

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 28.04. 2016. godine, broj 5940/4 imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„ Psihološki problemi žena koje se le e zbog infertiliteta i njihove korelacije sa ishodom vantelesne oplodnje”

kandidata mr dr Dragana Bojovi Jovi , zaposlene u Ginekološko akušerskoj klinici „Narodni Front”, kao lekar specijalista ginekologije i akušerstva. Mentor je Prof. dr Aleksandar Damjanovi .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof.dr Snežana Raki , redovni profesor, Ginekološko akušerske klinike „Narodni Front”, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Mladenko Vasiljevi , redovni profesor, Ginekološko akušerske klinike „Narodni Front”, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
3. Prof dr Ratomir Ganovi , profesor u penziji, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija mr sci Dragane Bojovi Jovi napisana je na 227 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, radna hipoteza, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 14 grafikona, 78 tabela, i 15 ilustracija. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenic korištenih u tekstu.

U **uvodu** je definisan značaj i uloga psihopatoloških faktora i distresa, otkrivaju i mogu u ulogu u razjašnjenju uzroka infertiliteta. Istaknuta je nedovoljna zastupljenost instrumenata kliničke psihijatrije, njihova dostupnost i upotrebna vrednost u ispitivanju infertiliteta, ali i dosadašnja saznanja o štetnim efektima psihopatoloških faktora, stresa, anksioznosti i depresije. Istaknuti su na ini interakcije imunih parametara tzv citokina i psihologije žene, njihova zastupljenost unutar stimulisanog jajnika i endometrijuma i posebno njihov značaj u objašnjenju mogućih mehanizama neuspeha u vantelesnoj oplodnji. Navedeni su dosadašnji rezultati istraživanja o negativnim efektima psihopatoloških faktora, anksioznosti, depresije i stresa na ishod vantelesne oplodnje i opisani patofiziološki procesi sa posebnim osvrtom na imunomodulatornu ulogu stresa i spoljašnje i unutrašnje mehanizme oštećenja oocita.

Prikazana su aktuelna saznanja o etiopatogenezi endometrioze, sindroma policističnih jajnika, neobjašnjenog i tubarnog faktora kao najčešćih ženskih faktora infertiliteta. Opisana je udruženost endometrioze i inflamatornih citokina kao i pretpostavljeni mehanizmi nastanka oštećenja kroz pregled savremenih epidemioloških, kliničkih i eksperimentalnih studija. Opisana je ključna uloga inflamatornih komponenti imunog sistema u održavanju ovarijalne i uterine homeostaze. Opisan je značaj imunog sistema za uspešnu implantaciju i održavanje trudnoće. Istaknuta je uloga inflamatornih citokina u fiziološkim uslovima kao i značaj ovih faktora u patološkim stanjima i injiciranju promena u ponašanju (depresivno raspoloženje, briga, anksioznost, agresija, uzbuđenost, poremećaj mišljenja, povučenost). Predložena je značajna primena baterije od tri psihometrika BPRS-19, HAMA-14 i DASS 21 skale, zajedno

označeni kao PPIŽ instrumentarijum, u merenju promena u ponašanju i njihov kapacitet da generišu različite matrice u odnosima između ovarijalnih i psiholoških faktora sa jedne strane i uterušnih i psiholoških faktora sa druge strane, u ispitivanim grupama infertilnih bolesti žena: PCOS, endometriozis, neobjašnjenom (UI) i tubarnom infertilitetu (TFI).

Detaljno je prikazan uticaj i povezanost kvalitativnog odgovora stimulisanih jajnika, i debljine endometriuma kao proinflammatoryh okidača u aktivaciji unutrašnjih apoptotičnih događaja i indukovanju psiholoških promena žene unutar procedure vantelesnog oplodjenja (VTO).

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se u ispitivanju psiholoških problema infertilnih žena pre započinjanja bilo koje procedure objedinjene u programu vantelesnog oplodjenja. Ciljevi doktorske teze bili su da se ispita dinamika promena: (a) skora depresije (b) skora anksioznosti (c) skora stresa, (d) skora uzbuđenosti, (e) skora poremećaja mišljenja, (f) skora povučenosti i (g) skora agresivnosti od početka do finalnog ishoda tretmana infertiliteta sadržanog u proceduri vantelesnog oplodjenja

Takodje, cilj je bio i da se odredi razlika u skorovima psihopatoloških faktora, depresije, anksioznosti i stresa između ispitivanih grupa infertilnih bolesti žena u fazi pred započinjanje stimulacije jajnika (Početak IVF-a), fazi kontrolisane ovarijalne stimulacije (COH faza), fazi finalnog sazrevanja jajne ćelije (preoperativna OPU faza), fazi oplodjenja u in vitro uslovima (ET faza), i fazi finalnog ishoda merenog serumskim testiranjem beta hCG subjedinice (ST faza).

I na kraju da se ustanovi istovremena interakcija između kvalitativnih faktora ovarijalne stimulacije i endometriuma sa ispitivanim psihološkim skorovima tehnikama intervjua i upitnika.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je istraživanje sprovedeno na Ginekološko akušerskoj klinici GAK „Narodni front“ Medicinskog fakulteta u Beogradu. Sve istraživačke procedure kliničke studije su bile odobrene od strane Etičkog odbora Ginekološko akušerske klinike „Narodni front“ i Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu i sprovedene u skladu sa etičkim principima i smernicama za brigu o ljudima.

Opisan je model tretmana infertiliteta obuhvaćen procedurem vantelesnog oplodjenja kombinovanom primenom visoko prečišćenih i rekombinantnih gonadotropina. Precizno su navedeni naivni postupci i tehnike odvajanja jajnih ćelija. Definisana je kvaliteta dobijenih embriona rangiranjem u 5 rangova prema broju blastomera i stepenu fragmentacije. Pojedinačno su navedene procedure i tehnike određivanja skorova ispitivanih psiholoških faktora. Detaljno je opisana metodologija određivanja psiholoških promena tehnikom intervjuja dva psihometrika: BPRS-19 i HAMA-14 i tehnikom upitnika DASS-21 skale, tokom trajanja ciklusa procedure vantelesnog oplodjenja. Tehnikom BPRS-19 skale je obuhvaćeno određivanje skorova psihopatoloških faktora definisanih podskalama anksiozno-depresivnog faktora, uzbuđenosti, povučenosti, poremećajem mišljenja, i agresivnosti. Tehnikom HAMA-14 skale je definisana anksioznost sa svim psihološkim i pratećim organskim simptomima. Tehnikom DASS-21 skale je definisana distres sa odvajanjem depresije, anksioznosti i stresa u pripadajućim podskalama.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 186 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ovo istraživanje je pokazalo da tokom svih ispitivanih faza u proceduri vantelesne oplodnje, dolazi do neposrednih promena u dinamici skorova ispitivanih psihometrika u tretmanu infertiliteta studijskih grupa žena naizmeničnim merenjem na kraju svake terapijske faze infertiliteta unutar procedure VTO.

Dinamika promena ispitivanih psihopatoloških skorova i skorova distresa tokom VTO procedure od akutnog uključivanja predstavljena je kroz prateći širok spektar psiholoških i psihosomatskih simptoma objedinjenih u PPIŽ instrumentu (kombinovana primena instrumenata BPRS-19, HAMA-14, DASS-21).

Značajne razlike između grupa su pokazane na početku merenja u pogledu ukupnog psihopatološkog skora BPRS-19-skale sa zapaženo višim vrednostima u endometriozu i neobjašnjem infertilitetu, a najnižim vrednostima u PCOS i TFI grupi. Analizom skora distresa pokazane su značajne razlike u skorima depresije DASS-d unutar faze finalne maturacije i u lutealnoj ST fazi i pri tom je dobijena ista raspodela tj najviše vrednosti skora su pokazane u grupi sa PCOS i TIF. Analizom razlika u skorima anksioznosti DASS-a pokazane su najviše vrednosti u ženama sa endometriozom i PCOS, unutar faze kontrolisane ovarijalne hiperstimulacije (COH). Skalom anksioznosti HAMA-14 i HAMA-6 nije zabeležena osetljivost za međugrupne razlike u skorima anksioznosti.

Zapažene su promene u vremenu tokom celokupnog perioda praćenja u skorovima psihopatoloških faktora (BPRS-19), anksioznosti (HAMA-14) i distresa (DASS-21) u ispitivanim etiološkim grupama. Nadalje, rezultati su pokazali da skor anksiozno-depresivnog faktora BPRS-ad pokazuje značajan porast u lutealnoj fazi vantelesne oplodnje u PCOS, UI i TFI ženama, dok promene u ženama sa endometriozom pokazuju značajan pad u fazi kontrolisane ovarijalne hiperstimulacije i finalnog sazrevanja jajnih ćelija. Rezultati su takođe pokazali statistički značajno smanjenje skora poremećaja mišljenja (BPRS-td) od bazalnog do vremena embriotransfera kod endometrioze i UI. Statistički veoma značajan pad u skorima agresivnosti BPRS-hs dobijen je kod UI i endometrioze u vremenskom intervalu od početka do ST faze. Promene skora anksioznosti HAMA-14 i HAMA-6 u smislu porasta, zapažene su u PCOS, neobjašnjem infertilitetu i endometriozu dok su naprednim pretraživanjem zapažene promene i u TFI ženama.

U ženama sa neobjašnjim infertilitetom ukupni DASS-21 skor i skor depresije, naknadnim poredjenjem nisu pokazali statistički značajnu promenu u vremenu, dok su skor anksioznosti i stresa, pokazali značajne promene. Kod ostalih studijskih grupa došlo je do zapaženih razlika u dinamici promena u vremenu i ukupnog skora DASS-21, i pripadaju ih skorova negativnog afektiviteta. Naime u pogledu skora i depresije i anksioznosti došlo je do značajnog pada tokom VTO procedure samo u grupi ženama sa endometriozom dok je u ostalim grupama došlo do porasta a što je statistički potvrđeno i kod ženama sa TFI i kod PCOS. Nadalje oigledan porast stresa podskale DASS-s u ST fazi statistički veoma značajan je pokazan kod TFI ženama.

Kod žena sa PCOS, neobjašnjenim infertilitetom i endometriozom dobijen je značajan pad stresa u ET fazi u odnosu na po etno merenje, a što je razlog i nižim vrednostima u lutealnoj fazi istih u odnosu na po etno merenje.

Rezultati dobijeni primenom baterije od tri psihometrika tzv. PPIŽ instrument pokazali su da postoje specifičnosti u dinamici promene psiholoških skorova nakon izlaganja specifičnim terapijskim procedurama skladnih fazi tretmana i uzroku infertiliteta.

Udruženost skorova i obeležja ishoda unutar terapijskih faza sadržanih u proceduri vantelesne oplodnje takođe je pokazalo specifičnosti prema pripadnosti određenoj etiološkoj grupi infertiliteta.

Na celom uzorku žena pokazana je negativna povezanost između u navedenih skorova PPIŽ instrumenta sa nivoom estradiola, brojem periovulatornih folikula, brojem jajnih ćelija, brojem embriona, sumom oplođenih jajnih ćelija, stopom fertilizacije i stopom implantacije. Primenom ANCOVE potvrđena je pozitivna povezanost po etnih skorova "PPIŽ" instrumenta sa sumom atretičnih jajnih ćelija, sumom embriona gradusa 1 i sumom embriona gradusa 4.

Kod žena sa neobjašnjenim infertilitetom analiziranje po etnih psihopatoloških skorova pokazuju negativne odnose između u: 1.-skora uzbuđenosti BPRS-a i sledećih obeležja stimulacije: maksimalnog nivoa estradiola, debljine endometriuma i ukupnog broja embriona; 2. anksiozno-depresivnog skora BPRS-ad i broja zrelih oocita; 3. skora poremećaja mišljenja BPRS-td sa brojem embriona gradusa 3. Kod istih žena u COH fazi, dominira pozitivna udruženost skora ukupnog distresa DASS-21 i skora povučenosti BPRS-wr sa atretičnim oocitama i embrionima dobrog kvaliteta.

U grupi sa endometriozom u fazi in vitro oplodjenja (ET) i grupi TFI u lutealnoj fazi (ST) postoji pozitivna udruženost između psihopatoloških skorova depresije BPRS-ad, povučenosti BPRS-wr i agresije BPRS-hs sa debljinom endometriuma.

Kod PCOS žena pokazana je negativna udruženost bazalno izmerenog anksiozno-depresivnog skora BPRS-ad, sa sumom nezrelih oocita GV, kao i u lutealnoj fazi sa sumom

periovulatornih folikula. Kod istih žena korišćenjem skale HAMA-14 dobijena je negativna udruženost sa sumom GV unutar COH faze, a skalom DASS u lutealnoj fazi.

Manji distress dobijen je u trudnih unutar faze *in vitro* oplodnje (ET) i unutar lutealne faze (ST) u poredjenju sa netrudnim ženama, i to skoro dvostruko veće ih skorova u netrudnih žena u odnosu na trudne u lutealnoj fazi *vantelesne* oplodnje.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

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 povećanu srčanu stopu i mišićnu tenziju tokom nastale brige (Suzanne i Margaret 2007, Kastaneda i Segerstrom 2004). Naši rezultati porasta skorova opšte psihopatologije i negativnih afektiviteta (depresija, anksioznost, stres) tokom ovog tretmana infertiliteta, kod svih grupa ispitanica ponaosob, pokazali su povećanu fiziološku reaktivnost i time nam omogućili ili 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 (Hoehn-Saric i sar, 1989, Lyonfields i sar, 1995) nasuprot studijskoj grupi žena u tezi, koja je pokazala od faze do faze unutar procedure *vantelesnog* oplodjenja značajne promene.

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 u toj lutealnoj fazi hormonski podržanog ciklusa, prevazilaze inhibitorno delovanje progesterona na oslobađanje NK-1 elijskih proinflatornih citokina kao što su IL-6, LIF, IL-8 i TNF- α na imunološki posredovane psihološke reakcije (Granot i sar, 2012). U prilog našem rezultatu dominantne autonomne regulacije u ST fazi govori i studija izloženosti fobijom strahu (Peasley-Miklus i Vrana, 2000) 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-1 elija u odnosu na manje bružne u momentu bazičnog ispitivanja tj bez stresora. Objašnjenje ovog

izostanka treba tražiti u prošlosti sa eš im simpati kim reaktivnostima na dnevne stresore što bi moglo desenzitirati adrenergi ke receptore koji posreduju u stresom indukovanom uve anju broja NK elija (Benschop i sar, 1994). U novonastaloj situaciji kada NK elije slabije odgovaraju na akutne simpati ke impulse u žena sa istorijom visoke brige mogao bi izostati i inhibitorni uticaj progesterona. Ovakva analiza bi mogla odgovarati ženama koje se suo avaju sa jednim od najtežih i najbolnijih životnih iskustava tj. infertilitetom, i koje vremenom nakon u ustalih brižnih reakcija na autne stresore i dalje pokazuju simpati ku reaktivnost ali postaju imunološki rezistentne na hormonske uticaje progesterone. Iz ovoga proisti e da je za potpuno hormonsko delovanje progesterona neophodna intaktna osovina delovanja autonomnog nervnog sistema.

Kod sagledavanja vremenskih promena psihopatološkog skora skale BPRS-19 i pripadaju ih podskala tokom VTO tretmana, uo eno je poklapanje statisti ki zna ajnih promena u vremenu i kod endometrioze i kod neobjašnjenog infertiliteta i to za ukupan skor BPRS-19 skale, skor simptoma depresije podskale BPRS-ad, skor poreme aja mišljenja podskale BPRS-td i skor agresije BPRS-hs podskale. Kod obe etiologije postoji smanjenje skora BPRS agresivnosti i BPRS poreme aja 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 poreme aja mišljenja. Podudaranje vremenskih promena psihopatoloških faktora kod endometrioze i neobjašnjenog infertiliteta ide u prilog saznanjima da se model imuno-psihološke komunikacije tj. moduliranje odnosa proinflamatornih i antiinflamatornih citokina tokom VTO tretmana kod ovih etiologija poklapa (Antsiferova i sar, 2005, Podgaec i sar, 2007, Mier-Cabrera i sar, 2011, Andrei i sar, 2015).

Vremenska kriva pada skora depresije BPRS-ad od po etnog testiranja do momenta izvo enja embriotransfera u endometriozi je kao slika u refleksiji krive porasta nivoa Th-2 citokina (IL-4, IL13) unutar vremenskog intervala kontrolisane ovarijalne hiperstimulacije (COH) 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 pove anjem skora depresije u vreme embriotransfera (Marie 2012). Ova statisti ki zna ajna promena skora depresije u žena sa

endometriozom je rezultat pozitivnih efekata gonadotropne stimulacije i pomeranja ravnoteže ka antiinflamatornim citokinima u endometriozu (Malutan 2015).

Rezultati u disertaciji prikazuju i odvojeno psihopatološke faktore, operacionalizuju značajan pad u skorima BPRS-19, depresiji BPRS-ad, skorima poremećaja mišljenja BPRS-td i skorima agresivnosti BPRS-hs u žena koje su ostvarile trudnoću od trigerovanja finalnog sazrevanja oocita (OPU) do serumskog testiranja beta hCG-a (ST). Sa druge strane operacionalizovan je značajan porast depresije BPRS-ad i agresivnosti BPRS-hs zabeležen u netrudnih žena unutar istog vremenskog intervala. Ovim se naši stavovi poklapaju sa rezultatima studije Csemiczky 2000 u kojoj je pokazano da su infertilne žene imale značajno veći i skor agresivnosti tj sumnji avosti 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 (Pandey i Dwivedi 2007, Musselman 2001, Thomas 2005, O'Brien i sar, 2004, Wrisse 1992). Drugi indirektni dokaz koji sugeriše ulogu citokina u depresiji jeste takvo posmatranje stresa, koji je glavni rizik faktor za depresivno raspoloženje, i koji menja ne samo imuni sistem već i nivo nekoliko citokina (Minami 1991, Merali i sar, 1997, Connor i Leonard, 1998).

Saznanja da je detekcija interleukina IL-1 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 (Karagouni i sar, 1998, Bonetti i sar, 2010). Studija na pacijentima sa šizofrenijom pokazala je značajnu korelaciju između IL-4 kao i IL-1 sa skorom agresivnosti obradeno Hochbergovom metodom (Dimitrov i sar, 2015). Ista studija takođe je pokazala značajnu korelaciju između proinflamatornih citokina IL-1, IL-2, IL-6 i antiinflamatornog IL-4, sa skorom uzbuđenosti na istim pacijentima (Dimitrov i sar, 2015). U delimičnoj saglasnosti sa ovom studijom su i unutar disertacije prikazani rezultati merenja razlike u skorima uzbuđenosti između trudnih i netrudnih žena u danu OMT tj COH fazi koji su pokazali manji skor uzbuđenja u trudnih žena u odnosu na netrudne žene.

U rezultatima disertacije, u grupi žena sa TFI značajno manji procenat trudnih žena (20,0%) podrepljen je rezultatom studije Sarapik i sar, 2012 u kojoj su dobijene niže vrednosti IL-1 u folikularnoj te nosti 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 uzbuđenja) za njihovu manifestaciju su odgovorni nivoi IL-1 .

Skor motorne usporenosti tj povučenosti u disertaciji nije pokazao značajne promene u vremenu u svih ispitivanih grupa i pored grafički prikazanih velikih odklona. Motorna usporenost u endometriozu i neobjašnjenom infertilitetu je pokazala istu krivu promene u vremenu koja se ogleda padom skora unutar faze kontrolisane ovarijalne hiperstimulacije do dana trigeru finalne maturacije oocita i zatim porastom do dana serumskog testa na trudnoću. Odsustvo statističke značajnosti u vremenskim promenama u ženama sa neobjašnjenim infertilitetom i pored velikih odklona intenziteta skora povučenosti u fazi COH i nakon toga, opravdava sposobnost žena u neobjašnjenom infertilitetu da jednom postignut nivo IFN u fazi stimulacije, održava i nakon toga tj u fazi OPU i fazi ET (Marie 2012). Ovi rezultati su u saglasnosti sa analizama studije Dantzer i sar, 1999 u kojima primena interferona gama (IFN- γ) rezultuje efektima na ponašanje rezultiraju i efektima anksioznosti i psihomotornom retardacijom.

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 (Garaleji i sar. 2010) tako da ženama sa endometriozom ST skor anksioznosti od 7.70 ± 4.14 odgovara preoperativni skor 9.54 ± 7.34 , a ženama sa neobjašnjenim infertilitetom ST skor anksioznosti 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.

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 interleukina 10 (IL-10) iz makrofaga u indukovanoj hipoksiji (stresogen) i posledicima indukovanju neovaskularizacije (Dru i sar, 2008), navode nas na kontrolisanu i individualiziranu primenu gonadotropina kako umanjenjem nivoa stresa ne bi poremetili angiogenezu. 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 da zasigurno treba favorizovati pozitivne efekte visoko pre i β enih gonadotropina i balansirati ih sa primenom rekombinantnih gonadotropina tokom VTO. In vitro modulišu im efektima rekombinantnih prema visoko pre i β enim urinarnim folikul-stimulišu im hormonom (FSH), luteiniziraju im hormonom (LH), i humanim horionskim gonadotropinom (hCG), bavila se studija Carbone i sar, 2010. Kombinovana primena rekombinantnog FSH i hCG snažno redukuje Th-1 citotoksi nost smanjuju i IFN- γ sekreciju a uvećava produkciju antiinflamatornog Th-2 citokina IL-10. Imunomodulišu u aktivnost nisu imali visoko pre i β eni 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. Naši rezultati u porastu sva tri stepena afektiviteta nakon operativne faze tj unutar faza lutealne podrške (ET i ST) govore da je izvestan stepen inflamacije i posledice neovaskularizacije neophodan za uspešan tok VTO procedure. Isti autori, Carbone i sar, 2010 su pokazali da je progesteron odgovoran za umanjenje Th-1 citotoksi nosti u endometriumu zbog favorisanja uvećane produkcije Th-2 citokina (IL-4, IL-5) i posledice neovaskularizacije za opstanak fetalnog alografta i održavanje uspešne trudnoće (Piccinni i sar, 1995). Značaj efekata stresa u ostvarivanju trudnoće dobijen u doktorskoj tezi potvrdile su i studije sprovedene u vreme hCG administracije (Karagouni i sar. 1998) i uzimanja jajnih ćelija (Bonetti i sar, 2010), su pokazale povezanost detektabilnosti IL-1 β u žena sa većom stopom implantacije.

Registrovan pad DASS stresa u fazi ET-a kod ispitivanih etiologija objašnjava inhibitorno delovanje ordiniranog progesterona na proinflamatorne citokine TNF, IL1 β , IL6 (Kelly i sar, 2001, Maybin i Critchley, 2011). Vraćajući se na prethodna saznanja da ovi citokini doprinose

lošem raspoloženju jasno je da stres od početka primene progesterona u danu aspiracije jajnih folikula do izvođenja embriotransfera možemo držati pod kontrolom jer smo poboljšali percepciju. Nasuprot ovom očekivanju nakon toga u ST fazi skor depresije raste, u svim etiološkim grupama iako su citokini depresije pod uticajem progesterona inhibirani (Kelly i sar, 2001, Maybin i Critchley, 2011). Rezultati žena koje nisu ostvarile trudnoću, ukazuju na to da u ST fazi depresivno raspoloženje značajno raste iz razloga što sa padom progesterona u neuspeloj proceduri dolazi do oslobađanja inhibitorynog uticaja progesterona nad Th-1 citokinima i do menstrualnog krvavljenja. Za razliku od njih u trudnih žena s obzirom na novonastalu sintezu majinog progesterona taj inhibitoryni uticaj nad Th-1 citokinima se pojačava, te nivo sva tri negativna afektiviteta biva manji u odnosu na bazalni, ali ipak u blagom porastu u odnosu na prethodni skor depresije ostvaren unutar ET faze.

U ovom istraživanju, registrovano je 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 (Heider i sar, 2001). U situaciji svakodnevnog okidanja akutnih psiholoških stresora, dodatnom aktivacijom i inače prekomerno ekscitiranog simpatičkog nervnog sistema a preko povećanog nivoa LH dolazi do pojačane sinteze androgena i posledično do povećanog broja cisti u policističnom jajniku (Dyer i Erickson 1985, Ojeda i sar, 1993). Sekundarni razlog za porast skora depresije i anksioznosti u COH-u je povećana 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 u žena sa policističnim jajnicima na gonadotropnu i simpatičku stimulaciju (Dyer i Erickson 1985, Ojeda i sar, 1993). Povećano stvaranje estradiola tokom COH-a je u pozitivnoj sprezi sa simpatičkim nervnim sistemom, lokalno na nivou jajnika povećavaju i gustinu adrenergičkih nervnih vlakana (Lara i sar, 1993), i povratnim delovanjem na nivou CNS-a regulišu i generalizovani simpatički

tonus (Lansdown i Aled, 2012, Etgen i sar, 2006, Pendergast i sar, 2008, Kelly i Wagner, 1999, Quesada i Etgen, 2001, Mendez i sar, 2003)

Negativna povezanost izme u navedenih skorova PPIŽ instrumenta sa nivoom estradiola, brojem periovulatornih folikula, brojem jajnih elija, brojem embriona, sumom oplo enih jajnih elija, stopom fertilizacije i stopom implantacije objašnjavamo ometanjem krvnog protoka i ošte enjem mikrovaskularne mreže na nivou folikula od strane inflamatornih medijatora. TNF- je centralni medijator u rastu folikula (Sarapik i sar, 2012), akutnom i hroni nom stresu (Rama i Margaret 2007). U eksperimentima u pacova dokazano je da ovaj inflamatorni medijator smanjuje protok krvi u malim krvnim sudovima promera $20\mu\text{m}$ (Daniel De i sar, 2003). S obzirom da embrioni predstavljaju nastavak razvoja oplo ene jajne elije jasno je da e mehanizmi koji dovode do ometanja razvoja jajne elije smanjiti brojnost i kvalitet embriona.

Primenom ANCOVE potvr ena je pozitivna povezanost po etnih skorova "PPIŽ" instrumenta sa sumom atreti nih jajnih elija, sumom embriona gradusa 1 i sumom embriona gradusa 4. Ovim smo upu eni na prethodna saznanja o inflamatornom okruženju oocita proporcionalnom porastu diametra folikula (Sarapik i sar. 2010, Sarapik i sar. 2012), što je za oplodnju i nastanak embriona bez obzira na njihov kvalitet fiziološko okruženje. Naš rezultat govori posredno o tome da je za razvoj embriona gradusa 1 potreban dovoljno visok stepen inflamacije kao i za embrion etvrtog gradusa. Ova povezanost je tk . podkrepljena studijom u kojoj ve tri dana odložena finalna maturacija folikula pomera odnos estradiol-progesteron prema sintezi progesterona i proizvodi ranu atreziju (Paul 1980). Ovaj rezultat navodi na kriti nost prilikom izbora embriona gradusa 1 radi sprovo enja intrauterusnog transfera. Kada uz to postoji i mogu nost diseminacije inflamatornih faktora folikularne te nosti prilikom sakupljanja oocita u aktuelnom VTO tretmanu onda je to još jedan razlog više koji nas navodi da bi ovaj ciklus trebalo obustaviti na ovom stadijumu, embrione prvog gradusa zamrznuti i pokušaj embrio-transfera odložiti.

Sa druge strane negativan odnos u po etnoj i COH fazi izme u nezrelim jajnim elija (MI i GV) i skora anksioznosti u PCOS žena govori o mogu oj vezi izme u ovog afektiviteta i

razvojnog potencijala ovih elija (Smitz i Cortvrind 1999). Naime poznato je da je spoljašnja inervacija jajnika uključena u regulaciji specifičnih funkcija, takve kao što su steroidogeneza i rani folikularni razvoj (Greiner i sar, 2005, Ojeda i Lara 1989, Ojeda i Aguado 1985, Mayerhofer i sar, 1997, Ojeda i sar, 1989). 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 elija (Burden 1985, Lara i sar, 2002). Svo vreme VTO ciklusa nezrele GV i MI elije su bile u negativnom odnosu sa DASS-anksioznošću i sa DASS-stresom u PCOS i u neobjašnjenom infertilitetu.

Suprotno neobjašnjenom infertilitetu, TFI žene u ET i ST fazi su pokazale pozitivnu korelaciju između debljine endometrijuma 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 stimulisanom i da jedni druge indukuju i dodatno podstiju u 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 (Dimitrov i sar, 2015) te je možda ovo presudan faktor u komunikaciji sa antiinflamatornim endometriumom i posledično pozitivne korelacije između njih.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Garaleji E, **Bojovi -Jovi D**, Damjanovi A, Arsi B, Panti I, Turjaccanin-Panteli D, Perovi 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.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Psihološki problemi žena koje se leče zbog infertiliteta i njihove korelacije sa ishodom vantelesne oplodnje**” dr. Dragane Bojović Jović, predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju mehanizama koji učestvuju u patogenezi infertilne bolesti žena. Ovim istraživanjem rasvetljeni su izvesni aspekti distresa i psihopatoloških faktora i njihova kauzalna povezanost sa pato-fiziološkim promenama unutar jajnika i uterusa na modelu prospektivne kohortne studije. Navedeni rezultati ove doktorske teze potkrepljuju savremene teorije o nastanku infertilne bolesti žene i pretpostavku da kvalitet jajnih ćelija, i endometriuma indukuje promene mentalnog stanja žene u zavisnosti od etiologije rano pre, posle kao i tokom tretmana infertiliteta.

Ova studija je pružila uvid u psihološke i fizičke izazove tretmana infertiliteta vantelesnom oplodnjom i omogućila bolje razumevanje dvosmernih odnosa tokom procedure vantelesne procedure. Aktuelnost ove studije je što evidentno otvara moguću nepoželjnu efekte ovarijalne stimulacije na oogenezu, kvalitet embriona, receptivnost endometriuma i perinatalni ishod. Diskusija je ukazala na potrebu daljnjeg istraživanja interakcija između psihopatoloških faktora i folikula jajnika odn. endometriuma uterusa kako bi se uvela bezbednost ovarijalne stimulacije i redukovali mogući patološki mehanizmi na razvoj embriona i implantaciju, koji se automatski bitno prenosi na uvelu stopu trudnoće i zdravo novorođenče. Istraživanje je proizvelo novine u strategiji za smanjenje negativnih efekata ovarijalne stimulacije na ishod. Pokazano je da izbor lekova za ovarijalnu stimulaciju i izbor embriona za transfer treba odrediti prema uzroku infertiliteta. Dalje je pokazano da je moguća uvesti rad psihoterapeuta na ispitivanim psihopatološkim faktorima koji su povezani sa ishodom VTO procedure mesec dana pre započinjanja VTO procedure. Rezultati studije predlažu nove stavove 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 na zamrzavanje embriona i njihovo vraćanje u prirodnom ciklusu. Spremnost endometriuma kao i spremnost okruženja u samom jajniku van stimulisanoog ciklusa, daje novu šansu za implantacijom i normalnim tokom trudnoće. Pažljivo

biranje psiholoških tretmana prema negativnim indikatorima trudno e “PPIŽ” instrumenta može pove ati uspešnost vantelesnog oplo enja.

Ova doktorska disertacija je ura ena prema svim principima klini kog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, nau ni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistemati no prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovaraju i zaklju ci.

Na osnovu svega navedenog, i imaju i u vidu dosadašnji nau ni rad kandidata, komisija predlaže Nau nom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Dragane Bojovi Jovi i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 12.05. 2016.

lanovi Komisije:

Prof. dr Snežana Raki

:

Prof. dr Mladenko Vasiljevi

Prof. dr Ratomir Ganovi

Mentor:

Prof. dr Aleksandar Damjanovi

Komentor:

Prof dr Eliana Garaleji
