indukovanjem produkcije IFN- γ u svih ispitivanih grupa. Savremena istraživanja o oslobađanju IL-10 iz makrofaga u indukovanoj hipoksiji i njegova uloga u indukovanju neovaskularizacije, od značaja je koliko u biti sme ovarijalna stimulacija da promeni tj smanji nivo stresa kako ne bi došlo do zaustavljanja angiogeneze (¹⁵¹). S obzirom da se u aktuelnoj studiji pokazalo da nivo stresa pada tokom COH-a i da se tendencija pada održava do vremena ET u svim etiološkim grupama, ovakav rezultat daje smernice ka favorizovanju pozitivnih efekata visoko prečišćenih gonadotropina i balansirati

ih sa primenom rekombinantnih gonadotropina tokom VTO. In vitro modulišućim efektima rekombinantnih prema visoko prečišćenim urinarnim folikul-stimulišućim hormonom (FSH), luteinizirajućim hormonom (LH), i humanim horionskim gonadotropinom (hCG), bavila se studija Carbone te al. 2010 (¹⁵²). Kombinovana primena rekombinantnog FSH i hCG snažno redukuje Th-1 citotoksičnost smanjujući IFN- γ sekreciju a uvećava produkciju antiinflamatornog Th-2 citokina IL-10. Imunomodulišuću aktivnost nisu imali visoko prečišćeni urinarni FSH niti humani menopauzalni gonadotropin (HMG) sami ili u kombinaciji sa rekombinantnim hCG. S obzirom na visok procenat kliničkih trudnoća u našoj studiji mi smo opravdali primenu i jednih i drugih preparata u kombinaciji. Rezultati o porastu sva tri stepena afektiviteta od izvedenog embriotransfera do ST faze konačnog pozitivnog ishoda govore da je izvestan stepen inflamacije i posledično neovaskularizacije neophodan za uspešan tok VTO procedure. Carbone i sar, 2010 takodje su pokazali da je progesteron odgovoran za umanjenje Th-1 citotoksičnosti unutar endometriuma zbog favorisanja uvećane produkcije Th-2 citokina (IL-4, IL-5) i posledično za opstanak fetalnog alografta i održavanje uspešne trudnoće (¹³⁶). Značaj efekata stresa u ostvarivanju trudnoće dobijen u doktorskoj tezi potvrdile su i studije sprovedene u vreme hCG administracije Karagouni EE. i sar. 1998 (¹⁴²) i uzimanja jajnih ćelija (¹⁴³), su pokazale povezanost detektabilnosti IL-1 β u žena sa većom stopom implantacije.

S obzirom na dobijene rezultate, korišćenje rekombinantnih FSH preparata u asistiranim reproduktivnim tehnikama treba da bude individualizirano i prilagođeno stepenu afektiviteta, te ukoliko u samom početku imamo visok nivo stresa kao u Endometriozu onda treba smanjiti njihovo korišćenje jer ćemo time favorisati prirodni odnos Th1/Th2 citokina, fiziološki imuni odgovor, potreban stepen inflamacije, fiziološku neoangiogenezu i dobijanje embriona koji će dovesti do implantacije i progresije trudnoće. Ovo može biti relevantno za žene koje u prethodnim VTO procedurama nisu ostale trudne.

Registrovan pad DASS stresa u fazi ET-a kod ispitivanih etiologija objašnjava inhibitorno delovanje ordiniranog progesterona na proinflamatorne citokine TNF, IL1b, IL6 (⁶², ⁶³). Vraćajući se na prethodna saznanja da ovi citokini doprinose lošem raspoloženju jasno je

da ćemo stres od OPU do ET faze držati pod kontrolom jer smo poboljšali percepciju. Nasuprot ovom očekivanju skor depresije u nastavku lutelane faze nakon embriotransfera do određivanja bete, raste u svim etiološkim grupama bez obzira na pomenuta saznanja da su citokini depresije pod uticajem progesterona inhibirani. Rezultati netrudnih žena na celom uzorku ispitanica ukazuju na to da u ST fazi depresivno raspoloženje značajno raste iz razloga što sa padom progesterona u žena koje nisu trudne dolazi do oslobađanja inhibitornog uticaja progesterona nad Th-1 citokinima. Za razliku od njih u trudnih žena s obzirom na novonastalu sintezu progesterona majke taj inhibicioni uticaj nad Th-1 citokinima se pojačava, te nivo sva tri negativna afektiviteta biva i pored porasta u finalnoj fazi manji u odnosu na bazalni, ali blago u porastu u odnosu na prethodni nivo skora postignut unutar ET faze.

Skoriranje psiholoških faktora primenom DASS-21 instrumentarijuma eliminiše slabosti tehnika korišćenih za detekciju serumskih markera sa efektima stresa. Karagouni i ostali 1998 (¹⁴²) pronašli su da je približno 50% žena podvrgnutih VTO ciklusu imalo detektovane serumske nivoe IL-1 β , dok je u u studiji Bonetti i sar. 2010 u veoma malom broju infertilnih žena oko 8,3 % detektovano IL-1 β (¹⁴³). Opravdanje za različite rezultate u odvojenim studijama treba tražiti ne samo u osetljivosti tehnologije za detekciju nego i u zavisnosti od vrste gonadotropina koji se koristi tokom VTO i stadijuma stresnog processa a prema kojima se menja i nivo IL-1 β .

Ovo istraživanje, registrovalo je i odolevanje PCOS žena pozitivnom uticaju COH-a na raspoloženje. Prvi korak otpora prema pozitivnom uticaju COH-a na raspoloženje (depresiju i anksioznost) jeste povećana gustina nervnih vlakana unutar jajnika u žena sa policističnim jajnicima (¹⁵³). U situaciji svakodnevnog okidanja akutnih psiholoških stresora, dodatnom aktivacijom i inače prekomerno ekscitiranog simpatičkog nervnog sistema a preko uvećanog nivoa LH dolazi do pojačane sinteze androgena i posledično do povećanog broja cisti u policističnom jajniku (^{154, 155}). Sekundarni razlog za porast skora depresije i anksioznosti u COH-u je uvećana zapremina jajnika nastala produkcijom velikog broja cisti, koja dovodi do telesnih tegoba (GIT, Genitourinarni, KVS, respiratorni i

somatosenzorni simptomi), a koji dalje mogu indukovati pored depresije i druge statistički značajne psihosomatske promene sadržane u skali HAMA-14 ajtema (nesanicu, napetost, anksioznost, strah i neurovegetativne senzacije).

PCOS žene imaju porast skora anksioznosti DASS-a u vreme COH-a dok sve ostale etiologije pokazuju pad, a što je u saglasnosti sa izrazitom osetljivošću žena sa policističnim jajnicima na gonadotropnu i simpatičku stimulaciju (¹⁵⁴, ¹⁵⁵). Povećano stvaranje estradiola tokom COH-a je u pozitivnoj sprezi sa simpatičkim nervnim sistemom, lokalno na nivou jajnika povećavajući gustinu adrenergičkih nervnih vlakana (⁸⁶, ¹⁵⁶), i povratnim delovanjem na nivou CNS-a regulišući generalizovani simpatički tonus (¹⁵⁷, ¹⁵⁸, ¹⁵⁹, ¹⁶⁰, ¹⁶¹, ¹⁶²).

POVEZANOST SKOROVA “PPIŽ” INSTRUMENTA SA OVARIJALNIM I UTERUSNIM FAKTORIMA

Osnovni cilj našeg istraživanja je bio da proverimo uticaj psihopatoloških faktora i distresa u bazalnom merenju na obeležja VTO ishoda. Po ovom pitanju diskusija je podeljena u dva segmenta, odnose između skorova skala obuhvaćenih u “PPIŽ” instrumentu prema stimulisanoj jajniku sa jedne strane, odnosno, stimulisanoj endometriumu sa druge strane.

STIMULISAN JAJNIK I SKORVI “PPIŽ” INSTRUMENTA

U početnom psihološkom skoriranju, na celom uzorku ispitanica, primenom ANCOVE dobijena je negativna povezanost većine početnih skorova “PPIŽ” instrumenta sa dozom primljenih gonadotropina, nivoom maksimalnog estradiola (E_2 max COH), debljinom endometriuma, sumom embriona gradusa 2 i sumom embriona gr. 3.

Odsustvo uticaja bazalnog stresa na ishod VTO govori o tome da je sama primena gonadotropina anulirala uticaj bazalnog stresa, te da je njegovo skoriranje od važnosti tek u finalnoj ST fazi (¹¹⁸).

Primenom ANCOVE dobili smo pozitivnu povezanost početnih skorova "PPIŽ" instrumenta sa sumom atreličnih jajnih ćelija, sumom embriona gradusa 1 i sumom embriona gradusa 4. Ovim smo upućeni na prethodna saznanja o inflamatornom okruženju oocita proporcionalnom porastu diametra folikula (^{3, 50}), što je za oplodnju i nastanak embriona bez obzira na njihov gradus fiziološko okruženje. Naš rezultat govori posredno o tome da je za razvoj embriona gradusa 1 potreban dovoljno visok stepen inflamacije kao i za embrion četvrtog gradusa. Ova povezanost je tkđ. podkrepljena studijom u kojoj već tri dana odložena finalna maturacija folikula pomera odnos estradiol-progesteron prema sintezi progesterona i proizvodi ranu atreziju (¹⁶³). Ovaj rezultat navodi na kritičnost prilikom izbora embriona gradusa 1 radi sprovođenja intrauterusnog transfera. Kada uz to postoji i mogućnost diseminacije inflamatornih faktora folikularne tečnosti prilikom sakupljanja oocita u aktuelnom VTO tretmanu onda je to još jedan razlog više koji nas opominje da bi ovaj ciklus trebalo obustaviti na ovom stadijumu, embrione prvog gradusa zamrznuti i pokušaj embrio-transfera odložiti.

Kod žena sa tubarnim faktorom infertiliteta dobijena je pozitivna povezanost skora ubuđenosti BPRS-a sa nivoom perioovulatornog estradiola. Uzbudenost kao jedno stanje simpatičke eksitiranosti a podkrepljeno studijom o direktnom i indirektnom uticaju nervnih faktora rasta na sintezu estradiola od strane granuloznih ćelija folikula (¹⁶⁴), moglo je kod TFI ispitanica proizvesti ovakav efekat. Suprotan odnos ovog stanja i nivoa perioovulatornog E₂ je dobijen kod žena sa UI. Kontroverzni odnosi između ovih obeležja kod UI i TFI žena trebalo bi tražiti u sadržaju folikularne tečnosti (3) i verovatno u gustini simpatičke inervacije. U radu Sarapik A. i sar, 2012 pronađeni su niži nivoi IL-1 β u folikularnoj tečnosti u žena sa neobjašnjenim infertilitetom u odnosu na žene sa TFI (³). Drugi verovatan razlog je taj što jajnik u žena sa neobjašnjenim infertilitetom nije pod stresom, za razliku od jajnika TFI žena koji su od ranije podvrgnuti operativnom stresu (salpingektomiji) i pratećoj redukciji vaskularne podrške koja je proistekla zbog same operativne tehnike. Pregledom studije Greiner M. 2005 (⁸⁰) dobijeno je saznanje o značaju stresa na porast gustine nervnih vlakana. U grupi žena sa neobjašnjenim infertilitetom negativna korelacija skora inače najzastupljenije subskale uzbudenosti BPRS-a i sume

embriona mogla bi faktor uzbuđenja nazvati regulatorom broja dobijenih embriona u stimulisanoj ciklusu nalik AMH hormonu u spontanom ciklusu koji reguliše broj pokrenutih folikula i time sprečava prevremeno iscrpljivanje jajnika. Studije povezanosti skora uzbuđenja sa IL-1 β (¹⁶⁵) i IL-1 β i ovulacije (³, ⁵¹) potvrđuju rezultat disertacije o pozitivnoj povezanosti skora uzbuđenja i nivoa periovulacionog estradiola u TFI žena. Ukrštajući ove informacije nameće se logičan zaključak, da induktori ovulacije u jednom određenom momentu proizvode završno sazrevanje jajnih ćelija te na taj način prekidaju dalji folikularni rast i dobijanje većeg broja embriona.

Skor uzbuđenosti BPRS-a u žena sa endometriozom ima suprotan smer delovanja od depresije delujući povezano sa porastom broja periovulacionih folikula.

Kod PCOS žena dobijena je negativna korelacija između skora bazičnog uzbuđenja BPRS-a i broja oocita a što je verovatno posledica dvojnih mehanizama. Dokaz da jedan deo ekscitiranih simpatičkih nerava stiže u jajnik pacova i učestvuje u povećanom odgovoru jajnika (povećana sinteza progesterona i androgena) i na alfa-adrenoreceptorsku i na gonadotropnu stimulaciju, objavili su Monica G. i sar, 2005 (⁸⁰). Ova abnormalna sekrecija steroida sa pomakom prema progesteronu dovodi do folikularne atrezije (¹⁶³) i pretvaranja folikula u neaktivne formacije tj ciste. Dokazivanjem i povećane koncentracije MIP-1 α jednog markera akutne i hronične inflamacije u stresiranim jajnicima (³, ¹⁶⁶, ¹⁶⁷) podkrepljujemo suprotne mehanizme delovanja uzbuđenja u PCOS žena u odnosu na žene sa TFI.

Poremećaj mišljenja BPRS-td kod žena sa neobjašnjenim sterilitetom pozitivno koreliše sa količinom primljenih gonadotropina a kod žena sa endometriozom pozitivno koreliše sa stopom fertilizacije. Univarijantnom analizom varijanse na celom uzorku, ustanovljen je pozitivan odnos početnog skora BPRS-td sa sumom atretičnih jajnih ćelija, koji se potom održava do kraja COH faze. Ovo ukazuje da je kvalitet razmišljanja infertilnih žena istog karaktera na dan započinjana stimulacije i na dan primanja injekcije za OMT. Ovakva stabilnost prve faze VTO tretmana je važna za oplodnju in vitro i implantaciju in vivo.

Najveći broj negativnih korelacija u pogledu bazalnih skorova svih BPRS-19 podskala i varijabli ishoda VTO tretmana, pokazala je grupa sa neobjašnjenim infertilitetom. U grupi žena sa neobjašnjenim infertilitetom skor povlačenje BPRS-wr je negativno korelisao sa brojem zrelih oocita (Σ MII), a anksiozno-depresivni skor BPRS-ad negativno koreliše sa brojem zrelih oocita (Σ MII+ivf2pn). Kod PCOS žena dobijena je negativna korelacija između: skora HAMA-14 i stope fertilizacije odn. stope implantacije, skora povučenosti BPRS-wr i broja embriona, kao i između ukupnog skora BPRS-19 i sume oplođenih jajnih ćelija.

Sumirajući napred izneto dominantna emotivna stanja u bazalnom psihološkom skoriranju u negativnim odnosima sa obeležjima VTO ishoda ima DASS-anksioznost i DASS-depresija za PCOS, DASS-depresija i DASS-stres kod UI i kod TFI žena, DASS-depresija i BPRS-ad kod endometrioze. Dominantno emotivno stanje u bazalnom psihološkom skoriranju u pozitivnim odnosima sa obeležjima VTO ishoda ima uzbuđenost BPRS-a kod endometrioze i TFI.

Negativnu povezanost između navedenih skorova PPIŽ instrumenta sa nivoom estradiola, brojem periovulatornih folikula, brojem jajnih ćelija, brojem embriona, sumom oplođenih jajnih ćelija, stopom fertilizacije i stopom implantacije, moguće je objasniti ometanjem krvnog protoka i oštećenjem mikrovaskularne mreže na nivou folikula od strane inflamatornih medijatora. TNF- α je centralni medijator u rastu folikula (³), akutnom i hroničnom stresu (⁷). Dokazano je da u pacova smanjuje protok krvi u malim krvnim sudovima promera <20 μ m (¹⁶⁸). S obzirom da su embrioni nastavak razvoja oplođene jajne ćelije jasno je da će mehanizmi koji dovode do ometanja razvoja jajne ćelije smanjiti brojnost i kvalitet embriona. Ovo bi mogao biti još jedan zaštitni mehanizam TNF- α koji poput AMH smanjuje broj oocita.

I pored isključenih vremenskih promena nivoa depresije DASS-d kod neobjašnjenog infertiliteta, postojanje pozitivnog odnosa između bazalnog skora depresije sa Σ DG i depresije u COH fazi sa Σ embriona gradusa 2, a što nije potvrđeno u ostalim etiologijama,

govori o specifičnim faktorima koji povezuju procese nastanka atreličnih i zrelih oocita iz kojih nastaju embrioni top kvaliteta. Ovo bi moglo u budućnosti poslužiti kao dokaz da naizgled dobar embrion u neobjašnjem infertilitetu, može da poseduje mehanizme koji će delovati letalno na njegov dalji razvoj i opstanak fetalnog alografta. Sa napredovanjem ovakve trudnoće treba takođe biti oprezan tj uključiti metode neinvazivne i invazivne prenatalne dijagnostike.

Širi cilj našeg istraživanja je bio da sa fazom ovarijalne hiperstimulacije (COH) započne evaluiranje diamičnog odnosa između psihopatoloških faktora odn. skorova negativnih afektiviteta saobeležjima ishoda VTO tretmana a u zavisnosti od uzroka infertiliteta.

Odnos psihološkog skora nastalog od COH-a do OPU, od OPU do ET, i od ET do ST definisali smo mogućnošću dvosmerne interakcije, a to je da kao rezultat sakupljanja jajnih ćelija i njihove oplodnje dobijamo moguće markere inflamacije jajnika. Ovi markeri su označeni kao stadijumi kvaliteta jajnih ćelija (MII, MI, GV, DG), stadijumi kvaliteta embriona (gradus 1, gradus 2, gradus 3, gradus 4), i kvalitetni embrioni odvojeni za embriotransfer (Σ ET). Kod žena neobjašnjeg infertiliteta visoko značajna pozitivna korelacija u COH fazi između Embriona gradusa 2 i sume atreličnih oocita prema distresu sa jedne strane i značajna negativna korelacija Embriona gr 2 sa stopom implantacije ($r=0.385$, $p=0.022$) govori o inflamatornoj komponenti sva tri negativna afektiviteta koja je koncentrisana u folikularnoj tečnosti ovih žena. Te inflamatorne komponente ili rezultuju nastajanjem atrelične jajne ćelije, ili učestvuju u oplodnji zrele jajne ćelije i daju embrione gradusa 2 koji su po morfologiji dobrog kvaliteta, ali je njihov potencijal sporan jer su potekli iz oocita spornog razvojnog kapaciteta. Poznato je da sa porastom veličine folikula raste i nivo inflamatornih citokina (TNF-alfa, IL-6) (³) i pada kvalitet jajnih ćelija (¹⁶⁹). Stoga je realno očekivati promenu ponašanja tokom tretmana infertiliteta u skladu sa kvalitetom jajne ćelije a još osetljiviji odnosi su sa kvalitetom embriona.

Tokom aspiracije ovakvih jajnih ćelija otvara se mogućnost njihovom inflamatornom okruženju da putem krvotoka dođu do endometriuma. Iako smo pokazali da je stepen distresa u žena neobjašnjeg infertiliteta vezan sa porastom embriona gradusa 2 koji nisu

dovoljno “kompetentni” da budu implantirani, celularni mehanizmi koji oštećuju kvalitet oocita još uvek su nejasni. Sa druge strane dokazana promena u porastu distresa tokom postupka VTO u našoj studiji govori o mogućoj distribuciji ovih inflamatornih faktora u cirkulaciju a za koje je dokazano da učestvuju u kreiranju stresa, anksioznosti, depresivnosti i psihopatoloških promena (³⁸, ³⁹).

Kod svih ispitanica nezavisno do etiologije postoji negativna korelacija između broja jajnih ćelija i depresivnog faktora BPRS-ad u COH fazi ($p=0.043$). Kod žena sa endometriozom i pored isključenih vremenskih promena u anksioznosti u fazi COH-a i fazi ET-a dobijen je negativan odnos između ovog afektiviteta i sume embriona gradusa 3. S obzirom na rezultate studija o sadržaju noradrenalina i adrenalina unutar zrele jajne ćelije i piku sadržaja u embrionima od 4 i 6 blastomera moguće je smer uticaja okrenuti od embriona ka majci, a sam kvalitet jajne ćelije posmatrati kroz kvalitet budućeg embriona koji će iz nje nastati (³⁵). S obzirom da su embrioni gradusa 3 u našoj studiji sa 2 do 4 blastomere, jasno je da će i njihov sadržaj u kateholaminima biti manji a njihovo delovanje manje ekscitirajuće na simpatički nervni sistem majke u odnosu na embrione sa većim brojem blastomera 3 do 4 (embrioni gradusa 2).

Rezultati Sarapik A. 2012. su pokazali u stimulisanoj ciklusu karakterističnu razliku folikularne tečnosti u PCOS žena u odnosu na ostale etiologije (³). Značajno veći nivoi MIP-1 α u folikularnoj tečnosti ovih žena odražavaju jedan karakter uvećane inflamacije u stresiranom jajniku. Ovaj marker inflamacije učestvuje u blagotvornim procesima kao što je zarastanje rane (¹⁶⁶). Viši nivoi ovog hemokina u folikularnom fluidu i njegova korelacija sa folikularnim rastom sugerišu njegovu ulogu u folikulogenezi stimulisanoj ciklusa. Kao potentni hemoatraktant, on privlači monocite i T limfocite (¹⁷⁰). Kao takav on je marker nastale akutne ili hronične inflamacije (¹⁶⁶, ¹⁶⁷). Ova saopštenja potvrđuju rezultate pozitivne korelacije u ST fazi između broja periovulatornih folikula i skora anksioznosti odn. stresa skale DASS-21 kod PCOS žena. Naime što je veći broj periovulatornih folikula jasno je da će i navedeni marker inflamacije biti zastupljen u većoj meri. S obzirom da je povređivanje policitičnog jajnika veće u odnosu na sve ostale jajnika iz razloga što se veći

broj folikula punktira, ovi jajnici su u ST fazi pod većim stresom i posledično većom inflamacijom nego jajnici ostalih etiologija. Ovim rezultatima saglasni su i rezultati eksperimenta u seksualno zrelih miševa, gde je uvećanje simpatičkog tonusa uzrokovalo formiranje cisti i poremećen folikularni razvoj. Veća koncentracija NE unutar takvih jajnika predstavlja promenu u simpatičkoj aktivnosti koja posledično učestvuje u procesima formiranja cisti (¹⁷¹).

Sa druge strane negativan odnos u početnoj i COH fazi između nezrelih jajnih ćelija (MI i GV) i skora anksioznosti u PCOS žena govori o mogućoj vezi između ovog afektiviteta i razvojnog potencijala ovih ćelija (¹⁷²). Naime poznato je da je spoljašnja inervacija jajnika uključena u regulaciji specifičnih funkcija, takve kao što su steroidogeneza i rani folikularni razvoj (^{80, 82, 83, 173, 174}). Ova regulacija je izvedena uglavnom preko norepinefrina (NE) i vazoaktivnog intestinalnog peptida (VIP). Ovi neurotransmiteri će pospešiti folikularni razvoj ili ih njihov nedostatak može zaustaviti na nivou GV, ili MI nezrelih jajnih ćelija (^{84, 86}). Svo vreme VTO ciklusa nezrele GV i MI ćelije su bile u negativnom odnosu sa DASS-anksioznošću i sa DASS-stresom u PCOS i u neobjašnjenom infertilitetu. Sagledavanjem sinteze estrogena po folikulu, nivo estrogena u nezrelom folikulu je manji u odnosu na folikul zrele jajne ćelije. Porast stresa u PCOS žena povezujemo sa većim brojem periovulatornih folikula i posledično većim nivoom estrogena po folikulu. Estrogen je modulator ekscitabilnosti brojnih neurona koji su uključeni u kontroli reprodukcije, stresnog odgovora, ishrane i motivacionog ponašanja. U prilog rezultatu ide i saopštenje da estradiol reguliše gensku ekspresiju biosintetskih enzima za noradrenalin (¹⁷⁵). Sumirajući napred izneto očekivani su rezultati negativnog odnosa između nezrelih jajnih ćelija (nosioci manjeg nivoa NE i manjeg nivoa Estradiola) i anksioznosti odnosno stresa u PCOS i neobjašnjenom infertilitetu, a pozitivni između periovulatornih folikula i MII ćelija (nosioci veće koncentracije NE i Estradiola) sa anksioznošću i stresom u PCOS. Sagledavajući bazalne odnose, najkorektnija skala u našem istraživanju u odnosu na napred diskutovane studije o odnosima između GV i ispitivanih psiholoških skorova, data je u psihopatološkoj BPRS-19 skali. Naime pozitivan odnos između GV i opšteg BPRS-19 odnosno depresivnog skora BPRS-ad u PCOS žena je ukazao na mogućnost pokretanja i

zaustavljanja folikularnog rasta u aktuelnom stimulisanim ovarijalnom ciklusu na nivou GV ćelija u zavisnosti od intenziteta početnih psihopatoloških faktora.

Kvalitativno suprotne odnose od nezrelih i zrelih jajnih ćelija grade atretične jajne ćelije (DG). Kod neobjašnjene infertiliteta Σ DG su u pozitivnom odnosu sa DASS-depresijom i to u intervalu od početka do OPU faze. Članovi superfamilije TNF su među najpoznatijim citokinima koji okidaju apoptotične događaje u folikulu (^{53, 54, 55, 56, 176}) a za koje je dokazano da uzrokuju depresiju (^{38, 39}). U TFI žena u OPU fazi imamo pozitivan odnos između Σ DG i stresa DASS-s. Ovakvo iskakanje bi mogli objasniti medikamentoznim tj hCG efektima na podsticanje inflamatornih komponenti stresa u ovih žena kao što je npr. (IFN- gamma) (¹¹⁸) koji utiče na ćelije granuloze i dovodi do atrezije (^{58, 59}).

Pozitivan odnos između implantacione stope i anksioznosti DASS-a u ST fazi PCOS žena govori o tome da je estrogen esencijalan za cikličnu aktivnost GnRH neurona i sekreciju LH, i priprema neurone koji kontrolišu reproduktivno ponašanje za naizmeničnu aktivnost progesterona i drugih molekula. Povećana pulsatilnost i amplituda LH hormona je odgovorna za povećanu sintezu progesterona i posledično porast implantacione stope (¹⁷⁷) a što je rezultovalo pozitivnim odnosom implantacione stope i anksioznosti u ST fazi kod studijske grupe PCOS žena.

Prednost praćenja psiholoških faktora tokom VTO procedure jeste u podeli žena prema strogo specifičnom faktoru infertiliteta, te smo na taj način izbegli preklapanje nehormonskih efekata imunih faktora "citokina" i hormonskih efekata na psihologiju žene. Između bazalnog skora DASS-stresa i kvaliteta ishoda COH-a, imali smo negativan odnos sa Σ GV u žena neobjašnjenom infertilitetu i Σ Embriona gradusa 2 i Σ Embriona gradusa 3 u TFI žena, a nismo imali korelacije u PCOS i Endometriozu. Odsustvo povezanosti bazalnog stresa u PCOS i Endometriozu na ishod VTO govori o tome da je sama primena kombinacije visoko prečišćenih i rekombinantnih gonadotropina tokom COH faze anulirala psihološku manifestaciju delovanja serumskih markera hroničnog stresa u ove dve grupe ispitanica (¹¹⁸). U stresnom procesu tokom simpatičke stimulacije oslobađaju se i

katecholamini iz srži nadbubrega (¹⁷⁸). Protok krvi se pomera iz vaskularnih korita u kojima dominiraju alfa receptori (prisutni na glatkim mišićnim ćelijama svih arteriola) u vaskularna korita koja sadrže i alfa i beta receptore (koronarni krvni sudovi, krvni sudovi skeletnih mišića i jetra). Efekti parasimpatikusa tj acetilholina na mikrocirkulaciju su kontroverzni. Po nekim autorima acetilholin indukuje relaksaciju u najmanjim arteriolama (¹⁷⁹) što otvara mogućnost da u situaciji kada je inhibiran parasimpatikus tj tokom stresa, dođe do izostanka vazodilatacije i time do prevage simpatičkih efekata. Napred izneto objašnjava negativanu korelaciju između bazalnog stresa i broja GV ćelija u COH i OPU periodu, kod žena sa neobjašnjenim infertilitetom. Dakle sa većim stresom imaćemo manji broj GV ćelija. Prevaga simpatikusa uzrokuje vazokonstrikciju koja može da promovise nuklearno sazrevanje oocita nalik endotelinu-1 (¹⁸⁰). Ovo prevremeno sazrevanje oocita bez LH talasa u uslovima povećanog autonomnog nadražaja tj stresa, može biti razlog za dobijanje MII ćelija neadekvatnog kvaliteta u disertaciji. U disertaciji je dobijena visoko statistički značajna negativna korelacija između broja MII ćelija i implantacione stope a što navodi da je uzrok dobijanja MII ćelija lošeg kvaliteta, prevremeno sazrevanje indukovano prevremenom vazokonstrikcijom koja je pod kontrolom simpatičkih nervnih faktora indukovanih stresom. U endometriozu nismo dobili negativnu korelaciju MII i implantacione stope a što je upravo posledica prevage vazodilatornih inflamatornih faktora u folikulima kod ovih žena. Povećanoj prokrvljenosti tkiva osim vazodilatornih efekata Ach doprinosi i njegov efekat da povećava brzinu eritrocita u kapilarima (¹⁸¹). Dakle sa manjim bazalnim stresom naše ispitanice su imale više nezrelih jajnih ćelija i više embriona u neobjašnjenom infertilitetu a više embriona gradusa 2 u TFI, ali efekat pozitivnog uticaja na konačan ishod tj na implantaciju je izostao. Postaje jasno da je kombinacija i inhibitornih i stimulatornih faktora potrebna da prolongira zastoje mejoze pre ovulacije pa tek onda da obezbedi uspešnu maturaciju oocita indukovanu hCG-om koji će potom dati adekvatan embrion sa potencijalom za implantaciju.

U COH fazi žena sa neobjašnjenim infertilitetom, pozitivna korelacija depresije i stresa sa sumom embriona gradusa 2, govori o uključenosti procesa inflamacije u dobijanju kvalitetnih embriona. Sa druge strane negativna korelacija istih afektiviteta sa stopom

implantacije u ST fazi ($p=0.065$) govori o tome da je za uspešnu implantaciju potreban ograničen stepen inflamacije. Ravnoteža stepena inflamacije na nivou ne samo kvalitetnih embriona nego i na nivou endometriuma, moguća je poenta uspeha u vantelesnoj oplodnji kod žena sa neobjašnjenim infertilitetom. Svemu ovome ide u prilog i rezultat dobijanja pozitivne povezanosti u istoj grupi između atretičnih oocita i skora depresije DASS-d. Naslućujemo da isti procesi koji dovode do nastajanja atretičnih jajnih ćelija mogli bi biti odgovorni i za nastanak embriona kvalitetnih po morfologiji ali ne i po potencijalu za implantacijom.

U endometriozi u COH fazi dobijena je negativnu korelacija svih negativnih afektiviteta sa embrionima gradusa 3 i skora depresije sa embrionima gradusa 1, a približno statističkom značaju pozitivna korelacija sa embrionima gradusa 4. Negativna korelacija sa sumom embriona gradusa 1 i gradusa 3 govori o sličnom potencijalu razvoja ova dva kvaliteta embriona u žena sa endometriozom.

Negativne korelacije između sume zrelih jajnih ćelija sa stopom implantacije u svih osim u endometriozi ide u prilog predlaganju spontanog ciklusa posle izvedenog neuspešnog VTO ciklusa.

Neobjašnjeni infertilitet se u pogledu anksioznosti ponaša suprotno od depresije. Skok anksioznosti DASS-a zabeležen u vremenu OPU tj dva dana neposredno do aspiracije folikula jajnika (na dan OMT 1.21 ± 1.58 i na dan OPU 1.89 ± 2.49) nije u saglasnosti sa nižim skorom anksioznosti HAMA-14 u pacijentkinja sa neobjašnjenim infertilitetom jutro uoči laparoskopskog zahvata u poređenju sa danom ranije (dan pre op. 6.69 ± 5.51 , jutro pre op. 4.29 ± 2.29) (Garalejic i sar. 2010.godine). Ovo ukazuje na značajan efekat ovarijalne hiperstimulacije (visoko prečišćeni goandotropini) u pogledu istovremenog pada skora anksioznosti što u OPU fazi doprinosi nagloj promeni tj povećanoj osetljivosti ovih pacijentkinja na predoperativne stresore, tj OPU stresore. Vreme do sakupljanja jajnih ćelijaje ispunjeno neizvesnošću, tj pitanjem da li njihova priroda zadovoljila tretman kontrolisane ovarijalne stimulacije i da li su ispunile sve što je bilo do njih.

Kod endometrioze, neobjašnjenog i tubarnog infertiliteta postoji negativna povezanost HAMA-14 anksioznosti sa brojem embriona i sa njihovim kvalitetom od početka do ST faze. Nejasno je u početnim odnosima zašto kod neobjašnjenog infertiliteta imamo pozitivnu korelaciju između HAMA-14 i HAMA-6 sa stopom fertilizacije, au istoj grupi što je veća depresija DASS-d to imamo značajno manje dobijenih embriona. Verovatno da je fertilizacija povezana sa kratkotrajnim okidačima anksioznog procesa, dok je depresija kao hronično stanje odgovorna za sudbinu razvoja jedinke. Strah je najjednostavnije rečeno neizvesnost, dok u osnovi depresije okidače možemo pored folikularne tečnosti i endometriuma naći i u masnom tkivu. Pod uticajem lokalnih, endokrinih i nervnih faktora sintetišu se adipokini (TNFalfa, IL-6, Leptin, Resistin, Adiponectin) koji potom pored uticaja na imunološki sistem i vaskularizaciju, imaju uticaja i na psihologiju žene (¹⁸²). Korelaciona analiza endometrioze u bazalnom merenju skora anksioznosti skalom HAMA-14, podskalom HAMA-6, i subskalom DASS-a skalom nisu pokazali odnose sa ishodom VTO. Međutim vremenske promene anksioznosti u grupi sa endometriozom su pokazale osetljivost HAMA-14 skale na promene u somatskim simptomima anksioznosti, za razliku od neosetljivosti podskale HAMA-6 i DASS anksioznost.

Dobijena negativna povezanost tokom tretmana infertiliteta vantelesnom oplodnjom između skorova "PPIŽ" psihometrika i kvaliteta jajnih ćelija odnosno sume oplodjenih, broja embriona, stope fertilizacije i stope implantacije govori o dominaciji ženskog faktora tačnije prokrvljenosti na nivou funkcionalnih jedinica tj folikula jajnika i endometriuma uterusa, nad muškim faktorom. U stresnom procesu tokom simpatičke stimulacije oslobađaju se kateholamini iz srži nadbubrega i dovode do vazokonstrikcije (^{178, 183}) a vazodilatatorni efekat parasimpatikusa kao i njegov efekat da povećava brzinu protoka krvi u kapilarima, bivaju inhibirani (¹⁸¹). Kao posledica smanjenja prokrvljenosti dolazi do ograničenja u razvojnom kapacitetu kako jajnih ćelija i embriona, tako i implantacionog prozora endometriuma. Faktor prokrvljenost ponaša se kao unutrašnji faktor apoptoze te deluje sa aspekta stresa i uključuje nedostatak ishrane, oksidativno oštećenje, i oštećenje genoma (⁶⁰).

Žene sa endometriozom, u poslednjoj ST fazi bile su isključene u pogledu korelacija kako za DASS-21 tako i za BPRS-19 skalu sa pripadajućim podskalama, ali su im zato skorovi HAMA-14 odn. HAMA-6 pokazali negativne odnose sa varijablama preimplantacionog ishoda tj sumom oocita, sumom atretičnih i sumom ukupnog broja embriona. Međutim kada je u pitanju HAMA-14 tj HAMA-6 skala odsustvo korelacija u grupi žena sa endometriozom bilo je rezervisano samo u fazi pred započinjanje VTO tretmana. Ovo govori o tome da je jedino kombinacija sve tri skale "PPIŽ" instrumenta standard koji može da zadovolji adekvatno razmevanje odnosa između psiholoških faktora i ishoda VTO. Dalja istraživanja na razvojnom kapacitetu jajnih ćelija mogla bi dati validniji pristup dvosmernom sagledavanju odnosa između ženskih faktora infertiliteta i raznovrsnih psiholoških faktora.

Kontroverzni odnosi postoje kada su u pitanju nezrele jajne ćelije PCOS žena u ST fazi, kada je dominaciju preuzeo skor uzbuđenja BPRS-a i sa MI (negativna korelacija) i sa GV (pozitivna korelacija). Ova dva sukobljena odnosa kada su u pitanju GV i MI ćelije sa skorom uzbuđenja BPRS-a govori o različitom razvojnom kapacitetu folikula iz kojih su potekle ove jajne ćelije. Takođe i uticaj stresa koji u ovoj fazi pozitivno koreliše sa brojem zrelih jajnih ćelija govori o mogućim uplitanjima novih imunih mehanizama koji preokreću odnose u ovoj fazi.

U COH fazi i perioperativnoj OPU fazi. kod neobjašnjenog infertiliteta postoji poklapanje rezultata pozitivne korelacije između sume atretičnih oocita i skorova istog afekta depresije meren sa dve različite skale BPRS-ad i DASS-d. Poklapanja između skala daje i pozitivna korelacija u finalnoj ST fazi kod PCOS žena između skora afekta anksioznosti DASS-a kao i BPRS-ad sa jedne strane i broja periovulatornih folikula sa druge strane. Poklapanja postoje i u grupi žena sa neobjašnjenim infertilitetom za odnose sa atretičnim oocitama u COH fazi za BPRS-19 i DASS-21. Izneta poklapanja govore o jako dobrom stepenu slaganja te da bi se ove dve skale mogle da standardizuju oko istih negativnih afekta (depresija i anksioznost). Poklapanje negativne korelacije između GV oocita i HAMA-anksioznosti, kao i MI sa DASS-anksioznosti potvrđuje značaj sagledavanja odnosa između

nezrelih jajnih ćelija aktuelnog ovarijalnog ciklusa i psihološkog stanja žena sa PCOS, korišćenjem ovih skala.

STIMULISAN ENDOMETRIUM I SKOROVI “PPIŽ” INSTRUMENTA

Psihološki skorovi pokazuju specifičnosti u odnosima sa endometriumom u skladu sa uzrokom infertiliteta kod žene.

Kod žena sa neobjašnjenim infertilitetom i u Početnom skoriranju i finalnom ST merenju skor uzbuđenja BPRS-a je pokazao negativnu korelaciju delovanja sa debljinom endometriuma u žena neobjašnjenog infertiliteta. Saznanja da je uzbuđenost pod pozitivnom kontrolom većine inflamatornih citokina (¹⁴⁴) idu u prilog negativnoj povezanosti uzbuđenja sa debljinom endometriuma u kome su inflamatorni citokini, inače ključni i zaslužni za uspešan proces folikulogeneze unutar jajnika i za veći skor uzbuđenja, tokom sekretorne faze uspavani progesteronom, dajući otklon ka antiinflamatornim citokinima koji putem cirkulacije dolaze i do jajnika gde dodatno smiruju inflamaciju koja je podstaknuta u kontrolisanoj ovarijalnoj hiperstimulaciji (¹²¹). Ovo saopštenje bi moglo da nas navede na razmišljanje da je u žena sa neobjašnjenim infertilitetom, ključni faktor za uspešan VTO ciklus komunikacija imunih faktora tj citokina između endometriuma i jajnika.

Unutar grupe PCOS, univarijantnom analizom varijanse za skor HAMA-6 dobijena je negativna udruženost sa debljinom endometriuma u bazalnom ispitivanju, fazi COH i OPU fazi.

Suprotno neobjašnjenom infertilitetu i grupi PCOS, TFI žene u ET i ST fazi su pokazale pozitivnu korelaciju između debljine endometriuma sa jedne strane i skora povučenosti BPRS-wr odn. skora agresije BPRS-hs nezavisno od biohemijske trudnoće i broja transferisanih embriona. Kod TFI grupe pozitivan odnos periovulatornog endometriuma i uzbuđenja je predviđen bazalnim merenjem skora BPRS-a. Ovo govori o kapacitetu

endometriuma na samom početku VTO procedure u ovih žena da ispusti u cirkulaciju inflamatorne citokine oslobođene padom progesterona i odljubljivanjem endometriuma, nastalim u ciklusu koji prethodi stimulisanoj i da jedni druge indukujući dodatno podstiču proliferativni rast endometriuma u fazi kontrolisane ovarijalne stimulacije. U ST fazi odsustvo odnosa skora uzbuđenja BPRS-a i debljine endometriuma u istih žena smanjuje skor agresivnosti i skor povučenosti (BPRS-wr odn. BPRS-hs) nezavisno od biohemijske trudnoće i broja transferisanih embriona. Agresivnost u svom nastajanju ima manji broj pozitivnih korelacija sa inflamatornim citokinima (¹⁴⁴) te je možda ovo presudan faktor u komunikaciji sa antiinflamatornim endometriumom i posleđično pozitivne korelacije između njih. Naime mogućnost da se endometrium u TFI žena zbog dokazane interreakcije inflamatornog psihološkog skora uzbuđenja na samom početku proliferativnog rasta može da nastavi analizu endometriuma ograničenog kapaciteta za adekvatan sekretorni razvoj sa mogućim posledicama na odljubljivanje i neadekvatno oslobađanje inflamatornih citokina u cirkulaciju.

Kod žena sa endometriozom u ET fazi postoji pozitivan odnos između debljine endometriuma i BPRS-ad.

DASS-21 instrument nije pokazao nijedan značajan odnos sa debljinom endometriuma unutar ispitivanih grupa. Ovim je pokazano da skala DASS-21 nije osetljiva na etiološke razlike u interakciji sa endometriumom. Ovo je potvrđeno rezultatima analiziranja celog uzorka ispitanica sa korekcijama za uzrok infertiliteta. Pri tom su dobijene statistički značajne negativne povezanosti endometriuma sa bazalnim skorom depresije. Idući dalje negativna povezanost endometriuma je dobijena u ET fazi sa skorom stresa u ET fazi i sa skorom anksioznosti DASS-a u ST fazi.

U oblasti stresa i distresa postoji ograničen broj studija i izrazito velika heterogenost između njih, što je ograničilo da diskusija disertacije bude usmerena na upoređivanje rezultata disertacije sa saopštenjima koja su pratila promene ponašanja tokom VTO tretmana paralelno mereći nivoe Th1 odn Th2 citokina.

ŠIRE IMPLIKACIJE

Ova studija je pružila uvid u psihološke i fizičke izazove VTO tretmana i omogućila bolje razumevanje dvosmernih odnosa tokom procedure. Ova studija je pružila veliko zadovoljstvo pacijentima koji su se tokom razgovora sa istraživačem primenom PPIŽ instrumenta, osećali prijatno. Ova studija će omogućiti pravljenje vodiča o psihološkom praćenju žene tokom vantelesne oplodnje jer kombinacijom korišćenih skala omogućava sistematičnost u merenju stresa, anksioznosti, depresije i psihopatoloških faktora. Aktualnost ove studije je što evidentno otvara moguće nepoželjne efekte ovarijalne stimulacije na oogenezu, kvalitet embriona, receptivnost endometriuma i perinatalni ishod. Diskusija nas navodi da su dalja saznanja o odnosima između psihopatoloških faktora i folikula odn. uterusa potrebna kako bi se uvećala bezbednost ovarijalne stimulacije i redukovali mogući patološki mehanizmi na razvoj embriona i implantaciju, koji će automatski biti prenetina uvećanu stopu trudnoće i zdravo novorođenče. Istraživanje je proizvelo novine u strategiji za smanjenje negativnih efekata ovarijalne stimulacije na VTO ishod. Izbor lekova za ovarijalnu stimulaciju i izbor embriona za transfer se određuje prema uzroku steriliteta. Rad psihoterapeuta na ispitivanim psihopatološkim faktorima koji su povezani sa ishodom VTO procedure treba uvesti mesec dana pre započinjanja VTO procedure. Dalje, rezultati disertacije predlažu nove smernice kod izbora embriona za zamrzavanje a u skladu sa uzrokom infertiliteta. Pozitivni odnosi između depresije sa obeležjima ishoda ovarijalne stimulacije tj sa atretičnim oocitama i Embrionima gradusa 2 u neobjašnjenom infertilitetu, a sa debljinom endometriuma u svih etiologija, navode nas na zamrzavanje embriona i vraćanje u prirodnom ciklusu. Spremnost endometriuma kao i spremnost okruženja u samom jajniku van stimulisanoog ciklusa, daje nam novu šansu za implantacijom i normalnim tokom trudnoće. Pažljivo biranje psiholoških tretmana prema negativnim indikatorima trudnoće "PPIŽ" instrumenta može povećati uspešnost vantelesnog oplodjenja.

Ovaj rad osim naučnog značaja u skladu je i sa širim društvenim interesom. Vantelesna oplodnja je utvrđena kao strateški prioritet države pravilnikom koji je izrečen u službenom

glasniku RS. br. 7/2011 (¹⁸⁶), u skladu sa kriterijumima Republičke stručne komisije za vantelesnu oplodnju i asistiranu reprodukciju.

Vantelesna oplodnja je utvrđena kao strateški prioritet grada Beograda sporazumom između grada i Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje (RFZO), za finansiranje vantelesne oplodnje kod infertilnih parova sa teritorije grada, Γ бр. 5-3966/11 od 04.11.2011. godine. Po osnovu ovog sporazuma, gradonačelnik grada Beograda daje saglasnost Sekretarijatu za zdravstvo da sklopi ugovore sa Ginekološko-akušerskom klinikom „Narodni front“ i Institutom za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije, o finansiranju realizacije trećeg pokušaja vantelesne oplodnje za parove grada Beograda, Γ br. 5-4524/11 od 14. 12. 2011. godine (izvor – arhiva grada Beograda).

6. ZAKLJUČCI

1. Istraživanje je praktične rezultate merenja psiholoških problema tokom VTO tretmana, potkrepilo multidisciplinarnim teorijskim pretragama o dvosmernim interakcijama između nervnog sistema i ovarijuma odnosno endometriuma u stimulisanoj ciklusu.
2. Praćenjem skorova psihijatrijskih skala jasno je pokazano da su rezultati merenja u saglasnosti sa dosadašnjim saznanjima iz psihoneurologije i imunomodulatornim teorijama o nastanku bolesti infertiliteta.
3. Podela ispitivanja prema etiologiji, govori o opravdanosti praćenja promena u vremenu depresije, anksioznosti i stresa i da tek opterećenost složenim tretmanom u VTO ciklusu otkriva karakteristične razlike u odnosima između psiholoških faktora i ovarijalnih odnosno uterušnih obeležja ishoda vantelesne oplodnje
4. Stresori obuhvaćeni VTO procedurom dovode do značajnih promena početnih skorova depresije, anksioznosti, stresa i karakterističnih psihopatogenih faktora u svim etiološkim grupama.
5. Tokom VTO procedure žene sa PCOS prekomerno reaguju ne samo na gonadotropnu stimulaciju već pokazuju i prekomernu ekscitiranost u pogledu porasta depresije, stresa i anksioznosti.
6. Žene sa endometriozaom podležu pozitivnom psihološkom efektu kombinovane primene visoko prečišćenih i rekombinantnih gonadotropina sve do embriotransfera u pogledu pada depresije, anksioznosti, stresa, poremećaja mišljenja i agresije.
7. Žene sa biohemijskom trudnoćom i žene koje nisu trudne, pokazuju različitosti u promenama u vremenu ispitivanih psiholoških faktora:

- a) Značajan porast distresa DASS-21, depresije DASS-d, anksioznosti DASS-s, stresa DASS-s, opšteg psihopatološkog BPRS-19 skora i skora agresivnosti BPRS-hs u finalnoj fazi testiranja serumskog β hCG-a dobijen je u žena koje nisu ostale trudne.
- b) Značajno smanjenje skora opšteg distresa DASS-21, stresa DASS-s, opšteg psihopatološkog skora BPRS-19, skora poremećaja mišljenja BPRS-td i skora agresivnosti BPRS-hs, zabeleženo je u žena koje su ostale trudne.
- c) Subskala HAMA-6 je uspela da izmeri različitosti anksioznosti između trudnih i netrudnih žena jer je pokazala da kod netrudnih žena dolazi do veoma značajnog porasta anksioznosti ($p=0,000$), dok taj porast kod trudnih žena bez obzira što je očigledan, nije i značajan ($p=0,069$).
- d) Skala HAMA-14 nije uspela da evidentira različitosti promena skora između trudnih i netrudnih žena jer je i kod jednih i kod drugih došlo do veoma značajnog porasta anksioznosti ($p=0.000$).

8. Razlike u pogledu skora anksioznosti između ispitivanih grupa u COH fazi, i depresije u OPU i ST fazi govore o osetljivosti pojedinih vremenskih faza za iste negativne afektivitete. Etiološke osobenosti nisu dovele do razlika u nivou stresa u ispitivanim fazama vantelesne oplodnje.

9. Ovarijalni faktor je nadređeni faktor za svaku od ispitivanih grupa ponaosob:

- a) Policitčan jajnik je preekscitiran jajnik koji u fazi serumskog testiranja trudnoće pokazuje odložene efekte estradiola sintetisanog u periovulatornim folikulima. Povećana implantacionu stopa sa porastom skora anksioznosti i skora stresa kod PCOS žena, rezultat je ekscitirajućih efekata etradiola na centralni nervni sistem.
- b) Neobjašnjeni infertilitet u COH fazi je definisan povezanošću (pozitivna korelacija) skorova depresije, anksioznosti i stresa sa procesima atrezije (ΣDG) i procesima stvaranja zrelih jajnih ćelija (ΣMII) koje oplodnjom daju embrione dobrog kvaliteta (Σ Embriona gradusa 2)
- c) Negativan odnos distresa sa embrionima gradusa 3 se održava u žena sa neobjašnjenim infertilitetom i žena sa endometriozom tokom COH, OPU i ET faze.

Nestanak ovog odnosa u ST fazi otkriva da je jedan od ranih mehanizama u izmenjenom ponašanju žena neprekidna paralelna sinteza proinflammatoryh i antiinflammatoryh citokina koja rezultuje visokim serumskim nivoima istih posle 5 dana neprekidne sinteze (¹⁸⁴, ¹⁸⁵). Delovanje u prvih tri dana nakon prekida sinteze a nakon sakupljanja oocita proizvod je njihove diseminacije u krvotok i pratećih procesa regeneracije nastalih povređivanjem jajnika iglom navođenom pod kontrolom ultrazvuka. Ovaj negativan odnos otkriva da embrioni gradusa 3 potiču iz folikularnog okruženja sa otklonom prema antiinflammatorym citokinima

- d) Kod PCOS žena negativan odnos distresa sa embrionima gradusa 3 se otkriva samo u ET fazi a što nas navodi na zaključak da inflamacija u ovih žena prvi put daje sistemske efekte kod zarastanja povređenog jajnika. Odsustvo odnosa ovarijalnih faktora inflamacije sa skorovima distresa DASS-21 instrumenta, unutar PCOS grupe u COH, OPU i ET fazi VTO tretmana favorise značaj hormonskih faktora u odnosu na nehormonske u ponašanju kod PCOS žena. Pojava korelacija sa zbirom zrelih jajnih ćelija u ST fazi, više je prediktor uspeha idućeg ovarijalnog ciklusa. Takođe sugerise korisnost aktuelnog tretmana za uspeh u nekom od idućih VTO ciklusa ili čak pokreće mehanizame koji dovode i do spontanog začeća.
- e) U infertilnih žena sa endometriozom skor depresivnosti pozitivno koreliše sa embrionima lošeg kvaliteta (Embrioni gradusa 4) u ET fazi što je pokazatelj sistemskih efekata pretežno proinflammatorynog okruženja folikula prethodnika i nervnog sistema. Natupajuće proinflammatoryno okruženje je verovatno posledica atretičnih procesa u finalnoj fazi sazrevanja oocita iz kojih oplodnjom nastaju embrioni gradusa 4.
- f) Ponašanje žena sa tubarnim faktorom infertiliteta je u dvosmernoj interakciji sa razvojnim stadijumom zrelih jajnih ćelija koje daju embrione gradusa 2 merenih sa sve tri raspoložive skale u disertaciji
- g) Na celom uzorku ispitanica, u statističkom modelu korigovanom etiologijom, godinama i biohemijskom trudnoćom, transferisani embrioni su u suprotnim odnosima sa skorovima anksioznost, depresija, stres, agresivnost, i povučenost. Ovo je posledica otklona prema Th-2 citokinima u endometriumu nakon intrauterusnog

embriotransfera i pokrenutih mehanizama za prihvatanjem fetalnog alografta. Bez obzira na pomak prema Th-2 citokinima u samom endometriumu, tj. bez obzira na novo okruženje tj uterus, ispitivani odnosi i u ovoj fazi zavise od mehanizama koji su prethodili stvaranju embriona koji su odabrani za transfer. U prilog ovom zaključku govore dobijene negativne korelacije između distresa i Σ ET u ST fazi samo kod TFI žena. Raniji dokazi o nedostatku dovoljne količine IL-1 β unutar folikularnog okruženja ovih žena, otkriva da će i implantaciona moć ovih embriona biti manja, i posledično pomak prema Th-2 citokinima biće neodgovarajući.

10. Značaj dobijenih očekivanih i neočekivanih odnosa između ispitivanih psiholoških faktora i obeležja ishoda VTO ciklusa kod žena sa neobjašnjenim infertilitetom, endometriozom i TFI:

- a) Kod neobjašnjenog infertiliteta pozitivni odnosi između distresa DASS-21 i broja embriona gradusa 2 sa jedne strane i broja atrečnih oocita sa druge strane, nameću da budemo kritičniji kada je u pitanju selekcija embriona gradusa 2 kod ove etiologije.
- b) Pozitivni odnosi u ET i ST fazi između debljine endometriuma i skora poremećaja mišljenja BPRS-wr kod svih žena, i skora agresivnosti u TFI žena, upućuju nas da kritički sagledamo debljinu endometrijuma kada analiziramo adekvatnost implantacionog prozora.
- c) U endometriozu se uočava divergentno delovanje pojedinih psiholoških faktora "PPIŽ" instrumenta tako što je sa sumom embriona gradusa 1, pozitivno korelisao skor agresivnosti (BPRS-hs) ($p=0.023$) a negativno skor depresivnosti DASS-d ($p=0.031$) u fazi COH-a.

11. Studijska ST faza je po svom vremenskom odredištu ustvari poslednja faza u VTO ciklusu odn. početak menstrualne faze kada je u pitanju menstrualni ciklus žene koja nije postigla trudnoću, stoga nije iznenađujuća pojava istih odnosa između obeležja iz početne faze i u fazi ST. Upravo ovakva ritmičnost je zabeležena u žena sa neobjašnjenim infertilitetom i odnosi se na visoko značajnu negativnu korelaciju između uzbuđenosti

BPRS-a i debljine endometriuma dobijenu i u početnoj fazi i u fazi ST. Ova nas navodi na značaj skale BPRS-19 u otkrivanju uzročno posledičnih odnosa kod neobjašnjeg infertiliteta.

12. Korišćeni psihološki instrumenti su snažno sredstvo u rukama svakog ginekologa koji radi u VTO jedinicama.

13. "PPIŽ" instrument je osetljiv pokazatelj promena u ponašanju infertilne žene tokom VTO procedure.

14. Šire implikacije: pažljivo biranje psiholoških tretmana prema negativnim indikatorima trudnoće "PPIŽ" instrumenta može povećati uspešnost VTO.

15. Određivanje skora agresije BPRS-hs, povezuje ponašanje infertilne žene sa mogućnostima da ostvari trudnoću.

16. Ova studija će u budućnosti omogućiti ciljano delovanje psihologa na psihološki faktor koji je doveden u vezu sa prethodnim indikatorom neuspešne VTO:

- a) Smanjenje početnog skora BPRS-a omogućiće bolji rast endometriuma u pacijentkinja sa neobjašnjenim infertilitetom.
- b) Smanjujući skor depresije, anksioznosti i poremećaja mišljenja u početnom merenju omogućiće veći broj kvalitetnih jajnih ćelija i veći broj i bolji kvalitet embriona u neobjašnjenom infertilitetu
- c) Smanjujući negativan uticaj skora povučenosti BPRS-wr i poremećaja mišljenja BPRS-td na embriogenezu u žena sa endometriozom na početku, OPU i ET fazi VTO ciklusa smanjiće zbir embriona lošeg kvaliteta (Σ Embriona gradusa 4) i doprineće manjoj inflamaciji u jajnicima u ovih žena.
- d) Skor anksioznosti HAMA-14 i HAMA-6 na početku VTO daje negativan efekat na stopu implantacije u PCOS žena. U ovih žena sama priroda se pobrinula da ih visokom bazalnom anksioznošću poštedi mehanizama koji dovode do ispoljavanja

simptoma hiperstimulisanih jajnika, a koji su potpomognuti još više implantacijom ukoliko do nje dođe.

17. Otvara se pitanje za jednu multidisciplinarnu studiju u kojoj će učestvovati psiholog, i da li je moguće indikatore trudnoće postavljene u disertaciji poput agresije i uzbuđenosti, potpomognuti nekom psihološkom intervencijom u budućnosti i ostvariti veće šanse za začeće.

7. LITERATURA

- ¹ World Health Organization: Report of the Meeting on the Prevention of Infertility at the Primary Health Care Level. 1983, WHO, Geneva, WHO/MCH//1984.4.
- ² Jeronimus BF, Ormel J, Aleman A, Penninx BWJH, Riese H. "Negative and positive life events are associated with small but lasting change in neuroticism". *Psychological Medicine* 2013;43(11):2403–15.
- ³ Sarapik A, Velthut A, Haller-Kikkatalo K, Faure G, Béné MC, Carvalho de Bittencourt M, Massin F, Uibo R, Salumets A. Follicular proinflammatory cytokines and chemokines as markers of IVF success. *Clin.Dev Immunol* 2012;5:459-606.
- ⁴ Domar A, Keith G, Garcia-Velasco J, La Marca A, Barriere P, Beligotti F. Understanding the perceptions of and emotional barriers to infertility treatment: a survey in four European countries. *Human Reproduction* 2012;0(0):1-7.
- ⁵ Rosner M. Recovery From Traumatic Loss: A Study of Women Living Without Children After Infertility. Doctorate in Social Work (DSW). Dissertations. No 20. 2012.
- ⁶ Kamath MS, Bhattacharya S. Demographics of infertility and management of unexplained infertility. *Best Pract. Res. Clin Obstet Gynaecol* 2012;26:729-738.
- ⁷ Rama M, Margaret DH, Edith C. Cytokines, Stress and immunity. *Psychological Stress and Its Relationship to Cytokines and Inflammatory Diseases*. Eds Nicholas P. Plotnikoff, Robert E. Faith, Anthony J. Murgo, and Robert A. 30-49. By Taylor and Frangys Group, an Informa business Good. 2007.

- ⁸ Marshal GD, Agarwal SK, Lloyd C, Cohen L, Heninniger EM, Morris GJ. Cytokine dysregulation associated with exam stress in healthy medical students. *Brain Behav. Immun* 1998;12:297-307.
- ⁹ Kang D, Fox C. Th1 and Th2 cytokine responses to academic stress. *Res. Nurs. Health* 2001;24:245-257.
- ¹⁰ Pandey GN, Yogesh D. Cytokines, Stress and immunity. Role of Cytokines in Depression. Eds Nicholas P. Plotnikoff, Robert E. Faith, Anthony J. Murgu, and Robert A. 52-66. By Taylor and Frangys Group, an Informa business Good. 2007.
- ¹¹ Matheson MC, Ellis JA, Raven J, E Walters H, Abramson MJ. Association of IL8, CXCR2 and TNF- α polymorphisms and airway disease. *Journal of Human Genetics* (2006) 51, 196–203; doi:10.1007/s10038-005-0344-7
- ¹² Strieter RM. Interleukin-8: a very important chemokine of the human airway epithelium. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;283:L688–L689
- ¹³ Marshal GD, Agarwal SK, Liloyd C, Cohen L, Henniger EM, and Morris GJ . Cytokine dysregulation associated with exam stress in healthy medical students. *Brain Behav Immun* 1998;12:297-307.
- ¹⁴ Kang D, Fox C. Th1 I Th2 cytokine responses to academic stress. *Res Nurs Health* 2001;24:245-257
- ¹⁵ Louise CH, Jos AB, Christofer GE, Phillip TM and John TC. Cytokines, Stress and immunity. Loneliness, Dysphoria, Stress, and Immunity: A Role for Cytokines. Eds Nicholas P, Plotnikoff, Robert E. Faith, Anthony J. Murgu, and Robert A. 67-85. By Taylor and Frangys Group, an Informa business Good. 2007.

¹⁶ Miller G, Cohen S, and Ritchey A. Chronic psychological stress and regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model. *Health Psychol* 2002;21:531-541.

¹⁷ Suzanne CS, Margaret EK. Worried to Death? Cytokines Stress and immunity. *Stress, Worry and Immune Dysregulation in Health and HIV*. Eds Nicholas P. Plotnikoff, Robert E. Faith, Anthony J. Murgu, and Robert A. 17-28. By Taylor and Frangys Group, an Informa business Good. 2007.

¹⁸ Stetler CA, Murali R, Chen E, Miller GE. Stress, immunity and disease, in *Handbook of Stress Medicine*, Cooper CL., Ed., Taylor and Francis, London. 2005.

¹⁹ Kronfol Z. Cytokines, Stress And Immunity. *Behavioral Effects Of Cytokines: A Psychiatrist's Perspective*. Eds Nicholas P. Platnikoff, Robert E. Faith, Anthony J. Murgu, and Robert A. 1-16. Taylor and Frangys Group, an Informa business Good. 2007.

²⁰ Moss RB, Mercandeti A, Vojdani A. TNF-Alpha And Chronic Fatigue Syndrome. *Clin, J. Immunol.* 1999;19:314-1997.

²¹ Dreisback AW, Hendrickson T, Beezhold D. Elevated Levels Of Tumor necrosis Factor Alpha In Postdialysis Fatigue. *Int J Artif Organs* 1998;21:83.

²² Sklar AH, Beezhold DH, Newman N. Postdialysis fatigue: lack of effect of a biocompatible membrane. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 31:1007.

²³ Entzian P, Linnemann K, Schlaak M. Obstructive Sleep Apnea Syndrome And Circadian Rhythms Of Hormones And Cytokines, *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:10-808.

- ²⁴ Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO. Elevation Of Plasma Cytokines In Disorders Of Excessive Daytime Sleepiness: Role Of Sleep Disturbance And Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1313.
- ²⁵ Lanhaus W, Hrupka B. Cytokines And Appetite, In *Cytokines And Mental Health*, Kronfol Z, Ed. Kluwer Academic Publishers, 9, San Diego, 2003.
- ²⁶ Arsenijevic D, Girardier L, Sezdoux L. Altered Energy Balance And Cytokine Gene Expression In A Murine Model Of Chronic Infection With *Toxoplasma Gondii*. *Am. J. Physiol.* 1997;272:908.
- ²⁷ Cooper AL, Brouwer S, Turnbull AV. Tumor Necrosis Factor-Alpha And Fever After Peripheral Inflammation In The Rat. *Am. J. Physiol.* 1994;36:14-31.
- ²⁸ Barton BE. Il-6-Like Cytokines And Cancer Cachexia: Consequences Of Chronic Inflammation. *Immunol. Res.* 2001;23:41.
- ²⁹ Bossola M, Muscaritoli M, Bellantone R. Serum Tumor Necrosis Factor Alpha Levels In Cancer Patients Are Discontinuous And Correlate With Weight Loss. *Eur. J. Clin. Invest.* 2000; 30; 1107.
- ³⁰ Ikemoto S, Sugimura K, Yoshida N. TNF Alpha, IL-1 Beta And IL-6 Production B Y Peripheral Blood Monocytes In Patients With Renal Cell. Carcionoma. *Anticancer Res* 2000;20:317.
- ³¹ Mantovani G, Maccio A, Mura L. Serum Levels Of Leptin And Pro-Inflammatory Cytokines In Patients With Advanced-Stage Cancer At Different Sites. *J Mol Med* 2000;78:554.

- ³² Okada S, Okusaka T, Ishii H. Elevated Serum Interleukin-6 Levels In Patients With Pancreatic Cancer. *Jap.J Clin.Oncol.* 1998;28:12.
- ³³ Zhang GJ, Adachi I. Serum Interleukin-6 Levels Correlate to Tumor Progression And Prognosis In Metastatic Breast Carcinoma. *Anticancer Res.* 1999;19:1427.
- ³⁴ Bruunsgaard H, Pedersen AN, Schroll M. TNF-Alpha, Leptin, And Lymphocytes Function In Human Aging *Life Sci* 2000;67:2721.
- ³⁵ Pedersen BK, Bruunsgaard H, Ostrowski K. Cytokines In Aging And Exercise. *Int J Sports Med* 2000;21:S4.
- ³⁶ Malaguarnea L, Ferlito L, Imbesi RM. Immunosenescence: A Review *Arch Gerontol Geriatr* 2001;32:1.
- ³⁷ Yeh SS, Schuster MW. Geriatric Cachexia: The Role Of Cytokines. *Am J Clin Nutr* 1999;70:183.
- ³⁸ Ghanshyam N, Dwivedi P, Dwivedi Y. Cytokines, Stress And Immunity. Role of Cytokines in Depression, Eds Nicholas P. Platnikoff, Robert E. Faith, Anthony J. Murgu, and Robert A. 51-66. Taylor and Frangys Group, an Informa business Good; 2007.
- ³⁹ Kronfol Z, Remick D. Cytokines And The Brain: Implications For Clinical Psychiatry. *Am. J. Psychiatr.* 2000;157:683.
- ⁴⁰ Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A. Cytokine-Associated Emotional And Cognitive Disturbances In Humans. *Arch. Gen. Psychiatr.* 2001;58:445.

- ⁴¹ Duscheiko G. Side Effects Of Alpha Interferon In Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 1997;26:1125.
- ⁴² Denicoff KD, Rubinow DR, Papa MZ. The Neuropsychiatric Effects Of Treatment With Interleukin-2 And Lymphokine-Activated Killer Cells. *Ann Int Med* 1987;107:293.
- ⁴³ West WH, Tauer KW, Yannelli JR. Constant-Infusion Recombinant Interleukin-2 In Adoptive Immunotherapy Of Advanced Cancer. *New Engl. J. Med.* 1987;316:898.
- ⁴⁴ Avitsur R, Weidenfield J, Yirmiya R. Cytokines Inhibit Sexual Behavior In Female Rats: II Prostaglandins Mediate The Suppressive Effects Of Interleukin-1 Beta. *Brain Behav. Immun.* 1999;13:33.
- ⁴⁵ Avitsur R, Yirmiya R. Cytokines Inhibit Sexual Behavior in Female Rats: I. Synergistic Effects of Tumor Necrosis Factor Alpha And Interleukin-1. *Brain Behav. Immun.* 1999; 13:14.
- ⁴⁶ Antsiferova YS, Sotnikova NY, Posiseeva LV, Shor AL. Changes in the T-Helper Cytokine Profile And In Lymphocyte Activation At the Systemic And Local Levels In Women With Endometriosis. *Fertil Steril.* 2005;84(6):1705-11.
- ⁴⁷ Podgaec S, Abrao MS, Dias JA Jr, Rizzo LV, Oliveira RM, Baracat EC. Endometriosis: An Inflammatory Disease with a Th2 immune Response Component. *Hum Reprod* 2007;22(5):1373-9.
- ⁴⁸ Mier-Cabrera J, Jiménez-Zamudio L, García-Latorre E, Cruz-Orozco O, Hernández-Guerrero C. Quantitative And qualitative Peritoneal Immune Profiles, T-Cell Apoptosis And Oxidative Stress-Associated Characteristics In Women With Minimal and Mild Endometriosis. *BJOG.* 2011;118(1):6-16.

- ⁴⁹ Andrei MM, Tudor D, Răzvan C, Radu FMH, Carmen B, Maria PR, Dan M. Serum Anti-Inflammatory Cytokines For The Evaluation Of Inflammatory Status In Endometriosis. *Journal of Research in Medical Sciences* 2015;20(7):668-674.
- ⁵⁰ Sarapik A, Haller-Kikkatalo K, Utt M, Teesalu K, Salumets A, Raivo U. Serum Anti-endometrial Antibodies in Infertile Women – Potential Risk Factor for Implantation Failure, *American Journal of Reproductive Immunology* 2010;63(5):349–357.
- ⁵¹ Vassiliadis S, Relakis K, Papageorgiou A, Athanassakis I. Endometriosis and infertility: a multi-cytokine imbalance versus ovulation, fertilization and early embryo development. *Clin Dev Immunol.* 2005;12(2):125-9
- ⁵² Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. *Annu Rev Immunol* 2001;19:423-74.
- ⁵³ Basini G, Mainardi GL, Bussolati S, Tamanini C. Steroidogenesis, proliferation and apoptosis in ovine granulosa cells: role of tumour necrosis factor- α and its possible signalling mechanisms. *Reproduction, Fertility and Development*, 2002;14(3):141-150.
- ⁵⁴ Sasson RN, Winder SK, Amsterdam A. Induction of apoptosis in granulosa cells by TNF[alpha] and its attenuation by glucocorticoids involve modulation of Bcl-2. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2002;294(1):51-59.
- ⁵⁵ Porter DA, Vickers SL, Cowan RG, Huber SC, Quirk SM. Expression and function of Fas antigen vary in bovine granulosa and theca cells during ovarian follicular development and atresia. *Biol Reprod*, 2000;62(1):62-66.

⁵⁷ Jaskelainen M, Kyronlahti A, Anttonen M, Nishi Y, Yanase T, Secchiero P, Zauli G, Tapanainen JS, Heikinheimo M, Vaskivuo TE. TRAIL pathway components Ovarian Follicular Atresia 69 and their putative role in granulosa cell apoptosis in the human ovary. *Differentiation* 2009;77(4):369-376.

⁵⁸ Quirk SM, Harman RM, RG Cowan. Regulation of Fas Antigen (Fas, CD95)-Mediated Apoptosis of Bovine Granulosa Cells by Serum and Growth Factors. *Biology of Reproduction*, 2000;63(5):1278-1284.

⁵⁹ Vickers SL, Cowan RG, Harman RM, Porter DA, Quirk SM. Expression and Activity of the Fas Antigen in Bovine Ovarian Follicle Cells. *Biology of Reproduction* 2000;(62)(1):54-61.

⁶⁰ David HT, Catherine MHC. Basic Gynecology-Some Related Issues. Ovarian Follicular Atresia 43-76. Eds Prof. Atef Darwish. 2012.

⁶¹ Mor G, Cardenas I, Abrahams V, Guller S. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2011;1221:80–87.

⁶² Kelly RW, King AE, Critchley HO. Cytokine control in human endometrium. *Reproduction* 2001;121(1):3-19.

⁶³ Maybin JA, Critchley HO. Progesterone: a pivotal hormone at menstruation. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2011;1221:88–97.

⁶⁴ Dominguez F, Galan A, Martin JJ, Remohi J, Pellicer A, Simon C. Hormonal and embryonic regulation of chemokine receptors CXCR1, CXCR4, CCR5 and CCR2B in the

human endometrium and the human blastocyst. *Molecular Human Reproduction* 2003;9:189–198.

⁶⁵ Kitaya K, Nakayama T, Okubo T, Kuroboshi H, Fushiki S, Honjo H. Expression of macrophage inflammatory protein-1 β in human endometrium: its role in endometrial recruitment of natural killer cells. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003;88:1809–1814.

⁶⁶ Jones RL, Hannan NJ, Kaitu'u TJ, Zhang J, Salamonsen LA. Identification of chemokines important for leukocyte recruitment to the human endometrium at the times of embryo implantation and menstruation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004;89:6155–6167.

⁶⁷ Carlino C, Stabile H, Morrone S, Bulla R, Soriani A, Agostinis C, Bossi F, Mocci C, Sarazani F, Tedesco F. Recruitment of circulating NK cells through decidual tissues: a possible mechanism controlling NK cell accumulation in the uterus during early pregnancy. *Blood* 2008;111(6):3108-15.

⁶⁸ Paria BC, Reese J, Das SK, Dey SK. Deciphering the cross-talk of implantation: advances and challenges. *Sciences* 2002;296(5576):2185-8.

⁶⁹ Dunn CL, Kelly RW, Critchley HO. Decidualization of the human endometrial stromal cell: an enigmatic transformation. *Reproductive Biomedicine Online* 2003;7(2):151-61.

⁷⁰ King AE, Critchley HO. Oestrogen and progesterone regulation of inflammatory processes in the human endometrium. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2010;120(2-3):116-26.

⁷¹ Dominguez F, Yanez-MoM, Sanchez-Madrid F, Simon C. Embryonic implantation and leukocyte transendothelial migration: different processes with similar players? *FASEB Journal* 2005;19:1056–1060.

⁷² Goetzl EJ, Banda MJ, Leppert D. Matrix metalloproteinases in immunity. *Journal of Immunology* 1996;156(1):1-4.

⁷³ David Dong ZM, Aplin AC, Nicosia RF. Regulation of angiogenesis by macrophages, dendritic cells, and circulating myelomonocytic cells. *Current Pharmaceutical Design* 2009;15(4):365-79.

⁷⁴ Steinbrink K, Wolf M, Jonuleit H, Knop J, Enk AH. Induction of tolerance by IL-10-treated dendritic cells. *Journal of Immunology*. 1997;159(10):4772-4780.

⁷⁵ Blois SM, Kammerer U, Alba SC, Tometten MC, Shaikly V, BarrientosG, Jurd R, Rukavina D, Thomson AW, Klapp BF, Fernández N, Arck PC. Dendritic cells: key to fetal tolerance? *Biology of Reproduction* 2007;77(4):590–598.

⁷⁶ Miyazaki S, Tsuda H, Sakai M, Hori S, Sasaki Y, Futatani T, Miyawaki T, Saito S. Predominance of Th2-promoting dendritic cells in early human pregnancy decidua. *Journal of Leukocyte Biology* 2003;74(4):514-522.

⁷⁷ Nagamatsu T, Schust DJ. The contribution of macrophages to normal and pathological pregnancies. *American Journal of Reproductive Immunology* 2010;63(6):460–471.

⁷⁸ Garalejić E, Bojović-Jović D, Damjanović A, Arsić B, Pantić I, Turjancanin-Pantelić D, Perović M. Hamilton anxiety scale (HAMA) in infertile women with endometriosis and its correlation with magnesium levels in peritoneal fluid. *Psychiatr Danub* 2010;22(1):64-7.

⁷⁹ Aguado LI. Role of The Central And Peripheral Nervous System In The Ovarian Function. *Microsc Res Tech* 2002;59: 462–473.

⁸⁰ Greiner M, Paredes A, Araya V, Hernan EL. Role of Stress and Sympathetic Innervation in the Development of Polycystic Ovary Syndrome *Endocrine*, 2005;28(3):319 -324.

⁸¹ Mayerhofer A, Dissen GA, Costa ME, Ojeda SR. A role for neurotransmitters in early follicular development: Induction of functional follicle-stimulating hormone receptors in newly formed follicles of the rat ovary. *Endocrinology* 1997;38(8):3320-3329.

⁸² Ojeda SR, Lara HE. The menstrual cycle and its disorders. 26–32, Eds Pirke KM, Wuttke W and Scheiweg U. Springer-Verlag: Berlin, 1989.

⁸³ Ojeda SR, Aguado LI. Catecholamines as hormones regulators. 293–310, Eds Ben-Jonathan N, Bahr JM and Weiner RI. Raven Press: New York,1985.

⁸⁴ Burden HW. Catecholamines as hormone regulators.261–278, Eds by Ben-Jonathan N, Bahr JM, and Weiner RI. Raven Press: New York, 1985.

⁸⁵ Lara HE, McDonald JK, Ahmed CE, Ojeda SR. Guanethidine-mediated destruction of ovarian sympathetic nerves disrupts ovarian development and function in rats. *Endocrinology* 1990;127:2199–2209.

⁸⁶ Lara HE, Dorfman M, Venegas M. Changes in sympathetic nerve activity of the mammalian ovary during a normal estrous cycle and in polycystic ovary syndrome: Studies on norepinephrine release. *Microsc Res Tech*. 2002;59(6):495-502.

- ⁸⁷ Komya L, Bodis J, Koppan M, Tinneberg HR, Torok A. Modulatory effect of Acetylcholine on Gonadotropin- Stimulated Human Granulosa Cell Steroid Secretio 2001; 52(2):104-107.
- ⁸⁸ Heider U, Pedal I, Spanel-Borowski K. Increase In Nerve Fibers And Loss Of Mast Cells In Polycystic And Postmenopausal Ovaries. *Fertility and Sterility* 2001;6(75):1141-1147.
- ⁸⁹ Jedel E, Waern M, Gustafson D, Lande'n M, Eriksson E, Holm G, Nilsson L, Lind AK, Janson PO, Stener-Victorin E. Anxiety And Depression Symptoms In Women With Polycystic Ovary Syndrome Compared With Controls Matched For Body Mass Index. *Human Reproduction* 2010;25(2):450–456.
- ⁹⁰ Csemiczky G, Landgren BM, Collins A. The Influence Of Stress And State Anxiety On The Outcome Of IVF-Treatment: Psychological And Endocrinological Assessment Of Swedish Women Entering IVF-Treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79(2):113-8.
- ⁹¹ Lynch CD, Sundaram R, Maisog JM, Sweeney AM, Buck GM. Preconception Stress Increases The Risk Of Infertility: Results From A Couple-Based Prospective Cohort Study-The LIFE Study. *Hum Reprod* 2014; 23(0):1–9.
- ⁹² Li XH, Ma YG, Geng LH, Qin L, Hu H, Li SW. Baseline Psychological Stress And Ovarian Norepinephrine Levels Negatively Affect The Outcome Of In Vitro Fertilisation. *Gynecol Endocrinol.* 2011; 27(3):139-43.
- ⁹³ Minami M. Immobilization stress induces interleukin-1b mRNA in rat hypothalamus. *Neurosci Lett* 1991;123:254–6.

- ⁹⁴ Merali Z, Lacosta S, Anisman H. Effect Of Interleukin-1-Beta And Mild Stress On Lateration Of Norepinephrine, Dopamine And Serotonin Neurotransmission: A Regional Microdialysis Study. *Brain Res* 1997;761:225-235.
- ⁹⁵ Connor TJ, Leonard BE. Depression, Stress And Immunological Activation: The Role Of Cytokines In Depressive Disorders. *Life Sci* 1998;62(7):583-606.
- ⁹⁶ Leonard BE, Song C. Stress, Depression And The Role Of Cytokines. *Adv Exp Med Biol* 1999;461:251-65.
- ⁹⁷ Tilders FJ, Schmidt ED. Cross-sensitization between immune and non-immune stressors. A role in the etiology of depression? *Adv Exp Med Biol* 1999;461:179–197.
- ⁹⁸ Anisman H, Merali Z. Cytokines, Stress, And Depressive Illness. *Brain Behav Immunol* 2002;16(5):513-24.
- ⁹⁹ Jovanović V, Žuljević D, Brdarić D. The Depression Anxiety And Stress Scale (DASS-21): The structure of the negative affect in adolescents. *Engrami* 2011;33(2):19-28.
- ¹⁰⁰ Cousineau TM, Domar AD. "Psychological impact of infertility". *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21(2):293–308.
- ¹⁰¹ Rini CK, Dunkel-Schetter C, Wadhwa PD, Sandman CA. Psychological adaptation and Birth outcomes: role of personal resources, stress and social-cultural context in pregnancy. *Health Psychol* 1999;18:333.
- ¹⁰² Menning BE. The emotional needs of infertile couples. *Fertil Steril* 1980;34(84):313-319.

- ¹⁰³ American Psychiatric Association, Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders, 432, 4th ed., American Psychiatric Association, Washington, DC. 1994.
- ¹⁰⁴ Giudice LC. Endometriosis. Endometriosis and embryo implantation. 68-79. Eds Luk Rombauts, Jim Tsaltas, Peter Maher and David Healy. Blackwell Publishing. 2008.
- ¹⁰⁵ Sohrabvandi F, Abedinia N, Pirjani R, Jafarabadi M. Effect of anxiety and depression on ART outcome. Iranian Journal of Reproductive Medicine 2008;6(2):89-94.
- ¹⁰⁶ Finnstrom O, Kallen B, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Olausson PO. Maternal and Child Outcome After In Vitro Fertilization—A Review Of 25 Years Of Population-Based Data From Sweden. Acta Obstet Gynecol Scand 2011;90(5):494-500.
- ¹⁰⁷ Zollner U, Dietl J. Perinatal Risks after IVF And ICSI. Perinat Med, 2013;41:17-22.
- ¹⁰⁸ Castaneda JO, Segerstrom SC. Effect of stimulus type and worry on Physiological response to fear, J Anx Dis 2004;18(6):809-823
- ¹⁰⁹ Hoehn-Saric R, McLeod DR, Zimmerli WD. Somatic manifestation in women with generalized anxiety disorder. Arch Gen Psychiatry 1989;46(12):1113-9.
- ¹¹⁰ Lyonfields JD, Borkovec TD and Thayer JF. Vagal tone in generalized anxiety disorder and the effects of aversive imagery and worrisome thinking. Behavior Therapy 1995;26:457-466.
- ¹¹¹ Dhabhar FS, McEwen BS. Bidirectional effects of stress and glucocorticoid hormones on immune function: possible explanations for paradoxical observations, in Psychoneuroimmunology, Chap 10, Eds Ader R, Felten DL, Cohen N. Eds Academic Press, San Diego. 2001.

¹¹² Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull* 2004;130:601.

¹¹³ Futerman AD, Kemeny ME, Shapiro D, Fahey JL. Immunological and physiological changes associated with induced positive and negative mood. *Psychosom Med* 1994;56:499.

¹¹⁴ La Via MF, Munno I, Lydiard RB, Workman EW, Hubbard JR, Michel Y, Paulling E. The influence of stress intrusion on immunodepression in generalized anxiety disorder patients and controls. *Psychosom Med* 1996;58:138.

¹¹⁵ Ntrivalas EI, Kwak-Kim JY, Gilman-Sachs A, Chung-Bang H, Ng SC, Beaman KD, Mantouvalos HP, Beer AE. Status of peripheral blood natural killer cells in women with recurrent spontaneous abortions and infertility of unknown aetiology. *Hum Reprod* 2001;16:855-61.

¹¹⁶ King K, Smith S, Chapman M, et al. Detailed analysis of peripheral blood natural killer (NK) cells in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2010;25:52-8.

¹¹⁷ Sacks G, Yang Y, Gowen E, Smith S, Fay L, Chapman M. Detailed analysis of peripheral blood natural killer cells in women with repeated IVF failure. *Am J Reprod Immunol* 2012;67(5):434-42.

¹¹⁸ Marie P. Immune Regulation During Pregnancy In Relation To Allergy And In Women Undergoing In Vitro Fertilization. 17-23. Linkopking University. 2012.

¹¹⁹ Segerstrom SC, Solomon GF, Kemeny ME, Fahey JL. Relationship of worry to immune sequelae of the Northridge earthquake. *J Behav Med* 1998;21:433.

¹²⁰ Futerman AD, Kemeny ME, Shapiro D, Fathey JL. Immunological and physiological changes associated with induced positive and negative mood. *Psychosom Med* 1994;56:499.

¹²¹ Granot I, Gnainsky Y, Dekel N. Endometrial inflammation and effect on implantation improvement and pregnancy outcome. *Reproduction*. 2012;144(6):661-8.

¹²² Peasley-Miklus C, Vrana SR. Effect of worrisome and relaxing thinking on fearful emotional processing. *Neh Res Ther* 2000;38:129.

¹²³ Benschop RJ, Nieuwenhuis EE, Tromp EA, Godaert GL, Ballieux RE, Doornen LJ. Effects of beta-adrenergic blockade on immunological and cardiovascular changes induced by mental stress. *Circulation* 1994;89:762.

¹²⁴ Craske MG, Rapee RM, Jackel L, Barlow DH. Qualitative dimensions of worry in DSM-III-R generalized anxiety disorder subjects and nonanxious controls. *Behav Res Ther* 1989;27:397-402.

¹²⁵ Andrei Mihai M, Tudor D, Răzvan C, Radu Florin MH, Carmen B, Maria PR, Dan M. Serum Anti-Inflammatory Cytokines For The Evaluation Of Inflammatory Status In Endometriosis. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2015;20(7):668-674.

¹²⁶ Lansdown A, Aled RD. The sympathetic nervous system in polycystic ovary syndrome: a novel therapeutic target? *Clinical Endocrinology* 2012;77(6):791-801.

¹²⁷ Yildirim A, Aybar F, Kabakci G. Heart Rate Variability In Young Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 2006;11(4),306–312.

- ¹²⁸ Tekin G, Tekin A, Kiliçarslan EB. Altered Autonomic Neural Control Of The Cardiovascular System In Polycystic Ovary Syndrome. *International Journal of Cardiology*. 2008;130(1):49–55.
- ¹²⁹ Giallauria F, Palomba S, Cascella T. Abnormal Heart Rate Recovery After Maximal Cardiopulmonary Exercise Stress Testing In Young Overweight Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Clinical Endocrinology* 2008;68:88–93.
- ¹³⁰ Hedner J, Darpö B, Ejnell H. Reduction In Sympathetic Activity After Long-Term CPAP Treatment In Sleep Apnoea: Cardiovascular Implications. *European Respiratory Journal*. 1995;8:222–229.
- ¹³¹ Amato G, Conte M, Mazziotti G, Lalli E, Vitolo G, Tucker AT, Bellastella A, Carella C, Izzo A. Serum and follicular fluid cytokines in polycystic ovary syndrome during stimulated cycles. *Obstetrics and Gynecology* 2003;101:1177-82.
- ¹³² Măluțan AM, Drugan T, Ciorțea R, Mocan-Hognogi R, Bucuri C, Rada MP, Mih D. Serum Anti-Inflammatory Cytokines For The Evaluation Of Inflammatory Status In Endometriosis. *Journal of Research in Medical Sciences* 2015;20(7):668–674.
- ¹³³ Orvieto R. Controlled ovarian hyperstimulation-an inflammatory state. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 2004;11:424-6.
- ¹³⁴ Krasnow JS, Tollerud DJ, Naus G, DeLoia JA. Endometrial Th2 cytokine expression throughout the menstrual cycle and early pregnancy, *Human Reproduction* 1996;11(8):1747-1754.

- ¹³⁵ Carbone F, Procaccini C, De Rosa V, Alviggi C, De Placido G, Kramer D. Divergent Immunomodulatory Effects Of Recombinant And Urinary-Derived FSH, LH, And Hcg On Human CD4+ T Cells. *J Reprod Immunol* 2010;85(2):172-179.
- ¹³⁶ Piccinni MP, Giudizi MG, Biagiotti R, Be Ioni L, Giannarini L, Sampognaro S. Progesterone Favors The Development Of Human T Helper Cells Producing Th2 -Type Cytokines And Promotes Both IL-4 Production And Membrane CD30 Expression In Established Th1 Cell Clones. *J Immunol* 1995;155:128-133.
- ¹³⁷ Pandey GN, Dwivedi Y. Cytokines Stress And Immunity. Role Of Cytokines In Depression. 51-66. Eds Nicholas P. Plotnikoff, Robert E. Faith, Anthony J. Murgo, and Robert A. Taylor and Frangys Group, an Informa business Good. 2007.
- ¹³⁸ Musselman DJ. Higher than normal plasma interleukin-6 concentrations in cancer patients with depression: preliminary findings. *Am. J Psychiatr.* 2001;158(8):1252-7.
- ¹³⁹ Thomas A.J. Increase In Interleukin-1Beta In Late Life Depression. *Am J Psychiatr* 2005;62:175–177.
- ¹⁴⁰ O' Brien SM, Scott LV, Dinan TG. Cytokines: Abnormalities In Major Depression And Implications For Pharmacological Treatment. *Human Psychopharmacol Clin Esp* 2004;19(6):397-403.
- ¹⁴¹ Weisse CS. Depression And Immunocompetence: A Review Of The Literature. *Psychol Bull* 1992;111:475–489.
- ¹⁴² Karagouni EE, Chryssikopoulos A, Mantzavinos T, Kanakas N, Dotsika EN. Interleukin-1beta and interleukin-1alpha may affect the implantation rate of patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1998;70:553-559.

¹⁴³ Bonetti TCS, Salomao R, Brunialti M, Braga DPAF, Borges E, Silva IDCG. Cytokine and hormonal profile in serum samples of patients undergoing controlled ovarian stimulation: interleukin-1 β predicts ongoing pregnancy. *Human Reproduction*, 2010;25(8):2101-2106.

¹⁴⁴ Dimitrov DH, Lee S, Yantis J, Honaker C, Coelho R, Braidia N, Walss-Bass C. Disequilibrium of Cytokine Serum Levels in Veterans With Chronic Schizophrenia Medicated With Antipsychotics: Association With Measures of Excitement and Hostility, *Articles About Psychiatry: Schizophrenia, From The Primary Care Companion* 2015,17(5):doi:10.4088/PCC.15101812.

¹⁴⁵ Whale R, Fialho R, Rolt M, Eccles J, Pereira M, Keller M, File A, Haq I, Tibble J. Psychomotor retardation and vulnerability to interferon alpha induced major depressive disorder: Prospective study of a chronic hepatitis C cohort. *Journal of Psychosomatic Research* 2015;79(6): 640–645.

¹⁴⁶ Dantzer R, Wollmann EE, Yirmiya R. Cytokines, Stress, and Depression Cytokines and the etiology of major depression, 32-33, Eds Springer, 1999

¹⁴⁷ Timotijević I, Paunović VR. Skale Za Procenu Anksioznosti. *Instrumenti Kliničke Procene u Psihijatriji*. 149-158. Izdavač: Insistut za mentalno zdravlje Beograd. 2003.

¹⁴⁸ Matthiesen SM, Frederiksen Y, Ingerslev HJ, Zachariae R. Stress, distress and outcome of assisted reproductive technology (ART): a meta-analysis. *Hum Reprod* 2011;26(10):2763-76.

¹⁴⁹ Segerstrom SC, Kemeny M. Cytokines, Stress and immunity. Worried to Death? Stress, Worry, and Immune Dysregulation in Health and HIV. 17-28. Eds Nicholas P. Plotnikoff, Robert E. Faith, Anthony J. Murgo, and Robert A. Good, 2006.

¹⁵⁰ Paik IH, Toh KY, Lee C, Kim JJ, Lee SJ. Psychological Stress May Induce Increased Humoral And Decreased Cellular Immunity. *Behav Med.* 2000;26(3):139-41.

¹⁵¹ Dru S, Aslam A, Khan A, Kelly J, Apte R. Interleukin-10 Promotes Pathological Angiogenesis By Regulating Macrophage Response To Hypoxia During Development. Eds Patricia Bozza, Instituto Oswaldo Cruz and FIOCRUZ, Brazil. *PLoS ONE.* 2008.

¹⁵² Carbone F, Procaccini C, De Rosa V, Alviggi C, De Placido G, Salvatore Longobardi D, Matarese G. Divergent Immunomodulatory Effects Of Recombinant And Urinary-Derived FSH, LH, And Hcg On Human CD4+ T Cells. *Journal of reproductive immunology.* 2010;85(2):172–179.

¹⁵³ Heider MD, Ingo PMD, Spanel-Borowski K. Increase In Nerve Fibers And Loss Of Mast Cells In Polycystic And Postmenopausal Ovaries. Ulrike, Ph.D..*Fertility and Sterility.* 2001;75(6):1141-1147.

¹⁵⁴ Dyer CA, Erickson GF. Norepinephrine Amplifies Human Chorionic Gonadotropin-Stimulated Androgen Biosynthesis By Ovarian Theca-Inter-Stitial Cells. *Endocrinology* 1985;116:1645–52.

¹⁵⁵ Ojeda SR, Dissen GA, Malamed S, Hirshfield AN. A Role For Neuro- Trophic Factors In Ovarian Development. *Ovarian cell interactions: genes to physiology.* New York: Springer-Verlag, 1993;181–202.

¹⁵⁶ Lara HE, Ferruz JL, Luza S, Bustamante DA, Borges Y, Ojeda SR. Activation Of Ovarian Sympathetic Nerves In Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinology* 1993; 133:2690-5.

- ¹⁵⁷ Lansdown A, Aled RD. The Sympathetic Nervous System In Polycystic Ovary Syndrome: A Novel Therapeutic Target? *Clinical Endocrinology*. 2012;77:791-801.
- ¹⁵⁸ Etgen AM, González-Flore O, Todd BJ. The Role Of Insulin-Like Growth Factor- I And Growth Factor-Associated Signal Transduction Pathways In Estradiol And Progesterone Facilitation Of Female Reproductive Behaviors. *Front Neuroendocrinol*. 2006;27(4):363-75.
- ¹⁵⁹ Pendergast JS, Tuesta LM, Bethea JR. Oestrogen Receptor Beta Contributes To The Transient Sex Difference In Tyrosine Hydroxylase Expression In The Mouse Locus Coeruleus. *J Neuroendocrinol*. 2008;20(10):1155-64.
- ¹⁶⁰ Kelly MJ, Wagner EJ. Estrogen Modulation Of G-Protein-Coupled Receptors. *Trends Endocrinol Metab*. 1999;10(9):369–374.
- ¹⁶¹ Quesada A, EtgenAM. Insulin-like growth factor-1 regulation of α 1-adrenergic receptor signaling is estradiol dependent in the preoptic area and hypothalamus of female rats. *Endocrinology*. 2001;142:599–607.
- ¹⁶² Mendez P, Azcoitia I, Garcia-Segura LM. Estrogen Receptor Alpha Forms Estrogen Dependent Multimolecular Complexes With Insulin-Like Growth Factor Receptor And Phospatidylinositol 3-Kinase In The Adult Rat Brain. *Mol Brain Res*. 2003;112(1):170–176.
- ¹⁶³ Paul FT. Steroidogenesis in Experimentally Induced Atretic Follicles of the Hamster: A Shift from estradiol to Progesterone Synthesis. *Endocrinology*. 1980;108(5); doi: <http://dx.doi.org/10.1210/endo-108-5-1885>.

¹⁶⁴ Salas C, Julio-Pieper M, Valladares M, Pommer R, Vega M, Mastronardi C, Kerr B, Ojeda SR, Lara HE, Romero C. Nerve Growth Factor-Dependent Activation of trkA Receptors in the Human Ovary Results in Synthesis of Follicle-Stimulating Hormone Receptors and Estrogen Secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006;91(6): doi: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-1925>.

¹⁶⁵ Dimitrov DH, Lee S, Yantis J, Honaker C, Coelho R, Braida N, Walss-Bass C. Disequilibrium of Cytokine Serum Levels in Veterans With Chronic Schizophrenia Medicated With Antipsychotics: Association With Measures of Excitement and Hostility, *Articles About Psychiatry: Schizophrenia, From The Primary Care Companion* 2015,17(5):doi:10.4088/PCC.15l01812.

¹⁶⁶ Maurer M1, Stebut E. Macrophage inflammatory protein-1. *Int J Biochem Cell Biol.* 2004;36(10):1882-6.

¹⁶⁷ Sathyapalan T, and Atkin SL. Mediators of Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome in Relation to Adiposity, *Mediators Inflamm* 2010; ID 758656, 2010.

¹⁶⁸ Daniel De B, Jacques C, Jean-Charles P, Marc-Jacques D, Jean-Louis V. Microvascular Blood Flow is altered in Patients with Sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2002;166:98-104.

¹⁶⁹ Krisher RL. The Effect Of Oocyte Quality On Development. *J Anim Sci.* 2004;82:14-23.

¹⁷⁰ Xu H, Schultze-Mosgau A, Agic A, Diedrich K, Taylor RN, Hornung D. Regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted (RANTES) and monocyte chemoattractant protein 1 in follicular fluid accumulate differentially in patients with and without endometriosis undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2006;86(6):1616-20.

- ¹⁷¹ Acuña E, Fornes R, Fernandois D, GarridoM, Greiner M, Hernan L, ParedesAH. Increases in norepinephrine release and ovarian cyst formation during ageing in the rat. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2009;7(1):64.
- ¹⁷² Smitz J, Cortvrind R. Oocyte in-vitro maturation and follicle culture: current clinical achievements and future directions. *Human Reproduction*. 1999;14(1):145-161.
- ¹⁷³ Mayerhofer A, Dissen GA, Costa ME, Ojeda SR. *Endocrinology* 1997;138:3320–3329.
- ¹⁷⁴ Ojeda SR, Lara H, Ahmed CE. *Semin. Reprod. Endocrinol.* 1989;7: 52–60.
- ¹⁷⁵ Serova L, Rivkin M, Nakashima A, Sabban EL. Estradiol Stimulates Gene Expression Of Norepinephrine Biosynthetic Enzymes In Rat Locus Coeruleus. *Neuroendocrinol.* 2002;75(3):193-200.
- ¹⁷⁶ Jääskeläinen M, KyrölahtiA, Anttonen M, Nishi Y, Yanase T, Secchiero P, Zauli G, Tapanainen JS, Heikinheimo M, Vaskivuo TE. TRAIL pathway components and their putative role in granulosa cell apoptosisin the human ovary. *Differentiation.* 2009;77(4):369-76.
- ¹⁷⁷ Jamnongjit M, Hammes SR. “Ovarian steroids : the good, the bad, and the signals that raise them,” View at Google Scholar :View at Scopus. *Cell Cycle*, 2006;5(11):1178–1183.
- ¹⁷⁸ Goldstein D. Catecholamines and stress, *Endocrine Regulations*, 2003; 37: 69–80.
- ¹⁷⁹ Backer D, Creteur J, Preiser J, Dubois MJ, Jean-Louis V. Microvascular Blood Flow is altered in Patinets with Sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2002;166:98-104.

¹⁸⁰ Kazuhiro K, Yinghui e, Cheng GL, Nanami K, Maarten SG, Rami R, Toshinobu T, Aaron JWH. *Developmental Biology*, Paracrine regulation of the resumption of oocyte meiosis by endothelin-1, 2009;327(1):62–70.

¹⁸¹ Tynml K, Yu J, McCormarck DG. Capillary and arteriolar responses to local vasodilators are impaired in a rat model of sepsis. *J Appl Physiol* 1998;84:837-844.

¹⁸² Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, Esquivel-Soto J, Morales-González, Á, Esquivel-Chirino C, Durante-Montiel I, Sánchez-Rivera G, Valadez-Vega C. Inflammation, Oxidative Stress, and Obesity. *Int J Mol Sci*. 2011;12(5): 3117–3132.

¹⁸³ Tamilselvi R, Skinner H. Coronary blood flow. *Continuing Education in Anaesthesia*.2005;5(2):61-64.

¹⁸⁴ Dantzer R, Wollmann EE, Yirmiya R. Cytokines, Stress, and Depression Cytokines and the etiology of major depression, 32-33, Eds Springer, 1999

¹⁸⁵ Sakic B, Szechtman H, Braciak T, Richards C, Gauldie J, Denburg JA. Reduced preference for sucrose in autoimmune mice: a possible role of interleukin-6. *Brain Res Bull* 1997;44:155-165.

¹⁸⁶ Anonimni autor. Pravilnik o sadržaju i obimu prava na zdravstvenu zaštitu iz obaveznog zdravstvenog osiguranja i o participaciji za 2011. godinu, službeni glasnik br. 7/2011 član 10, stav 1. tačka 4.

SKRAĆENICE

Aspiracija folikula (Ovum Pick Up)	OPU
Vantelesna oplodnja	VTO
Generalizovana anksiozna bolest	GAD
Gama interferon	IFN γ
Granulocit makrofag koloni stimulirajući factor	GM-CSF
Dan u kome se ordinira zavšna injekcija (The day of oocyte maturation triggering)	OMT
Dendritične ćelije	DC
Debljina endometriuma (The thickness of the endometrial)	TE
Dužina ovarijalne stimulacije (The ovarian stimulation phase length)	SPL
Embrio transfer	ET
Endometrioza	EI
Zbit periovulatornih folikula (The Periovulatory follicle)	Σ PF
Zbir sakupljenih jajnih ćelija	Σ ocita
Zbir zrelih jajnih ćelija	Σ MII
Zbir zrelih jajnih ćelija	Σ MII+ivf 2pn
Zbir nezrelih jajnih ćelija gradusa MI	Σ MI
Zbir nezrelih jajnih ćelija gradusa GV	Σ GV
Zbir atretičnih jajnih ćelija	Σ DG
Zbir oplodjenih jajnih ćelija	Σ 2pn
Zbir embriona za intrauterusni transfer	Σ ET
Zbir embriona	Σ E
Intracitoplazmatska injekcija spermatozoidom	ICSI
Infertilitet udružen sa endometriozaom, endometrioza	EI

Implantacionastopa (Implantation rate)	IR
Interleukin 10	IL-10
Interleukin 2	IL-2
Interleukin 4	IL-4
Interleukin 6	IL-6
Interleukin 8	IL-8
Interleukin-1 β	IL-1 β
Interleukin-1 α	IL-1 α
Interferon- γ	IFN- γ
Inhibitorni faktor leukemije	LIF
Kategorije kvaliteta embriona od prvog do petog gradusa	Grade ¹ -Grade ⁵
Kratka skala za psihijatrijsku procenu (Brief Psychiatric Rating Scale)	BPRS-19
Kontrolisana ovarijalna hiperstimulacija	COH
Makrofag inhibirajući faktor	MIF
Maksimalan nivo estradiola tokom kontrolisane ovarijalne stimulacije - E ₂ max	COH
Neobjašnjen infertilitet	UI
Nivo estradiola na dan završne injekcije maturacije jajne ćelije - E ₂ OMT ili E ₂ COH trigger	
Norepinefrin	NE
Vazoaktivni intestinalni peptid	VIP
Psihološki Profil Infertilnih Žena	PPIŽ
Sindrom policističnih jajnika	PCOS
Skala depresivnosti, anksioznosti i stresa (The depression anxiety and stress scale)	DASS-21
Subskala anksiozno-depresivnih simptoma (Brief Psychiatric Rating Scale subscale scores Anxious/Depression)	BPRS-ad
Subskala poremećaja mišljenja (Brief Psychiatric Rating Scale subscale scores Thinking disorder)	BPRS-td
Subskala povučenosti	BPRS-wr

(Brief Psychiatric Rating Scale subscale scores Withdrawal/Retardation)	
Subskala uzbuđenosti	BPRS-a
(Brief Psychiatric Rating Scale subscale scores Activation)	
Subskala agresivnosti	BPRS-hs
(Brief Psychiatric Rating Scale subscale scores Hostility/Suspiciousness)	
Subskala depresije skale DASS-21	DASS-d
Subskala anksioznosti skale DASS-21	DASS-a
Subskala stresa skale DASS-21	DASS-s
Stopa fertilizacije (Fertilization rate)	FR
Statistička značajnost manja od 0.05	*
Statistička značajnost manja od 0.01	**
Tubarni faktor infertiliteta	TIF
Tumor nekrozis faktor	TNF
Ukupna količina primljenih gonadotropina (the total amount of gonadotrophins used)	TAG
Ukupan broj embriona	$\sum E$
Faza serumskog testiranja trudnoće na β -hCG	ST
Hamiltonova skala za procenu anksioznosti (Hamilton Anxiety Rating Scale)	HAMA-14
Hamiltonova subskala za procenu anksioznosti (Hamilton Anxiety Rating Scale 6 items)	HAMA-6
Hipotalamo hipofizna adrenalna osovina	HPA
Glukokortikoidi	GCs

BIOGRAFIJA AUTORA

Dragana Bojović Jović, rođena 07.08.1967. godine u Vranju, Srbija, br. lk. X320079, JMBG 0708967747044. Medicinski Fakultet u Beogradu upisala 1986/87 god i završila dana 29.09.1992 god. U Beogradu na Ginekološko akušerskoj klinici „Narodni front“, zaposlena od dana 02.06.1998 god. Specijalizaciju upisala 1994/95 i završila dana 06.10.1998. Magisterijum upisala 1996/97. Odbranom magistarske teze pod nazivom „Hemodinamske promene u evaluaciji policističnih jajnika“ stekla akademski naziv magistra medicinskih nauka. Laparoskopskom hirurgijom i histeroskopijom se bavi od 1998 god, i deo je operativnog tima GAK Narodni Front koji je bio začetnik laparoskopске hirurgije iz oblasti ginekologije u Srbiji. Iskustvo u ultrasonografiji i Collor Dopler ultrazvuku od 1993 god.

Na Odeljenju za arteficialnu reproduktivnu tehniku sa dnevnom bolnicom je od 2007. godine. Dana 03.05.2012. godine je odbranila rad uže specijalizacije pod nazivom - Nivo magnezijuma u peritonealnoj tečnosti infertilnih žena sa endometriozom- Na osnovu toga stekla stručni naziv specijaliste fertiliteta i steriliteta. Od 2007 godine deo je tima za vantelesnu oplodnju, Prof Elijane Garalejić. Doktorske studije iz oblasti fertiliteta i steriliteta upisala je 2013.godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu, pod mentorstvom prof.dr Aleksandar Damjanović. Autor je monografije Atlas hisperosalpingografije i naučnih i stručnih radova iz oblasti fertiliteta i steriliteta. Imenovana je za mentora dela specijalističkog staža.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Dragana Bojović Jović

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

PSIHOLOŠKI PROBLEMI ŽENA KOJE SE LEČE ZBOG INFERTILITETA I NJIHOVE
KORELACIJE SA ISHODOM VANTELESNE OPLODNJE

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 12.05.2016. godine



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Dragana Bojović Jović

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada PSIHOLOŠKI PROBLEMI ŽENA KOJE SE LEČE ZBOG INFERTILITETA
I NJIHOVE KORELACIJE SA ISHODOM VANTELESNE OPLODNJE

Mentor Profesor Aleksandar Damjanović

Potpisani Dragana Bojović Jović

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 12.05.2016.

Dragana Bojović Jović

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

PSIHOLOŠKI PROBLEMI ŽENA KOJE SE LEČE ZBOG INFERTILITETA I NJIHOVE KORELACIJE SA ISHODOM VANTELESNE OPLODNJE

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 12.05.2016.

