



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



**Даниела Телебак**

**УТИЦАЈ БАЗИЧНИХ ОСОБИНА  
ЛИЧНОСТИ И ХОРМОНСКЕ  
СТИМУЛАЦИЈЕ НА ИСХОД  
ВАНТЈЕЛЕСНЕ ОПЛОДЊЕ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Бања Лука, 2022. године



UNIVERSITY OF BANJA LUKA  
FACULTY OF MEDICINE



**Daniela Telebak**

**THE INFLUENCE OF BASIC  
PERSONALITY TRAITS AND  
HORMONAL STIMULATION ON THE  
OUTCOME OF IN VITRO  
FERTILIZATION**

DOCTORAL DISSERTATION

Banja Luka, 2022.

**Ментор:** Проф. др Сања Сибинчић, ванредни професор, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци

**Наслов докторске дисертације:** Утицај базичних особина личности и хормонске стимулације на исход вантјелесне оплодње

**Резиме:** Асистиране репродуктивне технологије су комплексне и стресне и стога су предмет многих студија које истражују емоционалне стрепње и исход лијечења неплодности. Фактори личности су, генерално, недовољно проучавани у вези са резултатима биомедицински потпомогнуте оплодње, упркос значајним доказима који показују особине личности, а односе се на различите области физичког здравља и болести.

Истраживање је дизајнирано као проспективна кохортна студија која је обухватила 100 жена репродуктивне доби са проблемом инфертилитета, без претходне анамнезе анксиозности и/или депресије. Посматрало се више аспеката: ендокринолошки, психолошки и клинички. Хормони који су мјерени: естрадиол, ТСХ и пролактин. За процјену особина алтернативног петофакторског модела личности коришћен је Закерманов (Zuckerman) упитник ZKA-PQ. Наведени модел заснован је на детаљној анализи факторских модела личности, теорији темперамената и психобиолошких истраживања између особина личности и биолошких основа.

У оквиру статистичке обраде података прво су размотрене мјере дескриптивне статистике за испитиване особине личности и промјене хормонског статуса. Од статистичких параметара у овом дијелу у обзир су узети: аритметичка средина (M), стандардна девијација (SD), Скјунис (Sk), Куртозис (Ku) и Колмогоров-Смирнов тест (K-S).

Истраживањем су идентификоване везе између исхода биомедицински потпомогнуте оплодње и нивоа тиреоидно-стимулирајућег хормона након хормонске стимулације, нивоа пролактина и броја добијених јајних ћелија и броја добијених ембриона.

**Кључне ријечи:** биомедицински потпомогнута оплодња, базичне особине личности

**Научна област:** Гинекологија и акушерство

**Научно поље:** Медицина

**Класификациона ознака за научну област према *CERIF* шифрарнику:** В 570

**Тип одабране лиценце Креативне заједнице (*Creative Commons*) за начин коришћења садржаја докторске дисертације:** Ауторство-некомерцијално-дијелити под истим условима

**Mentor:** Sanja Sibičić, MD, PhD, professor, Faculty of medicine, University of Banja Luka

**Title of the doctoral dissertation:** The influence of basic personality traits and hormonal stimulation on the outcome of in vitro fertilization

**Summary:** Assisted reproductive technologies are complex and stressful and are therefore the subject of many studies investigating emotional anxiety and the outcome of infertility treatment. Personality factors, in general, have been insufficiently studied in relation to the results of biomedically assisted fertilization, despite significant evidence that show personality traits related to various areas of physical health and diseases.

The study was designed as a prospective cohort study that included 100 women of reproductive age with an infertility problem, without a previous history of anxiety and / or depression.

Several aspects were observed: endocrinological, psychological and clinical. The following hormones were measured: estradiol, TSH and prolactin. Zuckerman's ZKA-PQ questionnaire was used to assess the characteristics of an alternative five-factor personality model. This model is based on a detailed analysis of factor models of personality, temperament theory and psychobiological research between personality traits and biological bases.

During statistical data processing, measures of descriptive statistics for examined personality traits and changes in hormonal status were first considered. Among the statistical parameters in this section, the following were considered: arithmetic mean (M), standard deviation (SD), Skjunis (Sk), Kurtosis (Ku) and Kolmogorov-Smirnov test (KS).

The research identified connections between the outcome of biomedically assisted fertilization and the level of thyroid-stimulating hormone after hormonal stimulation, level of prolactin and the number of obtained ova and the number of embryos.

**Key words:** biomedically assisted fertilization, basic personality traits

**Scientific area:** Gynecology and Obstetrics

**Scientific field:** Medicine

**Classification code of the scientific area by CERIF codebook: B 570**

**Type of the selected licence of the Creative Commons how to use the content of the doctoral dissertation: Attribution-NonCommercial-ShareAlike**

## САДРЖАЈ

<b>1. УВОД</b> .....	<b>1</b>
<b>2. ХИПОТЕЗА</b> .....	<b>10</b>
<b>2.1. Хипотеза 1</b> .....	<b>10</b>
<b>2.2. Хипотеза 2</b> .....	<b>10</b>
<b>2.3. Хипотеза 3</b> .....	<b>11</b>
<b>3. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА</b> .....	<b>12</b>
<b>4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ</b> .....	<b>13</b>
<b>4.1. Метод и узорак истраживања</b> .....	<b>13</b>
<b>4.2. Методе обраде података</b> .....	<b>15</b>
<b>5. РЕЗУЛТАТИ</b> .....	<b>17</b>
<b>5.1. Дескриптивна статистика</b> .....	<b>17</b>
<b>5.2. Испитивање односа особина личности и исхода биомедицински         потпомогнуте оплодње</b> .....	<b>21</b>
5.2.1. Корелациона анализа .....	22
5.2.2. Мултипла регресиона анализа 1 .....	23
5.2.3. Мултипла регресиона анализа 2 .....	25
<b>5.3. Испитивање односа промјене новог хормона и исхода биомедицински         потпомогнуте оплодње</b> .....	<b>26</b>
5.3.1. Испитивање односа укупне дозе апликованих хормона и дужине стимулације са исходом биомедицински потпомогнуте оплодње .....	27
5.3.2. Испитивање односа промјене нивоа хормона и исхода биомедицински потпомогнуте оплодње .....	29
5.3.3. Испитивање односа дебљине ендометријума са исходом биомедицински потпомогнуте оплодње .....	33
5.3.4. Испитивање односа броја добијених јајних ћелија и броја ембриона са исходом биомедицински потпомогнуте оплодње .....	34

5.4. Испитивање утицаја међуодноса особина личности и промјене нивоа хормона на исход биомедицински потпомогнуте оплодње.....	37
<b>6. ДИСКУСИЈА .....</b>	<b>40</b>
6.1. Утицај базичних особина личности на исход биомедицински потпомогнуте оплодње .....	41
6.2. Утицај дужине стимулације и дозе апликованих хормона на исход биомедицински потпомогнуте оплодње.....	42
6.3. Утицај нивоа естрадиола на исход биомедицински потпомогнуте оплодње .....	44
6.4. Утицај тиреоидно-стимулишућег хормона на исход биомедицински потпомогнуте оплодње .....	46
6.5. Утицај пролактина на исход биомедицински потпомогнуте оплодње.	49
6.6. Утицај дебљине ендометријума на исход биомедицински потпомогнуте оплодње .....	51
6.7. Утицај броја и зрелости јајних ћелија и броја ембриона на исход биомедицински потпомогнуте оплодње.....	52
6.8. Утицај базичних особина личности и хормонске стимулације на исход биомедицински потпомогнуте оплодње.....	55
<b>7. ЗАКЉУЧАК .....</b>	<b>62</b>
<b>8. ЛИТЕРАТУРА .....</b>	<b>63</b>



# 1. Увод

Неплодност (инфертилитет) дефинише се као неспособност пара да природним путем оствари трудноћу након 12 или више мјесеци редовних незаштићених сексуалних односа. Инфертилитет је чест клинички проблем а студије су показале да се процјењује да чак 8 – 12% парова репродуктивног узраста широм свијета има овај проблем. Пад плодности код жена почиње већ између 25. и 30. године живота. Секундарна неплодност је најчешћи облик женске неплодности широм свијета. Три главна фактора која утичу на спонтану вјероватноћу зачећа су: вријеме зачећа, старост женског партнера и неплодност која је настала као посљедица болести [1].

Биомедицински потпомогнута оплодња једна је од најзначајнијих научних достигнућа 20. вијека и нада у плодност код инфертилних парова. Међутим, због инвазивне природе поступка и несигурног исхода, пацијенти могу да доживе снажан психолошки стрес. Психолошке реакције неплодних жена привукле су велику пажњу у литератури. Жене у савременом друштву мајчинство сматрају важном улогом, те подвргавање поступцима биомедицински потпомогнуте оплодње, осим наде, даје им и велико психолошко оптерећење због релативно слабе успјешности ових процедура.

Асистиране репродуктивне технологије, као што су ин витро оплодња (*IVF*) или интрацитоплазматска инјекција сперматозоида (*ICSI*), су комплексне и стресне и стога су предмет многих студија које истражују емоционалне стрепње и исход лијечења неплодности. Циклус медицински потпомогнуте оплодње обично захтијева од девет до дванаест дана апликације потентних лијекова који би стимулисали производњу ооцита, њихово проналажење преко трансвагиналне ултрасонографије, оплодњу ооцита у лабораторији са партнерском или донаторском спермом и трансфером насталог ембриона у материцу. Парови затим чекају двије до три недјеље да би сазнали да ли је дошло до трудноће [2].

Од развоја биомедицински потпомогнуте оплодње 1978. године, све је веће интересовање за емоционална искуства пацијената са овим проблемом. Један од великих изазова истраживања у клиничкој психијатрији и психологији је мјерење

негативног расположења инфертилних жена [3]. Стрес прије, током и након третмана биомедицински потпомогнуте оплодње је вишедимензионалан. Постоји хронични извор стреса узрокован пријетњом трајне неплодности и губитка наде.

Инфертилитет има сложен утицај на друштвени и брачни живот. Код инфертилних жена негативни ефекти стреса знатно су већи него у њихових супружника [4]. Имајући у виду поменуто, истраживања психолошких фактора код жена су оправдана. Мушки фактор инфертилитета најчешће је абнормалност сперме, док женски фактор зависи од година живота и има неколико најчешћих узрока као што су: полицистични оваријални синдром, тубарни фактор и ендометриоза.

Стрес који настаје због неиспуњене жеље за потомством повезан је са појавом анксиозности, депресије, бијеса, брачних проблема и осјећања бескорисности. Глобално, међу неплодним паровима, жене показују виши степен незадовољства од мушкараца. Различите истраживачке студије подржавају теорију да је узнемиреност повезана са смањењем стопе трудноће код жена у поступцима биомедицински потпомогнуте оплодње. С обзиром на то да психолошки фактори играју важну улогу у патогенези неплодности, неопходно је истраживати овај проблем који има све већи културни и друштвени значај [2].

Женски инфертилитет је један биолошко-психолошко-социјални феномен, што значи да укључује органске и психогене факторе. Инфертилитет ускраћује жени материнство производећи емоционалне губитке, губитак контроле над сопственим животом, сумњу у женственост, промјене и понекад губитак пријатеља и, код многих, губитак подршке у окружењу [5].

Иако жене које пролазе кроз биомедицински потпомогнуту оплодњу доживљавају значајан емоционални стрес, контроверзно је схватање утицаја психолошког стреса на зачеће. Два метааналитичка истраживања испитивала су психолошке факторе у вези са резултатима биомедицински потпомогнуте оплодње. У раду *Boivin et al* (2011.) преглед 14 студија показао је утицај психолошког стреса (анксиозност и депресија) на зачеће у поступку медицински потпомогнуте оплодње, али нису предвидјели њен исход [6]. Насупрот томе, *Matthiesen et al* (2011.) шире су дефинисали психолошке факторе како би укључили факторе психолошког дистреса и стреса. Преглед 31. студије показао је мали али значајан ефекат стреса

на исход биомедицински потпомогнуте оплодње [7]. Узети заједно, налази указују на то да психолошки ефекти на стопу трудноће у поступцима биомедицински потпомогнуте оплодње могу бити минимални. Међутим, ни једно истраживање није било фокусирано на улогу фактора личности у биомедицински потпомогнутим оплодњама. Фактори личности су, генерално, недовољно проучавани у вези са резултатима биомедицински потпомогнуте оплодње, упркос значајним доказима који показују особине личности, а односе се на различите области физичког здравља и болести.

Студије су показале да су депресија и анксиозност чести код неплодних жена [8]. Истраживања указују да током поступка биомедицински потпомогнуте оплодње жене осјећају повишен ниво анксиозности и депресије прије третмана и да се ти нивои повећавају на дан аспирације ооцита, прије ембриотрансфера и током периода чекања на тест трудноће [9]. Међу неплодним паровима, мушкарци су такође пријавили повишен ниво депресије прије лијечења, па чак и већи ниво током чекања резултата теста на трудноћу [9]. Неуспјешни циклус биомедицински потпомогнуте оплодње има тенденцију да резултира дуготрајном психолошком траумом за оба супружника [9]. Депресија и анксизност су, у овим случајевима, најчешће праћени алекситимијом [10], коју је тешко разликовати од особина личности или емоција.

Истраживања су показала да се симптоми депресије и анксиозности јављају најчешће послје 4 до 6 година лијечења неплодности, док након шест година долази до смањења психолошких симптома код жена. Поред тога, стрес је максималан у једној од прве три процедуре биомедицински потпомогнуте оплодње или интраутерине инсеминације, док касније вјероватно долази до десензибилизације стресорима, развијања бољих механизма одбране или квалитетније социјалне подршке [11].

Важан дио биомедицински потпомогнуте оплодње је контролисана хиперстимулација јајника која доводи до мултифоликуларног развоја и посљедично до супрафизиолошких вриједности естрадиола. Сексуални стероидни хормони могу имати улогу у регулацији расположења и патофизиологији поремећаја расположења.

Ниски нивои естрадиола повезани су са повећаном осјетљивошћу на психосоцијални стрес, као што је нпр. повећан ризик за настанак посттрауматског стресног поремећаја [12, 13]. Истраживање из 2015. године показало је да жене са вишим нивоом естрадиола реагују мање негативно на стрес у поређењу са женама с нижим нивоом естрадиола [13].

Естроген може утицати на расположење различитим механизмима. Један од механизма је да естроген мијења концентрацију и доступност неуротрансмитера амина, укључујући серотонин. Такође, повећава и стопу деградације моноамин оксидазе, што доводи до мањег катаболизма серотонина. Осим тога, естроген регулише количину слободног триптофана, прекурсора серотонина, побољшава синтезу ацетилхолина и повећава ниво бета-ендорфина. Дакле, постоји неколико могућих механизма којима повећан ниво естрогена побољшава расположење и обрнуто.

Неколико клиничких студија показало је да индуковани хипогонадизам доводи до појаве веће учесталости, од очекиване, клинички значајних симптома поремећаја расположења и депресије, која је некада захтијевала и коришћење антидепресивних лијекова [14–17]. Депресивни симптоми, у овим случајевима, вјероватно су се јављали код жена осјетљивијих на развој депресије или уколико су ови симптоми били потиснути. Ипак, друга истраживања говоре о одсуству значајних промјена расположења након индукованог хипогонадизма [18, 19].

Преваленција афективних поремећаја и поремећаја повезаних са стресом, као што је посттрауматски стресни поремећај, два до три пута је већа код жена [20–23]. Те полне разлике почињу још у пубертету и трају до менопаузе [24, 25].

Неколико студија показало је да психолошки стрес негативно утиче на исход биомедицински потпомогнуте оплодње. Насупрот томе, друга истраживања објављују податке у којима психолошки стрес не утиче на исход процедура асистираним репродуктивним техникама. Дакле, однос стреса и исхода процедуре медицински асистираних оплодње није потпуно разјашњен [26–29].

Процедура биомедицински потпомогнуте оплодње представља динамичан процес са непредвидивим и неизвјесним почетком и исходом [30, 31]. Истраживања показују да свега око 25% третмана биомедицински потпомогнуте оплодње доводи

до трудноће. Студија проведена у Великој Британији показала је да скоро 90% ембриона одвојених за трансфер није способно да се имплантира. Као главни узроци неуспјеха наводе се лош квалитет ембриона и сиромашна ендометријална рецептивност.

Процедура биомедицински потпомогнуте оплодње може изазвати или повећати психолошке проблеме код жена путем сложеног низа биолошких и психолошких фактора. Улога коју има стрес у инфертилитету остаје контроверзна, у већој мјери зато што упркос напретку у медицини велики проценат инфертилитета остаје неразјашњен.

Овај аспект ће се у раду настојати обухватити увођењем особина личности као фактора који самостално или у спрези са увођеним хормонима могу остварити значајан утицај на исход биомедицински потпомогнуте оплодње. Особине личности утичу на људске односе, социјалне интеракције, поступке лијечења и, у основи, на све људске активности.

Према Олпорту, базичне особине личности су диспозиције индивидуе да на различите ситуације реагује слично, док личност представља динамички систем организације особина. У овом истраживању базичне особине преко којих ће се описивати личност пацијената дефинисане су према Закермановом (*Zuckerman*) алтернативном петофакторском моделу. Према овом моделу особине личности имају своје физиолошке основе и физиолошке еквиваленте. Обзиром на то да психичке особине зависе од функционисања нервног и ендокриног система, физиолошко утемељење базичних особина личности сматра се неопходним условом да би се неки опис понашања могао прихватити као димензија личности. Особине укључене у овај модел личности су: Неуротицизам – Анксиозност (емоционална узнемиреност, напетост, забринутост, опсесивна неодлучност, осјетљивост на критику и страшљивост), Екстраверзија (један дио се односи на уживање у забавама, у великом друштву, а други дио на нетолеранцију, социјалну изолацију код екстраверата и склоност ка усамљеним активностима екстраверата), Агресивност – Хостилност (вербална агресија, увредљиво, небазриво, антисоцијално понашање, осветољубивост, злурадост и нестрпљивост), Активитет (потреба за генералном активношћу, нестрпљивост и узнемиреност у ситуацијама у којима не постоји могућност да се та потреба манифестује), Импулсивно тражење

сензација (тенденција ка импулсивном понашању праћено немогућношћу да се планира као и тражење сензација као склоности ка узбуђењу у непредвидивим ситуацијама, потреба за новим изазовима, злоупотреба супстанци и упуштање у ризичне сексуалне односе). Резултати спроведених студија до сада не показују конзистентност али се може установити да постоје одређене поддимензије личности које су у корелацији са успјешности исхода вантјелесне оплодње. Према резултатима Морена и сарадника те особине су склоност конформистичком понашању и савјесност, док се према другим студијама наводе изражене екстраверзија, отвореност и анксиозност [32 –35]. *Verhaak et al* [36] истраживали су емоционално прилагођавање жена у поступку биомедицински потпомогнуте оплодње и закључили да значајан број особа показује супклиничке емоционалне проблеме, истакнувши потребу за бољим разумијевањем ризика и заштитних фактора током развоја емоционалних проблема.

*Zuckerman* [37] сматра да не постоји изоморфизам између особина личности и неуропсихолошких система. Постоји интеракција, а не независни утицај можданих система на понашање. Свака особина је подржана сложеним можданим функцијама и сваки мождани систем доприноси манифестацији већег броја особина. Личност је значајан фактор у стресним догађајима.

Из биолошке перспективе, личност као скуп особина или карактеристика може се одредити на основу биолошких основа, тачније неуронских механизма и можданих структура. Другим ријечима, човјек може имати биолошку личност која утиче на начин размишљања, понашања и на интеракцију са собом и окружењем. Без обзира да ли је биолошка личност изведена из наслеђства (природа) или учења (одгајања) и/или интеракције међу њима, потребно је више истраживања у овој области. Дакле, разумијевање биолошке основе личности може бити ефикасно у побољшању дијагнозе и одлучивању о клиничком лијечењу и терапијским могућностима.

Рана истраживања личности су концептуализовала особине личности као релативно стабилне конструкте који се не мијењају с временом [38]. Међутим, за разлику од овог историјског погледа на личност, студије личности из посљедњих деценија дале су значајне доказе да се личност може мијењати током времена и развоја [39 –45]. Истраживања су показала да особине личности могу варирати и у

краћим временским периодима [46, 47], при чему се промјене личности унутар особе потенцијално дешавају данима и представљају више од флукуације афекта [48]. Психолошки стрес је процес који може играти улогу у обликовању личности, посебно оних аспеката личности који укључују негативну афективност. Изложеност стресу изазива субјективна осјећања стреса, као и биолошку реакцију познату као одговор на стрес, која укључује активацију регулације осовине хипоталамус – хипофиза – надбубрежна жлијезда, симпатичког нервног система и урођеног имунолошког система [49 –52]. Карактеристике које стресори посједују могу бити важни фактори који утичу на ефекте које таква искуства имају на појединце, али ови ефекти су на крају посредовани индивидуалном процјеном стреса [53]. На примјер, показало се да стресори који се перципирају као високо угрожавајући изазивају снажне реакције на стрес, док они који се сматрају мање опасним то чине у мањој мјери [54–56]. У складу са претпостављеном везом између стреса и личности, недавно истраживање је показало да велике животне промјене које се ријетко дешавају током живота, могу потакнути промјене особина личности [39]. Могуће је да чешћи стресори, као што су стресне међуљудске интеракције и неочекивани или пријетећи догађаји, такође доводе до промјена у афективним аспектима личности, али колико је познато, ово питање још није испитано.

Током контролисана хиперстимулације јајника, ниво естрадиола у серуму може се повећати више од десет пута у односу на нивое овог хормона у спонтаном циклусу. Претходна истраживања показала су да естрадиол, путем стимулације пролиферације ендометријума и побољшања перфузије материце и ендометријума, има кључну улогу у припреми утеруса за имплантацију ембриона [57, 58]. У природном циклусу, повишене концентрације естрадиола у серуму убрзо након овулације смањују рецептивност ендометријума. Међутим, ефекат изложености високим вриједностима естрадиола током контролисана хиперстимулације јајника на дан примјене хуманог хорионског гонадотропина још увијек није у потпуности разјашњен. Недавна истраживања указују на то да нивои естрадиола у серуму имају концентрацијски зависан ефекат на трудноћу и порођај [59, 60]. Насупрот томе, друге студије показале су да ниво серумског естрадиола на дан примјене хуманог хорионског гонадотропина не мијења стопу трудноће [61, 62]. На основу ових података, значај високих нивоа естрадиола на дан примјене хуманог хорионског гонадотропина остаје контроверзан у погледу исхода биомедицински

потпомогнуте оплодње. Ранија истраживања показала су да изложеност високим концентрацијама естрадиола у вријеме имплантације, током поступка биомедицински потпомогнуте оплодње, могу имати негативан утицај на рецептивност ендометријума [63, 64]. Осим тога, недавне студије откриле су да супрафизиолошке вриједности серумског естрадиола током поступка биомедицински потпомогнуте оплодње повећавају ризик од абнормалне плацентације и могу бити одговорни за нежељене исходе, попут побачаја, прееклампсије и мале порођајне тежине [59, 65, 66].

Тиреоидни стимулишући хормон (ТСХ) је осјетљив маркер функције штитне жлијезде. Приликом процјене присуства и потенцијалног утицаја блажег облика супклиничког хипотиреоидизма треба узети у разматрање факторе који утичу на ниво ТСХ, као што су: старост, индекс тјелесне масе, аутоимуна болест штитне жлијезде, унос јода, стимулација јајника, производња хуманог хорионског гонадотропина, итд. [67].

Тиреоидни стимулишући хормон је у позитивној корелацији са старосном доби [68–70] и индексом тјелесне масе [71, 72]. Блажи облик супклиничког хипотиреоидизма чешћи је код старијих жена са вишим индексом тјелесне масе. Једно од истраживања показало је да се код 6,5% жена у репродуктивној доби вриједности тиреоидно стимулишућег хормона од 2,5 – 4,5 mIU/l налазе у добној групи од 20 до 29 година живота, од 30 до 39 година код 9,5%, а у доби од 40 до 49 година код 11,5% жена [69]. *Park et al* [73] показали су да је вриједност тиреоидно стимулишућег хормона најнижа у добној групи од 30 до 50 година живота жене. Нека истраживања су показала да смањењу нивоа тиреоидно стимулишућег хормона доприноси губитак тјелесне тежине [74, 75]. Сматра се да један од могућих механизма којима гојазност изазива повећање вриједности тиреоидно стимулишућег хормона може бити да масно ткиво поспјешује секрецију или синтезу овог хормона. Познато је да лептин из масних ћелија поспјешује секрецију тиреоидно ослобађајућег хормона [76, 77]. Метаанализа из 2011. [78] године показала је да аутоимуне болести штитне жлијезде доприносе повећању стопе побачаја. Механизам којим аутоантитијела доприносе побачају није јасан. Ипак, једно истраживање [79] показало је да висока стопа побачаја код жена са антитијелима против тиреоидне пероксидазе може бити посљедица појаве супклиничког хипотиреоидизма током трудноће. Значајан позитиван утицај на



ниво тиреоидно стимулишућег хормона има и храна са високим садржајем јода [80].

Пролактин има примарну улогу у регулацији репродуктивних функција. Хиперпролактинемија може бити физиолошка, патолошка или идиопатска, док клиничке манифестације ових стања могу варирати од тешких до оних које не дају никакве симптоме [81]. На ендометријалним ћелијама пронађени су рецептори за пролактин. Он помаже у одржавању рецептивности ендометријума и показало се да пружа оптималне услове за имплантацију бластоцисте током поступка биомедицински потпомогнуте оплодње. Довољно висок ниво пролактина може инхибирати пролиферацију лутеинизирајућих ћелија гранулозе, а може ометати и функцију жутог тијела која резултира дефектом лутеалне фазе, као и абнормалном имплантацијом и развојем ембриона [82]. Показало се да је стрес чест узрок повећања нивоа пролактина у серуму [83]. Ово може објаснити значајан пораст серумског пролактина у поступку биомедицински потпомогнуте оплодње. Многе студије су документовале лош утицај стреса на успјех биомедицински потпомогнуте оплодње [27, 84 - 86].

## 2. Хипотеза

### 2.1. Хипотеза 1

Базичне особине личности (Неуротицизам, Екстраверзија, Активитет, Агресивност-Хостилност, Потрага за сензацијама) нису значајни предиктори исхода биомедицински потпомогнуте оплодње.

### 2.2. Хипотеза 2

Промјене нивоа хормона не представљају статистички значајан предиктор исхода биомедицински потпомогнуте оплодње.

Дужина стимулације (дуги и кратки протокол) није значајан предиктор исхода биомедицински потпомогнуте оплодње.

Укупна доза апликованих хормона (изражена у интернационалним јединицама *IU*) није значајан предиктор исхода биомедицински потпомогнуте оплодње.

Ниво естрадиола, ТСХ и пролактина други дан циклуса (и за кратки и за дуги протокол) није значајан предиктор исхода биомедицински потпомогнуте оплодње.

Ниво естрадиола, ТСХ и пролактина за вријеме стоп инјекције (задњи дан терапије) није значајан предиктор исхода биомедицински потпомогнуте оплодње.

Дебљина ендометријума није значајан предиктор исхода биомедицински потпомогнуте оплодње.

Број добијених јајних ћелија није значајан предиктор исхода биомедицински потпомогнуте оплодње.

Број добијених зрелих јајних ћелија није значајан предиктор исхода биомедицински потпомогнуте оплодње.

Број добијених ембриона није значајан предиктор исхода биомедицински потпомогнуте оплодње.

### **2.3. Хипотеза 3**

Базичне особине личности и промјене нивоа хормона својим међуодносима не представљају статистички значајан предиктор исхода биомедицински потпомогнуте оплодње.

### 3. Циљеви истраживања

Циљеви истраживања су:

Утврдити какав утицај на исход биомедицински потпомогнуте оплодње имају базичне особине личности;

Утврдити какав утицај на исход биомедицински потпомогнуте оплодње имају промјене нивоа хормона, укључујући и сљедеће параметре: дужина стимулације, укупна доза апликованих хормона, ниво естрадиола, ТСХ и пролактина други дан циклуса и за вријеме стоп инјекције (задњи дан терапије), дебљина ендометријума, број добијених јајних ћелија, број добијених зрелих јајних ћелија и број добијених ембриона;

Утврдити какав утицај на исход биомедицински потпомогнуте оплодње има међуоднос базичних особина личности и промјене нивоа хормона.

## 4. Материјал и методе

### 4.1. Метод и узорак истраживања

Проспективна кохортна студија обухватила је пригодни узорак од 100 жена репродуктивне доби са проблемом инфертилитета, без претходне анамнезе анксиозности и/или депресије што је био кључни критериј за укључивање у узорак истраживања, а у оквиру студије су посматрани ендокринолошки, психолошки и клинички аспекти.

Старост испитаница кретала се у распону од 23 до 40 година ( $M=32.09$ ;  $SD=4.18$ ). Од укупног броја испитаница њих 86 било је у браку док је 14 живјело у ванбрачној заједници. У погледу завршене стручне спреме, 1 испитаница је завршила основну школу, 3 занат, 50 испитаница средњу, а 44 вишу школу или факултет. При томе у радном односу су 73 испитанице док је 27 незапослено. Коначно, 43 испитанице су имале крвну групу А, 11 испитаница АВ, 18 испитаница В и 28 испитаница крвну групу О.

Поступак прикупљања података трајао је осам мјесеци, од новембра 2016. до јуна 2017. године. Истраживање је рађено у Клиници за гинекологију, лијечење неплодности и вантјелесну оплодњу “Medico-S” у Бањој Луци, уз сагласност Етичког комитета ове ЗУ. Од свих учесница у истраживању добијен је писмени пристанак, при чему су биле упознате са основним циљем и начином спровођења истраживања. Такође, учеснице у истраживању добиле су детаљна упутства о начину попуњавања упитника. Приликом давања упутстава наглашена је повјерљивост и добровољност учествовања у истраживању.

За потребе овог истраживања конструисан је здравствено-епидемиолошки упитник општих података којим су обухваћене базичне демографске и медицинске информације: доб, брачни статус, степен образовања, радни статус, ранија обољења, конзумација дувана, физичка активност и слично.

Тип протокола стимулације одређен је према старосној доби жене, етиологији, нивоу АМХ, нивоу ФСХ, ЛХ и броју малих антралних фоликула.

Оваријална хормонска хиперстимулација спроведена је једним од два протокола: дуги и кратки:

- дуги протокол – гдје примјена GnRH агониста започиње у касној лутеалној фази претходног циклуса од 18. до 21. дана;
- кратки протокол - гдје примјена гонадотропина започиње 2. дана, а GnRH антагониста од 6. до 9. дана циклуса.

Ниво естрадиола, ТСХ и пролактина мјерен је другог и посљедњег дана хормонске стимулације.

Мјерени се параметри исхода хормонске стимулације јајника: дебљина ендометријума, фоликуларни раст, број добијених јајних ћелија, број добијених зрелих јајних ћелија, број добијених ембриона.

Упитник за процјену особина алтернативног петофакторског модела личности попуњаван је прије и после процеса хормонске стимулације. За процјену особина алтернативног петофакторског модела личности коришћен је Закерманов (*Zuckerman*) упитник *ZKA-PQ-SF* [87]. Овај упитник састоји се од 80 ставки, које су расподијељене у скале које одговарају базичним особинама личности Закермановог алтернативног модела личности. Поред тога свака скала садржи и по четири фацета који се односе на димензије нижег реда у оквиру дате особине личности. Пет алтернативних особина личности и њихови фацети, чије се процјене добијају упитником *ZKA-PQ-SF*, су: Неуротицизам (*NE*) са фацетима (анксиозност, депресивност, зависност, ниско самопоуздање); Екстраверзија (*Ex*) са фацетима (позитивне емоције, срдачност, егзибиционизам, социјабилност); Агресивност (*AG*) са фацетима (физичка агресивност, вербална агресивност, љутња, непријатељство); Активитет (*AC*) са фацетима (компулсивна окупираност послом, општи активитет, узнемиреност, радни елан); и Потрага/Трагање за сензацијама (*SS*) са фацетима (трагање за узбуђењима и авантуром, потрага за искуством, дезинхибиција, осјетљивост на досаду/импулсивност). Уз ставке је понуђена четворостепена Ликертова скала, гдје 1 означава потпуно тачно а 4 потпуно

нетачно. Упитник је попуњаван прије и после процеса хормонске стимулације. Утврђивање базичних особина личности рађено је у сарадњи са психологом.

Током студије анализирале се двије групе варијабли:

Независне варијабле:

1. Дужина стимулације (дуги и кратки протокол)
2. Укупна доза апликованих хормона (*IU*)
3. Ниво естрадиола, ТСХ и пролактина други дан циклуса (и за кратки и за дуги протокол)
4. Ниво естрадиола, ТСХ и пролактина за вријеме стоп инјекције (задњи дан терапије)
5. Дебљина ендометријума
6. Број добијених јајних ћелија
7. Број добијених зрелих јајних ћелија
8. Број добијених ембриона

Поред наведених, у групу независних варијабли, сврстане су и базичне особине личности чије процјене су добијене на основу упитничке операционализације алтернативног петофакторског модела личности (*ZKPQ-PR*). То значи да сет независних варијабли укључује и:

9. Неуротицизам –Анксиозност
10. Екстраверзија
11. Импулсивна потрага за сензацијама
12. Активитет
13. Агресивност –Хостилитет

Зависна варијабла:

1. Исход биомедицински потпомогнуте оплодње

## **4.2. Методе обраде података**

У оквиру статистичке обраде података прво су размотрене мјере дескриптивне статистике за испитиване особине личности и промјене хормонског статуса. Од

статистичких параметара у овом дијелу у обзир су узети: аритметичка средина ( $M$ ), стандардна девијација ( $SD$ ), Скјунис ( $Sk$ ), Куртозис ( $Ku$ ) и Колмогоров-Смирнов тест ( $K-S$ ) као мјера одступања од нормалне дистрибуције.

При поређењу процјена особина личности са нормативима примијењен је једнозорачки т-тест.

Однос процјена особина личности са варијаблама промјена нивоа хормона су анализирани *Pearsonovom* корелацијом ( $r$ ) и Поинт-бисеријском корелацијом ( $\eta$ ).

За провјеру односа независних варијабли са зависном примијењени су поступци мултипле регресионе анализе. У првом случају је сет независних варијабли чинио варијабле промјена нивоа хормона, док је у другом независне варијабле чинило пет базичних особина личности. У трећој мултиплој регресионој анализи су у скуп независних варијабли укључене само оне особине личности и варијабле промјена нивоа хормона које су се у претходним (одвојеним регресионим анализама) показале статистички значајним предикторима исхода биомедицински потпомогнуте оплодње. У сва три случаја исход биомедицински потпомогнуте оплодње је био зависна варијабла (критеријум).

Коначно, однос варијабли промјена нивоа хормона и особина личности са исходом биомедицински потпомогнуте оплодње је провјерен и медијационом анализом. Том приликом базичне особине личности су биле предиктори, промјене нивоа хормона медијационе а исход биомедицински потпомогнуте оплодње зависна варијабла.



## 5. Резултати

### 5.1. Дескриптивна статистика

Табела 1: Мјере дескриптивне статистике за процјену особина личности

	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>S</i>	<i>K</i>	
<b>Мјерење прије контролисане хиперстимулације</b>	<i>AG</i>	17	52	30.22	6.06	.66	.68
	<i>AC</i>	24	60	41.78	6.96	.25	.08
	<i>EX</i>	34	62	50.19	5.83	-.39	-.13
	<i>NE</i>	21	57	34.46	8.12	.49	-.34
	<i>SS</i>	20	51	35.54	5.81	.29	.28
<b>Мјерење после контролисане хиперстимулације</b>	<i>AG</i>	18	51	29.58	6.73	.49	-.02
	<i>AC</i>	28	60	42.57	6.59	.04	-.21
	<i>EX</i>	30	63	50.53	6.22	-.60	.80
	<i>NE</i>	19	51	33.78	7.76	.34	-.48
	<i>SS</i>	20	52	35.04	5.91	.47	.69

Легенда:

*AG* – Агресивност, хостилитет;

*AC* – Активитет;

*EX* – Екстраверзија;

*NE* – Неуротицизам;

*SS* – Потрага/Трагање за сензацијама;

*M* – аритметичка средина;

*SD* – стандардна девијација;

*S* – Скјунис

*K* – Куртозис

Основни дескриптивни показатељи процјене особина личности представљени су у табели 1. Како се може примјетити, вриједности аритметичких средина, као и вриједности стандардних девијација, за све процијењене особине личности блиске су вриједностима које су добијене у валидационој студији упитника *ZKA-PQ-SF* (Aluja et al, 2019). Другим ријечима, основни дескриптивни параметри добијени на узорку испитаница се не разликују према својим вриједностима од налаза регистрованих на комплетном, репрезентативном узорку. Што се тиче Скјуниса и Куртозиса као показатеља хоризонталног и вертикалног одступања од нормалне расподеле, све њихове вриједности су према апсолутној вриједности мање од +/- 1.00 и тиме сугеришу да дистрибуције скорова за све процјене особина личности (на оба мјерења) не одударају статистички значајно од нормалне расподеле.

Имајући у виду добијене резултате можемо закључити да се на испитаном узорку пацијенткиња добијају резултати који дозвољавају тумачење и њихову генерализацију.

Табела 2: Мјере дескриптивне статистике вриједности хормона прије и након контролисане хормонске хиперстимулације

	<i>Минимално</i>	<i>Максимално</i>	<i>М</i>	<i>SD</i>	<i>S</i>	<i>К</i>
<b>Естрадиол 1</b>	9.00	58.34	27.84	12.36	.50	-.569
<b>ТСХ 1</b>	.36	8.15	1.78	1.11	2.93	12.685
<b>Пролактин 1</b>	.50	58.93	20.36	10.38	.71	1.218
<b>Естрадиол 2</b>	229.32	3000.00	1271.50	750.69	.79	-.332
<b>ТСХ 2</b>	.35	5.44	1.98	0.89	1.37	2.695
<b>Пролактин 2</b>	4.51	200.00	43.70	24.27	2.96	16.512

*Легенда:*

*М* – аритметичка средина;

*SD* – стандардна девијација;

*S* – Скјунис

*К* – Куртозис

Добијене вриједности мјера дескриптивне статистике за вриједности хормона непосредно прије и након контролисане хормонске хиперстимулације дате су у табели 2. Према вриједностима аритметичких средина можемо видјети да је код естрадиола у првом мјерењу ( $M=27.84$ ;  $SD=12.36$ ) регистрована далеко нижа хормонска вриједност него након контролисане хормонске хиперстимулације ( $M=1271.50$ ;  $SD=750.69$ ). Напоменимо да је у случају естрадиола забиљежена и значајно већа стандардна девијација након контролисане хормонске хиперстимулације, што директно указује на веће разлике у вриједности естрадиола између пацијенткиња. Вриједност Скјуниса и Куртозиса код естрадиола мања је од  $\pm 1.00$ , те се може закључити да не одступа од нормалне расподеле.

Код хормона ТСХ измјерена просјечна вриједност прије контролисане хормонске хиперстимулације ( $M=1.78$ ;  $SD=1.11$ ) била је нижа од средње вриједности хормона ТСХ након хиперстимулације ( $M=1.98$ ;  $SD=0.89$ ). Вриједност Скјуниса код ТСХ је позитивна и већа од препоручене граничне вриједности. Са друге стране, код хормона ТСХ види се да је вриједност стандардне девијације нижа након хормонске хиперстимулације. То указује да су између пацијенткиња међусобне разлике у нивоу ТСХ након хиперстимулације значајно мање. Скјунис говори да се испитанице према регистрованим вриједностима ТСХ смјештају на дијелу скале са ниским резултатима (нижим од просјечног). Куртозис својом позитивном и високом вриједности сугерише да се ради о лептокуртичној, односно издуженој дистрибуцији скорова.

Коначно, у случају хормона пролактина забиљежен је пораст просјечне вриједности након хиперстимулације. Док прије хиперстимулације вриједност пролактина износи ( $M=20.36$ ;  $SD=10.38$ ), након хиперстимулације забиљежена је просјечна вриједност ( $M=43.70$ ;  $SD=24.27$ ). Код хормона пролактина види се да вриједност Скјуниса прије стимулације не прелази граничне вриједности ( $\pm 1.00$ ), односно да се ради о нормалној расподјели добијених скорова. Са друге стране, Куртозис ( $K=1.218$ ), као вертикални показатељ одступања од нормалне расподеле, прелази границу статистичке значајности. Позитивним предзнаком сугерише да се ради о издуженој расподјели. Након контролисане хормонске хиперстимулације, стандардна девијација је виша што указује да су међусобне разлике између пацијенткиња у нивоу пролактина након хиперстимулације значајно веће. Обе

вриједности су позитивне и статистички значајне. Скјунис сугерише да су вриједности пролактина значајно помјерене према нижим од просјечне, док Куртозис говори да се ту налази највећи број испитаника, што доводи до издужене распоdjеле.

Табела 3: Мјере дескриптивне статистике дебљине ендометријума, броја добијених јајних ћелија и ембриона

	<i>Минимално</i>	<i>Максимално</i>	<i>М</i>	<i>SD</i>	<i>S</i>	<i>К</i>
<b>Дебљина ендометријума</b>	5.60	17.00	10.55	1.96	-.04	1.78
<b>Број добијених јајних ћелија</b>	1.0	35.0	9.72	5.89	1.51	3.53
<b>Број добијених зрелих јајних ћелија</b>	.0	25.0	7.59	4.46	1.19	2.51
<b>Број добијених ембриона</b>	1.0	19.0	5.47	3.33	1.35	2.22

*Легенда:*

*М* – аритметичка средина;

*SD* – стандардна девијација;

*S* – Скјунис

*К* – Куртозис

Добијени резултати показују да се дебљина ендометријума креће од 5 до 17 мм. Скјунис својом вриједношћу ( $S=-.04$ ) није статистички значајан, односно распоdjела скорова хоризонтално не одступа од нормалне распоdjеле. Са друге стране, Куртозис ( $K=1.78$ ), као вертикални показатељ одступања од нормалне распоdjеле, прелази границу статистичке значајности. Позитивним предзнаком сугерише да се ради о издуженој распоdjели.

Када се погледају вриједности дескриптивних параметара за број добијених јајних ћелија и ембриона, види се да су за све три варијабле добијене статистички значајне вриједности Скјуниса који својим позитивним вриједностима показују да се испитанице групишу на дијелу скале са вриједностима дебљине ендометријума која је нижа од просјечне. Поред тога, вриједности Куртозиса су такође

статистички значајне за број добијених јајних ћелија, број зрелих јајних ћелија и број добијених ембриона. Позитивне вриједности Куртозиса говоре да се ради о издуженим расподелама.

У наредном дијелу тестирана је претпоставка о повезаности дебљине ендометријума са исходом биомедицински потпомогнуте оплодње. На бази досадашњих налаза било је оправдано претпоставити да је већа дебљина ендометријума повезана са већом вјероватноћом позитивног исхода биомедицински потпомогнуте оплодње. У циљу провјере ове претпоставке примијењена је једнострука регресиона анализа. Регресиони модел у обради података одабран је због чињенице да је дебљина ендометријума нумеричка а исход биомедицински потпомогнуте оплодње категоричка варијабла, и да је при томе дебљина ендометријума постављена као независна варијабла на основу које се предвиђа исход биомедицински потпомогнуте оплодње. Према добијеним резултатима дебљина ендометријума и исход биомедицински потпомогнуте оплодње остварују врло низак коефицијент корелације ( $R=.065$ ). Другим ријечима, на основу промјена вриједности дебљине ендометријума као независне варијабле ( $F(1,98)=.412, p>.05$ ) није могуће предвидјети исход биомедицински потпомогнуте оплодње.

## **5.2. Испитивање односа особина личности и исхода биомедицински потпомогнуте оплодње**

У оквиру прве хипотезе тестиран је однос особина личности са исходом биомедицински потпомогнуте оплодње. Стриктном претпоставком, разрађеном кроз пет помоћних хипотеза претпостављено је да особине личности Алтернативног петофакторског модела личности нису значајни предиктори исхода биомедицински потпомогнуте оплодње.

У разради прве истраживачке хипотезе, општа претпоставка је разложена на пет подхипотеза које се односе на појединачне особине личности. Прецизније речено, претпостављено је да Неуротицизам, Екстраверзија, Агресивност, Активитет и Трагање за сензацијама нису значајни предиктори исхода биомедицински потпомогнуте оплодње.

### 5.2.1. Корелациона анализа

У провјери прве хипотезе и њених подхипотеза примијењена је мултипла регресиона анализа. У предкораку мултипле регресионе анализе размотрене су вриједности Поинт-бисеријском корелацијом – линеарне корелације између процјена особина личности и исхода биомедицински потпомогнуте оплодње. Овом приликом представљене су и корелације између особина личности, чија је вриједност изражена *Pearsonovim* коефицијентом линеарне корелације.

Табела 4: Корелације исхода биомедицински потпомогнуте оплодње са особинама личности

	<i>AG</i>	<i>AC</i>	<i>NE</i>	<i>EX</i>	<i>SS</i>	<i>Исход</i>
<i>AG</i>	1.00	.08	.39**	-.19	.23*	.08
<i>AC</i>		1.00	.05	.30**	.27**	.07
<i>NE</i>			1.00	-.47**	-.10	.11
<i>EX</i>				1.00	.24*	-.05
<i>SS</i>					1.00	-.16

Легенда:

*AG* – Агресивност, хостилитет;

*AC* – Активитет;

*EX* – Екстраверзија;

*NE* – Неуротицизам;

*SS* – Потрага/Трагање за сензацијама.

Корелације особина личности и исхода биомедицински потпомогнуте оплодње изражене су  $\eta$  коефицијентом а међу-корелације особина личности *Pearsonovim* коефицијентом корелације ( $r$ );

\*\* – корелација статистички значајна на нивоу  $p < .01$ ;

\* – корелација статистички значајна на нивоу  $p < .05$ .

У табели 4 приказана је веза исхода биомедицински потпомогнуте оплодње са особинама личности. Из наведених података једино се може издвојити веза биомедицински потпомогнуте оплодње са особином Трагања за сензацијама ( $\eta=.16$ ) која сугерише да испитанице са позитивним исходом биомедицински потпомогнуте оплодње остварују нешто нижи скор на особини Трагања за сензацијама. Према уобичајеном критеријуму (*Kline, 1985*) регистрована веза може се означити као слаба. Ипак, вриједи напоменути да је она једина интерпретабилна, односно да својом вриједности заслужује да се на њу обрати пажња. Остале регистроване везе особина личности са исходом биомедицински потпомогнуте оплодње нису статистички значајне ни на једном нивоу.

### 5.2.2. Мултипла регресиона анализа 1

У оквиру мултипле регресионе анализе разматрано је да ли се на основу вриједности добијених процјена особина личности може предвидјети исход биомедицински потпомогнуте оплодње. Овом приликом изведене су двије мултипле регресионе анализе. Најприје су у позицију предиктора постављене добијене процјене особина личности из првог тестирања. У другом дијелу су као предиктори уведене процјене особина личности добијене у оквиру другог мјерења.

Табела 5: Коефицијент вишеструке корелације исхода биомедицински потпомогнуте оплодње и прве процјене особина личности

<i>R</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>F</i>	<i>df1</i>	<i>df2</i>	<i>p</i>
.234 <sup>a</sup>	.055	.965	5 <sup>a</sup>	83	.444

Легенда:

*R* – коефицијент мултипле корелације;

*R*<sup>2</sup> – *F* - варијанса;

*df* – степен слободе;

*p* – ниво статистичке значајности

Како се види у табели 5 уз добијени коефицијент мултипле корелације ( $R=.234$ ) варијабле у анализи објашњавају свега 5% варијансе ( $F(5, 83)=.965, p>.05$ ), што није статистички значајно ни на једном нивоу статистичке значајности.

Табела 6: Регресиони коефицијенти

	$\beta$	$p$
<i>NEI</i>	.089	.496
<i>EXI</i>	.021	.875
<i>AGI</i>	.037	.756
<i>ACI</i>	.111	.342
<i>SSI</i>	-.209	.077

Легенда:

- $\beta$  – регресиони коефицијент;
- $p$  – ниво статистичке значајности
- AG* – Агресивност, хостилитет;
- AC* – Активитет;
- EX* – Екстраверзија;
- NE* – Неуротицизам;
- SS* – Потрага/Трагање за сензацијама.

Резултати у табели 6 показују да ни једна од вриједности регресионих коефицијената ( $\beta$ ) није статистички значајна. Другим ријечима, ни једна од особина личности није регистрована као значајан предиктор исхода биомедицински потпомогнуте оплодње. Није чак потврђена ни веза исхода биомедицински потпомогнуте оплодње са особином Трагања за сензацијама која је слабашно најављена у корелационој анализи.

Имајући у виду резултате добијене у оквиру прве процјене особина личности можемо у потпуности одбацити прву истраживачку хипотезу. Провјера свих пет подхипотеза дале су сагласне резултате да особине личности из Закермановог алтернативног петофакторског модела нису статистички значајни предиктори исхода биомедицински потпомогнуте оплодње.



### 5.2.3. Мултипла регресиона анализа 2

У оквиру друге регресионе анализе као предиктори су уведене процјене особина личности из другог тестирања, док је исход биомедицински потпомогнуте оплодње остао у позицији критеријумске варијабле.

Табела 7: Коефицијент мултипле корелације исхода биомедицински потпомогнуте оплодње и друге процјене особина личности

<i>R</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>F</i>	<i>df</i> <sub>1</sub>	<i>df</i> <sub>2</sub>	<i>p</i>
.236 <sup>a</sup>	.056	.924	5	78	.470 <sup>b</sup>

Легенда:

*R* – коефицијент мултипле корелације;

*R*<sup>2</sup> – *F* - варијанса;

*df* – степен слободе;

*p* – ниво статистичке значајности

Резултати приказани у табели 7 показују врло сличне вриједности као и у случају прве мултипле регресионе анализе. Уз коефицијент мултипле корелације (*R* = -.236) објашњено је свега 5% укупне варијансе, која ни овај пут не показује статистичку значајност ни на једном нивоу (*F*(5, 78) = .924, *p* > .05).

Табела 8: Регресиони коефицијенти

	<i>β</i>	<i>p</i>
<i>NE</i> <sub>2</sub>	.115	.384
<i>EX</i> <sub>2</sub>	-.013	.926
<i>AG</i> <sub>2</sub>	.075	.544
<i>AC</i> <sub>2</sub>	.150	.249
<i>SS</i> <sub>2</sub>	-.121	.317

Легенда:

*β* – регресиони коефицијент;

*p* – ниво статистичке значајности

- AG* – Агресивност, хостилитет;  
*AC* – Активитет;  
*EX* – Екстраверзија;  
*NE* – Неуротицизам;  
*SS* – Потрага/Трагање за сензацијама.

Резултати приказани у табели 8 поново сугеришу да ни једна особина личности не остварује значајну везу са исходом биомедицински потпомогнуте оплодње. Вриједности регресионих коефицијената ( $\beta$ ) нису статистички значајни ни на једном нивоу значајности.

Укупни резултати друге мултипле регресионе анализе у потпуности су сагласни са претходним и јасно указују на непостојање везе између особина личности испитаница и исхода биомедицински потпомогнуте оплодње. Нити једна од особина није потврђена као значајан предиктор.

Имајући у виду укупне добијене налазе можемо у потпуности прихватити прву хипотезу и све њене подхипотезе и закључити да на основу процјена личности није могуће предвидјети или процијенити исход биомедицински потпомогнуте оплодње.

### **5.3. Испитивање односа промјене нивоа хормона и исхода биомедицински потпомогнуте оплодње**

Према општој првој истраживачкој хипотези промјене нивоа хормона не представљају статистички значајан предиктор исхода биомедицински потпомогнуте оплодње. У циљу детаљније провјере друге истраживачке хипотезе развијено је више подхипотеза. Наиме, свака од појединачних варијабли које су сврстане као аспекти промјене нивоа хормона тестирана је као предиктор исхода биомедицински потпомогнуте оплодње с циљем да се добије што више конкретних и прецизних података на основу којих ће бити могуће прихватити или одбацити хипотезу.

### 5.3.1. Испитивање односа укупне дозе апликованих хормона и дужине стимулације са исходом биомедицински потпомогнуте оплодње

У оквиру провјере прве и друге подхипотезе анализиран је однос дужине стимулације (дуги и кратки протокол) и укупне дозе апликованих хормона са исходом биомедицински потпомогнуте оплодње. Том приликом је претпостављено да дужина стимулације и укупна доза апликованих хормона у интернационалним јединицама (*IU*) нису значајни предиктори биомедицински потпомогнуте оплодње.

#### 5.3.1.1. Корелациона анализа

Анализа односа дужине стимулације и укупне дозе апликованих хормона (*IU*) са исходом биомедицински потпомогнуте оплодње прво је анализирана на основу вриједности остварених коефицијената Поинт-бисеријске корелације. Након тога добијени су резултати додатно размотрени мултиплом регресионом анализом.

Табела 9: Корелације дужине стимулације и дозе апликованих хормона (*IU*) са исходом биомедицински потпомогнуте оплодње

Исход биомедицински потпомогнуте оплодње	
Дужина стимулације	.052
Доза апликованих хормона ( <i>IU</i> )	-.074

На основу вриједности добијених коефицијената корелације (табела 9) може се рећи да између исхода биомедицински потпомогнуте оплодње са једне и дужине стимулације и дозе апликованих хормона (*IU*) са друге стране нема никакве значајне везе. Регистроване вриједности коефицијента  $\eta$  нису статистички значајне ни на једном нивоу статистичке значајности ( $p > .05$ ).

#### 5.3.1.2. Мултипла регресиона анализа

Након анализе односа исхода биомедицински потпомогнуте оплодње са дужином стимулације и дозом апликованих хормона уз помоћ вриједности корелација примијењена је мултипла регресиона анализа. Као предикторске варијабле заједно су уведене доза апликованих хормона (*IU*) и дужина стимулације. Треба нагласити

да је утицај ове двије варијабле на исход биомедицински потпомогнуте оплодње анализиран симултано, а не засебно како је наведено у хипотезама. Наиме, имајући у виду њихову повезаност свакако у обзир треба узети и ефекат њиховог међуодноса на исход биомедицински потпомогнуте оплодње. Исход биомедицински потпомогнуте оплодње остао је у позицији зависне варијабле.

Табела 10: Мултипла регресиона анализа

<i>R</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>F</i>	<i>df1</i>	<i>df2</i>	<i>p</i>
.096	.009	.454	2	97	.636

Легенда:

*R* – коефицијент мултипле корелације;

*R*<sup>2</sup> – *F* - варијанса;

*df* – степен слободе;

*p* – ниво статистичке значајности

Резултати у табели 10 јасно показују да дужина стимулације и укупна доза апликованих хормона са свега 1% учествују у објашњавању укупне варијансе исхода биомедицински потпомогнуте оплодње ( $R=.096$ ;  $F(2,97)=.454$ ;  $p>.05$ ). Другим ријечима, статистички параметри показују да дужина стимулације и укупна доза апликованих хормона (*IU*) не чине скуп значајних предиктора исхода биомедицински потпомогнуте оплодње.

Табела 11: Регресиони коефицијенти

	<i>β</i>	<i>p</i>
Дужина стимулације	-.081	.426
Доза апликованих хормона ( <i>IU</i> )	.062	.543

Легенда:

*β* – регресиони коефицијент;

*p* – ниво статистичке значајности.

Увид стечен на основу вриједности параметара коефицијента мултипле корелације ( $R$ ) и варијансе ( $F$ ) потврђен је вриједностима регресионих коефицијената ( $\beta$ ). Наиме, добијене вриједности за дужину стимулације ( $\beta = -.081$ ,  $p > .05$ ) и дозу апликованих хормона ( $IU$ ) ( $\beta = .062$ ,  $p > .05$ ) нису статистички значајне ни на једном нивоу значајности, и као такве нису значајни предиктори исхода биомедицински потпомогнуте оплодње.

Према резултатима добијеним провјером прве и друге подхипотезе, дужина стимулације као ни доза апликованих хормона ( $IU$ ) не представљају значајне предикторе исхода биомедицински потпомогнуте оплодње. На основу тога, прву и другу подхипотезу, које су формиране у оквиру друге истраживачке хипотезе, можемо у потпуности прихватити.

### **5.3.2. Испитивање односа промјене нивоа хормона и исхода биомедицински потпомогнуте оплодње**

У оквиру провјере треће и четврте подхипотезе анализиран је однос промјене нивоа хормона и исхода биомедицински потпомогнуте оплодње. Претпостављено је да се о исходу биомедицински потпомогнуте оплодње не може закључивати на основу промјена нивоа хормона, односно да се на основу промјена нивоа хормона не може вршити предикција исхода биомедицински потпомогнуте оплодње.

#### **5.3.2.1. Корелациона анализа**

У првом кораку у оквиру провјере треће и четврте подхипотезе прво је извршена корелациона анализа. Обзиром да је исход биомедицински потпомогнуте оплодње категоричка, а хормоналне вриједности, прије и након стимулације, нумеричке варијабле, рачуната је Поинт-бисеријска корелација.

Табела 12: Корелације исхода биомедицински потпомогнуте оплодње са хормоналним вриједностима

<b>Исход биомедицински потпомогнуте оплодње</b>	
<b>Естрадиол 1</b>	-.04
<b>ТСХ 1</b>	-.06
<b>Пролактин 1</b>	-.20*
<b>Естрадиол 2</b>	-.10
<b>ТСХ 2</b>	.19
<b>Пролактин 2</b>	.13
<b>Естрадиол 2 – Естрадиол 1</b>	-.10
<b>ТСХ 2 –ТСХ 1</b>	.11
<b>Пролактин 2 – Пролактин 1</b>	.22*

*Легенда:*

*1 – вриједности првог мјерења;*

*2 – вриједности другог мјерења;*

Резултати у табели 12 показују да естрадиол и ТСХ нису у корелацији са исходом биомедицински потпомогнуте оплодње. Овај закључак вриједи и за прво и за друго мјерење нивоа хормона естрадиола и ТСХ. У исто вријеме, ни регистроване просјечне разлике између нивоа естрадиола ( $\eta_{\text{ESTR1} - \text{ESTR2}} = -.10$ ) и ТСХ ( $\eta_{\text{TSH1} - \text{TSH2}} = .11$ ) нису статистички значајно повезане са исходом биомедицински потпомогнуте оплодње.

Од мјерених хормона једино пролактин у првом мјерењу показује статистички негативну везу са исходом биомедицински потпомогнуте оплодње. Другим ријечима, испитанице са позитивним исходом биомедицински потпомогнуте оплодње показују нижи ниво пролактина. На другом мјерењу није забиљежена никаква значајна веза пролактина са исходом биомедицински потпомогнуте оплодње. Међутим, разлика у вриједности пролактина прије и после стимулације ( $\eta_{\text{PROL1} - \text{PROL2}} = .22$ ) показује статистички значајну позитивну везу нивоа пролактина и исхода биомедицински потпомогнуте оплодње. Добијена корелација сугерише да

је код испитаница са позитивним исходом биомедицински потпомогнуте оплодње у просјеку забиљежена већа разлика у нивоу пролактина прије и након стимулације. Овај налаз је веома занимљив и битан и као такав ће бити детаљно размотрен у оквиру даље разраде треће и четврте подхипотезе.

### 5.3.2.2. Мултипла регресиона анализа

Након анализе корелација између нивоа хормона прије и после стимулације са исходом биомедицински потпомогнуте оплодње примијењена је мултипла регресиона анализа. Као предикторске варијабле прво су уведене вриједности нивоа хормона прије стимулације. У другом наврату су предикторске варијабле биле мјере вриједности нивоа хормона након стимулације. У посљедњој, трећој мултиплој регресионој анализи као предикторске варијабле узете су разлике у нивоу хормона прије и након стимулације. Критеријумска, односно зависна варијабла је у сва три наврата била исход биомедицински потпомогнуте оплодње.

Табела 13: Параметри мултипле регресионе анализе

	<i>R</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>F</i>	<i>df</i> <sub>1</sub>	<i>df</i> <sub>2</sub>	<i>p</i>
Хормонални ниво прије стимулације	.219	.018	1.612	3	96	.192
Хормонални ниво након стимулације	.268	.072	2.470	3	96	.067
Разлика	.276	.076	2.644	3	96	.054

*Легенда:*

*R* – коефицијент мултипле корелације;

*R*<sup>2</sup> – *F* - варијанса;

*df* – степен слободе;

*p* – ниво статистичке значајности

Резултати добијени мултиплом регресионом анализом у највећој мјери су сагласни са налазима претходне корелационе анализе. Наиме, у табели 13 види се да су вриједности коефицијената мултипле корелације врло ниски и да објашњавају веома мали постотак варијансе. Вриједности нивоа хормона прије стимулације (*R*=.219; *F*(3,96)=1.612; *p*>.05) објашњава свега 2% укупне варијансе исхода биомедицински потпомогнуте оплодње, тако да нису значајан скуп предиктора.

Вриједности нивоа хормона након стимулације објашњавају нешто већи постотак (7%) укупне варијансе биомедицински потпомогнуте оплодне и приближава се граници статистичке значајности ( $R=.268$ ;  $F(3,96)=2.470$ ;  $p>.05$ ). Међутим, пролактин, ТСХ и естрадиол као скуп и даље нису значајан предиктор исхода биомедицински потпомогнуте оплодне. Коначно, у посљедњој регресионој анализи види се да је разлика у нивоу хормона прије и након стимулације на самој граници  $p=.05$ , што сугерише да овај скуп варијабли вриједи узети у обзир као потенцијално значајне предикторе и тако их интерпретирати. Укупна вриједност објашњене варијансе износи око 8% ( $R=.276$ ;  $F(3,96)=2.644$ ;  $p=.05$ ).

Табела 14: Регресиони коефицијенти

		$\beta$	$p$
<b>Хормонални ниво прије стимулације</b>	Естрадиол 1	-.033	.726
	ТСХ 1	-.072	.477
	Пролактин 1	-.212	.038
<b>Хормонални ниво након стимулације</b>	Естрадиол 2	-.124	.244
	ТСХ 2	.204	.040
	Пролактин 2	.163	.111
<b>Разлика</b>	Естрадиол 2 — Естрадиол 1	-.123	.216
	ТСХ 2 — ТСХ 1	.117	.238
	Пролактин 2 — Пролактин 1	.234	.020

Легенда:

$\beta$  – регресиони коефицијент;

$p$  – ниво статистичке значајности

Добијене вриједности регресионих  $\beta$  коефицијената приказане у табели 14 у највећој мјери су сагласне са налазима корелационе анализе. Ниво хормона естрадиола не показује никакву значајну везу са исходом биомедицински потпомогнуте оплодне. Овај закључак вриједи за све вриједности естрадиола, прије стимулације ( $\beta_{EST1}=-.033$ ,  $p>.05$ ), након стимулације ( $\beta_{ESTR1}=-.124$ ,  $p>.05$ ), као и за вриједност њихове разлике ( $\beta_{EST1-ESTR2}=-.123$ ,  $p>.05$ ).



Вриједност хормона ТСХ, са друге стране, прије стимулације ( $\beta_{TSH1} = -.072$ ,  $p > .05$ ) није идентификована као значајан предиктор исхода биомедицински потпомогнуте оплодње. Међутим, вриједност ТСХ након стимулације показује значајну позитивну везу са исходом биомедицински потпомогнуте оплодње ( $\beta_{TSH2} = .204$ ,  $p < .05$ ). Добијени коефицијент сугерише да испитанице са позитивним исходом биомедицински потпомогнуте оплодње имају у просјеку виши ниво ТСХ након хормоналне стимулације. Међутим, анализа разлика у нивоу ТСХ прије и након хиперстимулације и њен однос са исходом биомедицински потпомогнуте оплодње показала је одсуство значајне везе. Другим ријечима, разлика у вриједностима нивоа ТСХ прије и након хормоналне стимулације није значајан предиктор биомедицински потпомогнуте оплодње.

Мјере пролактина показују, као и у корелационој анализи, највећу повезаност са исходом биомедицински потпомогнуте оплодње. Прије хиперстимулације вриједност пролактина показује се као значајан предиктор исхода биомедицински потпомогнуте оплодње ( $\beta_{PROL1} = -.212$ ,  $p < .05$ ). Овај налаз указује да испитанице са позитивним исходом биомедицински потпомогнуте оплодње имају у просјеку нижи ниво пролактина. Насупрот томе, након стимулације ниво пролактина није више значајан предиктор исхода биомедицински потпомогнуте оплодње ( $\beta_{PROL1} = .163$ ,  $p > .05$ ). Коначно, разлика у нивоу пролактина прије и након стимулације значајан је предиктор исхода биомедицински потпомогнуте оплодње ( $\beta_{PROL2-PROL1} = .234$ ,  $p < .05$ ) са тим што овај пут показује да испитанице са позитивним исходом биомедицински потпомогнуте оплодње имају у просјеку израженију разлику у нивоу пролактина прије и након стимулације.

На основу добијених података не можемо у потпуности прихватити трећи и четврту подхипотезу друге хипотезе. Наиме, регистроване везе исхода биомедицински потпомогнуте оплодње са пролактином и евентуално ТСХ су, свакако, налази које треба имати у виду.

### **5.3.3. Испитивање односа дебљине ендометријума са исходом биомедицински потпомогнуте оплодње**

У провјери односа дебљине едометријума и исхода биомедицински потпомогнуте оплодње прво је примијењен т-тест. Будући да је исход биомедицински потпомогнуте оплодње третиран као категоричка варијабла, у анализи података је

извршено поређење дебљине ендометријума између подгрупа пацијенткиња које су након биомедицински потпомогнуте оплодње остале трудне и оних које нису.

Табела 15: Т-тест; провјера односа дебљине ендометријума са исходом биомедицински потпомогнуте оплодње

	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Негативан исход	10,51	1,87	-0,69	98	.492
Позитиван исход	10,79	2,16			

Легенда:

*M* – аритметичка средина;

*SD* – стандардна девијација;

*t* – *t*-тест за независне узорке;

*df* – степен слободе;

*p* – ниво статистичке значајности

Добијени резултати приказани у табели 15 показују да се пацијенткиње које су након биомедицински потпомогнуте оплодње остале трудне не разликују статистички значајно у односу на дебљину ендометријума од пацијенткиња које након биомедицински потпомогнуте оплодње нису остале трудне. Имајући у виду добијени резултат пета подхипотеза се у потпуности одбацује.

#### 5.3.4. Испитивање односа броја добијених јајних ћелија и броја ембриона са исходом биомедицински потпомогнуте оплодње

Даља разрада друге хипотезе настављена је кроз анализу утицаја броја добијених јајних ћелија, броја зрелих јајних ћелија и броја добијених ембриона на исход биомедицински потпомогнуте оплодње. Утицај ове три варијабле је операционализован кроз шесту, седму и осму подхипотезу, али је на овом мјесту, имајући њихову повезаност у виду, извршена симултана анализа.

##### 5.3.4.1. Корелациона анализа

У оквиру иницијалне провјере односа броја добијених јајних ћелија, броја зрелих јајних ћелија и броја добијених ембриона са исходом биомедицински потпомогнуте

оплодње примијењена је корелациона анализа. Након тога подаци су анализирани мултиплом регресионом анализом.

Табела 16: Корелације исхода биомедицински потпомогнуте оплодње са бројем добијених јајних ћелија, бројем зрелих јајних ћелија и бројем добијених ембриона

	Исход биомедицински потпомогнуте оплодње	Број добијених јајних ћелија	Број зрелих јајних ћелија
Број добијених јајних ћелија	-.119	1	
Број зрелих јајних ћелија	-.002	.742**	1
Број добијених ембриона	.096	.674**	.811**

Легенда:

\*\* - корелације статистички значајне на нивоу  $p < .01$

Корелације у табели 16 рачунате су Поинт-бисеријском корелацијом. Како се види ни једна од испитиваних варијабли не остварује значајну везу са исходом биомедицински потпомогнуте оплодње. Коефицијенти корелације за број добијених јајних ћелија ( $\eta = -.119$ ,  $p > .05$ ), број зрелих јајних ћелија, ( $\eta = -.002$ ,  $p > .05$ ) и број добијених ембриона ( $\eta = .096$ ,  $p > .05$ ) врло су ниски и ни један не показује тенденцију да дијели варијансу са исходом биомедицински потпомогнуте оплодње.

#### 5.3.4.2. Мултипла регресиона анализа

У мултиплој регресионој анализи мјесто предиктора заузеле су варијабле: број добијених јајних ћелија, број зрелих јајних ћелија и број добијених ембриона, док је исход биомедицински потпомогнуте оплодње дефинисан као зависна варијабла. Тиме је директно омогућена провјера шесте, седме и осме подхипотезе.

Табела 17: Параметри мултипле регресионе анализе

<i>R</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>F</i>	<i>df1</i>	<i>df2</i>	<i>p</i>
.285	.082	2.840	3	95	.042

*Легенда:*

*R* – коефицијент мултипле корелације;

*R*<sup>2</sup> – *F* - варијанса;

*df* – степен слободне;

*p* – ниво статистичке значајности.

Резултати приказани у табели 17 говоре да број добијених јајних ћелија, број зрелих јајних ћелија и број добијених ембриона представљају значајан скуп предиктора исхода биомедицински потпомогнуте оплодње и да наведене варијабле са око 8% учествују у објашњавању укупне варијансе исхода биомедицински потпомогнуте оплодње ( $R=.285$ ;  $F(3,95)=2.840$ ;  $p<.05$ ). Другим ријечима, на основу овог скупа варијабли могућа је одређена предикција успјешности исхода биомедицински потпомогнуте оплодње. Парцијални допринос појединачних варијабли у предикцији исхода биомедицински потпомогнуте оплодње представљен је у табели 18.

Табела 18: Регресиони коефицијенти

	<i>β</i>	<i>p</i>
<b>Број добијених јајних ћелија</b>	-.333	.027
<b>Број зрелих јајних ћелија</b>	-.083	.659
<b>Број добијених ембриона</b>	.387	.026

*Легенда:*

*β* – регресиони коефицијент;

*p* – ниво статистичке значајности

У табели 18 дати су регресиони коефицијенти укупног броја добијених јајних ћелија, броја зрелих јајних ћелија и броја добијених ембриона на основу којих је видљиво да су број добијених јајних ћелија ( $\beta=-.333$ ,  $p<.05$ ) и број добијених ембриона ( $\beta=.387$ ,  $p<.05$ ) статистички значајни предиктори исхода биомедицински потпомогнуте оплодње. Према добијеним резултатима, позитиван исход биомедицински потпомогнуте оплодње у негативној је корелацији са бројем

добијених јајних ћелија а позитивној са бројем добијених ембриона. Другим ријечима, испитанице са позитивним исходом биомедицински потпомогнуте оплодње добиле су у просјеку мањи број јајних ћелија, али имале су већи број добијених ембриона.

Обзиром да су примијењене анализе и добијени резултати показали постојање значајне везе између броја добијених јајних ћелија и броја добијених ембриона са исходом биомедицински потпомогнуте оплодње, закључујемо да се шеста и осма подхипотеза одбацују. Насупрот томе, није показана веза броја добијених зрелих јајних ћелија са исходом биомедицински потпомогнуте оплодње, тако да се седма подхипотеза прихвата. Међутим, имајући у виду укупне резултате, можемо закључити да они представљају контра-аргумент другој општој хипотези.

#### **5.4. Испитивање утицаја међуодноса особина личности и промјене нивоа хормона на исход биомедицински потпомогнуте оплодње**

У провјери треће хипотезе коришћена је мултипла регресиона анализа са циљем да се утврди да ли су особине личности и промјене нивоа хормона након хиперстимулације значајни предиктори исхода биомедицински потпомогнуте оплодње. Другим ријечима анализа је спроведена са настојањем да се установи да ли је код испитаница са успјешним и неуспјешним исходом биомедицински потпомогнуте оплодње могуће идентификовати одређене разлике у односу на ниво хормона са једне, и особина личности са друге стране. У спроведеној мултиплој регресионој анализи су особине личности и промјене у хормоналним вриједностима након хиперстимулације (чија је вриједност једнака разлици нивоа хормона након стимулације и нивоа хормона прије стимулације) постављене у позицију независних варијабли (предиктори), док је исход биомедицински потпомогнуте оплодње представљао зависну (критеријску) варијаблу.

Табела 19: Мултипла регресиона анализа

<i>R</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>F</i>	<i>df1</i>	<i>df2</i>	<i>p</i>
.299	.090	.923	8	75	.503

Легенда:

$R$  – коефицијент мултипле корелације;

$R^2$  –  $F$  - варијанса;

$df$  – степен слободе;

$p$  – ниво статистичке значајности

Како се види из табеле 19 скуп који чине промјене нивоа хормона након хиперстимулације и процјене особина личности не остварује значајну мултиплу корелацију са исходом биомедицински потпомогнуте оплодње. Без обзира на то колике биле разлике у вриједности хормона након хиперстимулације и колико поједине особине личности биле изражене није могуће дати поуздану антиципацију исхода биомедицински потпомогнуте оплодње.

Табела 20: Регресиони коефицијенти

	$\beta$	$t$	$p$
<b>AG</b>	.080	.644	.521
<b>AC</b>	.135	1.044	.300
<b>EX</b>	-.025	-.179	.858
<b>NE</b>	.084	.630	.530
<b>SS</b>	-.131	-1.080	.284
<b>Естрадиол</b>	-.101	-.891	.376
<b>ТСХ</b>	.115	1.025	.309
<b>Пролактин</b>	.137	1.207	.231

Легенда:

$\beta$  – регресиони коефицијент;

$t$  –  $t$  - тест за независне узорке;

$p$  – ниво статистичке значајности

**AG** – Агресивност, хостилитет;

**AC** – Активитет;

**EX** – Екстраверзија;

*NE – Неуротицизам;*

*SS – Потрага/Трагање за сензацијама.*

У табели 20 дате су вриједности регресионих бета коефицијената ( $\beta$ ) за појединачне особине личности и промјене вриједности за појединачне хормоне. Како се види нити једна од њих није статистички значајна. Другим ријечима нити једна од особина личности као ни промјене хормоналних нивоа нису у статистички значајној вези са биомедицински потпомогнутом оплодњом. Другачије речено, нити једна од испитиваних варијабли се не може узети као предиктор исхода биомедицински потпомогнуте оплодње.

На основу добијених резултата трећа хипотеза се у потпуности прихвата.

## 6. Дискусија

Један од најконтроверзнијих предложених узрока за необјашњиву неплодност је психолошки фактор. Дугогодишња расправа о психогеном поријеклу неплодности започела је средином двадесетог вијека „моделом психогене неплодности“. Тада се само 50% свих случајева неплодности могло медицински објаснити [88], а психодинамичко испитивање појединачних случајева пружало је алтернативно објашњење за неплодност у виду несвјесних страхова у вези са улогом мајке, сексуалношћу, одбацавањем женске идентификације итд. [89]. Штавише, физичке препреке, када су пронађене, чак су сматране секундарним у односу на психогено поријекло [90].

Од раних 1980. година, психодинамичка перспектива дјелимично је замијењена стресом и моделима суочавања. Студије у овом пољу интересовања често се фокусирају на ефекат стреса (мјерен углавном упитницима за анксиозност и депресију) као промотора психосоматских процеса који могу негативно утицати на плодност. Стрес може утицати на разне физиолошке и ендокрине репродуктивне процесе, могуће нарушавајући репродуктивну функцију и смањујући ефикасност репродукције. На примјер, забиљежено је да стресори ометају тачно одређивање времена ослобађања репродуктивних хормона [91]. Предложени су и други механизми који могу да посредују негативним ефектима стреса на репродукцију, попут појачане производње кортизола усљед ослобађања кортикотропин – ослобађајућег хормона у стресу који може инхибирати производњу естрадиола [92]. Док током поступака биомедицински потпомогнуте оплодње, коришћене фармаколошке интервенције могу надјачати биолошке посљедице стреса на хипоталамусно – хипофизно – гонадалној осовини, не могу се искључити други алтернативни путеви изазвани стресом који утичу на успјех биомедицински потпомогнуте оплодње [93].

Изведене су бројне студије, од којих је већина процјењивала парове који се подвргавају биомедицински потпомогнутој оплодњи, како би се разјаснила могућа



веза између стреса и неплодности. Закључак из ових студија је контроверзан. Више пута је утврђено да је стрес негативно повезан са исходима лијечења [94, 95].

За процјену особина алтернативног петофакторског модела личности у овом истраживању коришћен је Закерманов упитник. Наведени модел заснован је на детаљној анализи факторских модела личности, теорији темперамената и психобиолошких истраживања између особина личности и биолошких основа.

### **6.1. Утицај базичних особина личности на исход биомедицински потпомогнуте оплодње**

Један од циљева био је да се утврди какав утицај имају базичне особине личности на исход биомедицински потпомогнуте оплодње.

У нашем истраживању, дошло се до закључка да особине личности из Закермановог алтернативног петофакторског модела нису статистички значајни предиктори исхода биомедицински потпомогнуте оплодње. Ипак, поставком линеарне корелације између процјена особина личности и исхода биомедицински потпомогнуте оплодње издвојила се веза исхода биомедицински потпомогнуте оплодње са особином Трагања за сензацијама. Ова веза би сугерисала да испитанице са позитивним исходом имају нешто нижи скор на особини Трагања за сензацијама.

Према Закерману сваки појединац има специфичан ниво узбуђености и стимулације за моторне и когнитивне активности, које зависе од година живота, конституције, учења, искуства, захтјевности задатака и дневних циклуса. Он, надаље, сматра да појединци проводе доста свог времена у тражењу сензација и узбуђујућих активности. Умјерена количина промјена за којима индивидуа тежи може бити пожељна јер представља функцију адаптације. Међутим, прекомјерно тражење промјена и узбуђења може угрозити опстанак појединца [96]. Тражење сензације Закерман објашњава као познату особину која се јавља преузимањем ризика [97]. Ризична понашања су она која чине физичке, психолошке и социјалне резултате вјероватније негативним и деструктивним [98].

Улога особина личности у поступку биомедицински потпомогнуте оплодње као и у стресу, тема је о којој би се требало више расправљати. Међутим, особина Трагања за сензацијама и даље је недовољно испитана. Према нашим сазнањима, ово истраживање је прво које се бави испитивањем могућих ефеката базичних особина личности на исход биомедицински потпомогнуте оплодње. Такође, особина Трагања за сензацијама, која се издвојила од осталих особина личности у нашем испитивању, није никада раније доведена у везу са слабијим исходом биомедицински потпомогнуте оплодње.

## **6.2. Утицај дужине стимулације и дозе апликованих хормона на исход биомедицински потпомогнуте оплодње**

Дуги протокол је конвенционалан, вјероватно најшире коришћен у свијету, омогућава прилично добру предвидљивост рада у поступцима биомедицински потпомогнуте оплодње као што су: ниска стопа прекида поступака, добијање великог броја преовулационих фоликула, ооцита а, самим тим, и ембриона, што доводи до задовољавајуће стопе трудноће.

Увођење кратког протокола у клиничку праксу пружило је још једну опцију за стимулацију јајника. За разлику од индиректне супресије хипофизе коју изазива дуги протокол, примјена кратког протокола изазива тренутну и дозну инхибицију ослобађања гонадотропина конкурентним заузимањем њихових рецептора у хипофизи [99]. Коришћење антагониста гонадотропин-ослобађајућег хормона у поступку биомедицински потпомогнуте оплодње карактеришу и предности и недостаци. Они спречавају преурањено повећање нивоа лутеинизирајућег хормона и протокол краће траје. Антагонисти гонадотропин-ослобађајућег хормона дјелују у року од неколико сати након примјене. Ово је, за разлику од агониста гонадотропин-ослобађајућег хормона код којих се регулација јавља тек након 7 до 10 дана, знатно краће вријеме. Тренутно се кратки протокол широко користи због краћег времена примјене, мање инјекција и ниже стопе синдрома хиперстимулације јајника.

Наше истраживање показало је да дужина стимулације и доза апликованих хормона не представљају значајне предикторе исхода биомедицински потпомогнуте оплодње.

Просјечна стопа раста фоликула током спонтаног менструалног циклуса је 1,42 мм/дан, док је у стимулисаним циклусима стопа раста 1,69 мм/дан. Убрзани раст фоликула зависи од дужине стимулације и дозе гонадотропина који се користе [100]. *Martin et al* су у свом ретроспективном истраживању објављеном 2006. године закључили да не постоји статистички значајна разлика утицаја дужине стимулације и дозе гонадотропина на исход поступка биомедицински потпомогнуте оплодње [101]. Сличан закључак дали су и *Bara-Hava et al* [102]. Постоје истраживања у којима се наводи да је продужена стимулација (од 13 дана или више) значајно била повезана са лошом клиничком стопом трудноће [103]. Другом студијом из 2016. године дошло се до закључка да је дужина стимулација од осам дана или краће повезана са нижом клиничком стопом трудноће у поређењу са дужином стимулације од 9 до 12 дана [104]. Када су у питању наведена поређења, резултати наше студије су ограничени због релативно мале величине узорка. Најновија ретроспективна кохортна студија из 2020. године показала је да дужина стимулације у поступку биомедицински потпомогнуте оплодње и укупна доза гонадотропина нису значајно утицали на стопу трудноћа [105], што је у сагласности са резултатима нашег истраживања.

Трајање стимулације гонадотропинима повезано је са растом фоликула, сазријевањем јајних ћелија, квалитетом ооцита и дебљином ендометријума [106]. Недовољан период стимулације гонадотропинима може довести до нуклеарне или цитоплазматске незрелости јајних ћелија [107, 108]. С друге стране, продужено трајање стимулације може проузроковати апоптозу ћелија гранулозе [109]. Такође, може резултирати повишеним нивоом прогестерона и естрадиола и оштећеној рецептивности ендометријума [110 – 112].

У нашој студији, након што смо упоредили третмане антагониста гонадотропин-ослобађајућег хормона са протоколима агониста истог, показано је да су резултати исхода биомедицински потпомогнуте оплодње на сличном нивоу, без статистички значајне разлике. Антагонисти гонадотропин-ослобађајућег хормона су чешће коришћени у нашем истраживању, због мањег броја нуспојава, ниже стопе

компликација и мање дозе апликованих хормона. Међутим, у истраживању овог питања, потребне су опсежније студије које би укључивале већи број пацијената.

### **6.3. Утицај нивоа естрадиола на исход биомедицински потпомогнуте оплодње**

Естрадиол је природни потентни облик естрогена који се синтетише ароматизацијом андростендиона након стимулације фоликуло-стимулирајућим хормоном у ћелијама гранулозе. Основна функција естрадиола је да регулише секрецију гонадотропина преко механизма негативне повратне спреге. Такође, има кључну улогу у фоликулогенези, прије свега током постантралне фоликуларне фазе [113]. У пролиферативној и секреторној фази ендометријума и естрадиол и прогестерон дјелују као битни регулатори ендометријалне рецептивности [114].

Ниво хормона естрадиола, у нашем истраживању, не показује никакву значајну везу са исходом биомедицински потпомогнуте оплодње. Овај закључак вриједи за све вриједности естрадиола, прије стимулације ( $\beta_{\text{ESTR1}} = -.033$ ,  $p > .05$ ), након стимулације ( $\beta_{\text{ESTR1}} = -.124$ ,  $p > .05$ ), као и за вриједност њихове разлике ( $\beta_{\text{ESTR2-ESTR1}} = .123$ ,  $p > .05$ ).

У циклусима контролисане хиперстимулације јајника, долази до развоја већег броја фоликула узрокујући неизбежно повећање нивоа серумског естрадиола. У поређењу са природним циклусом, ниво естрадиола током контролисане хиперстимулације јајника може се повећати за више од десет пута. Претходна истраживања показала су да естрадиол има важну улогу у регулацији припреме ендометријума за имплантацију ембриона – пролиферацијом и повећаном перфузијом ендометријума [115]. Естрогени доводе до стимулације пролиферативне функције ендометријума и индукују експресију прогестеронских рецептора који су неопходни за имплантацију ембриона [116]. Ипак, супрафизиолошки услови у овом случају изазвали су забринутост због ефеката повишених нивоа естрадиола на рецептивност ендометријума и неуспјелу имплантацију ембриона. У циљу разјашњења овог феномена, спроведено је неколико молекуларних студија. Ипак, упркос напретку у молекуларном разумијевању штетних ефеката високе концентрације естрадиола, однос између

високих нивоа естрадиола и исхода биомедицински потпомогнуте оплодње даје мјешовите налазе [62, 117–120]. Неусаглашени налази у неколико студија били су предмет расправе током више од двије деценије, али већина клиничких доказа показала је да повишење серумског естрадиола није утицало на клиничке исходе биомедицински потпомогнуте оплодње [117–119, 121–123].

Неколико истраживања дало је резултате који не показују везу између повишених нивоа естрадиола и исхода биомедицински потпомогнуте оплодње [124–127], што се слаже и са нашом студијом. Међутим, нека истраживања довела су у негативну везу повишене нивое естрадиола током фазе пролиферације и исход биомедицински потпомогнуте оплодње [59, 60, 128]. Двије студије које су се бавиле истраживањем утицаја повишених вриједности серумског естрадиола на дан примјене хуманог хорионског гонадотропина на исход биомедицински потпомогнуте оплодње, нису доказале повезаност [61,62, 129] што, опет, потврђује наше истраживање а слаже се и са метаанализом објављеном 2004. године [130]. Истраживање повезаности нивоа естрадиола током контролисане хиперстимулације оваријума код 270 пацијенткиња показало је позитивну корелацију између вриједности естрадиола и исхода биомедицински потпомогнуте оплодње, али не и између нивоа естрадиола на дан примјене хуманог хорионског гонадотропина и стопе трудноћа [131]. Имајући у виду претходна истраживања, утицај серумског естрадиола на дан примјене хуманог хорионског гонадотропина на исход биомедицински потпомогнуте оплодње остаје контроверзан.

Утицај супрафизиолошких нивоа естрадиола током контролисане хиперстимулације оваријума на имплантацију и плацентацију активно је подручје истраживања. Велико ограничење наше студије, била је њена релативно мала величина узорка која је, можда, спријечила статистичко откривање клинички значајних разлика. Да би се утврдио утицај естрадиола на исход биомедицински потпомогнуте оплодње, потребно је даље истраживање на већим узорцима популације.

#### **6.4. Утицај тиреоидно-стимулишућег хормона на исход биомедицински потпомогнуте оплодње**

Последњих година било је много расправа на тему повезаности исхода биомедицински потпомогнуте оплодње и функције штитне жлијезде. Разлози за расправе чине се очигледним, барем са епидемиолошког становишта, јер се поступци биомедицински потпомогнуте оплодње континуирано изводе. Осим тога, поремећаји у функцији штитне жлијезде су распрострањени код жена репродуктивне доби.

У нашем истраживању вриједност хормона ТСХ прије стимулације ( $\beta_{TSH1} = -.072$ ,  $p > .05$ ) није идентификована као значајан предиктор исхода биомедицински потпомогнуте оплодње. Међутим, вриједност ТСХ након стимулације показује значајну позитивну везу са исходом биомедицински потпомогнуте оплодње ( $\beta_{TSH2} = .204$ ,  $p < .05$ ). Добијени коефицијент сугерише да испитанице са позитивним исходом биомедицински потпомогнуте оплодње имају у просјеку виши ниво ТСХ након хормонске стимулације. Међутим, анализа разлика у нивоу ТСХ прије и након хиперстимулације и њен однос са исходом биомедицински потпомогнуте оплодње показала је одсуство значајне везе. Другим ријечима, разлика у вриједностима нивоа ТСХ прије и након хормоналне стимулације није значајан предиктор биомедицински потпомогнуте оплодње.

Просјечан серумски ТСХ у нашој кохорти био је 1,8 mIU/L прије почетка стимулације, што одговара препорученим средњим нормалним нивоима у серуму од 1,5–2,5 mIU/L. Међутим, у вријеме давања стоп-инјекције, средња вриједност износила је 2,0 mIU/L, што је и даље у препорученом референтном опсегу.

Током репродуктивног периода код жена често је присутна дисфункција и аутоимуне болести штитне жлијезде, које могу утицати на фертилитет [132, 133]. Описивани су различити механизми који објашњавају везу између поремећаја штитне жлијезде и субфертилности. Сматра се да тиреоидни хормони имају важну улогу у регулацији функције оварија, те дисфункција штитне жлијезде може довести до поремећаја менструалног циклуса и овулације [132, 134]. Преваленција хипотиреоидизма варира од 2 до 4% и углавном се приписује аутоимуним обољењима штитне жлијезде [132, 135]. У хипотиреоидизму долази до смањене

концентрације глобулина који везује полне хормоне, те доводи до смањене укупне концентрације естрадиола у серуму, уз повећање вриједности неvezане фракције хормона. Наведени подаци сугеришу да је хипотиреоидизам повезан са повећаним ризиком од нежељених ефеката на плодност као и раним и касним компликацијама у трудноћи [136]. Дефинисање горње границе нормалне концентрације ТСХ у досадашњим проспективним истраживањима довело је до контрадикторних закључака [132, 137–139].

У извјештају Европског друштва за људску репродукцију и ембриологију (*ESHRE*) наводи се да је између 0,8 и 4,1% дјеце рођене у Европи резултат биомедицински потпомогнуте оплодње [140]. Донедавно, друштва која се баве хуманим репродуктивним технологијама нису препоручивала мјерење нивоа ТСХ код асимптоматских жена са нормалном овулацијом [141, 142]. Међутим, нове смјернице Америчког удружења за репродуктивну медицину (*ASRM*) препоручују мјерење концентрације ТСХ код неплодних жена које се подвргавају техникама биомедицински потпомогнуте оплодње [143]. Преваленција поремећаја штитне жлијезде повећана је код неплодних жена, те су Америчка асоцијација за штитњачу (*ATA*) и Ендокрино друштво (*TES*) направили препоруке у вези са мјерењима нивоа ТСХ код жена са високим ризиком од настанка болести штитне жлијезде, укључујући и асимптоматске пацијенте који се лијече од неплодности [144, 145]. Пацијенти у поступку биомедицински потпомогнуте оплодње наилазе на многе тешкоће приликом покушаја постизања зачећа, а идентификација оптималног распона прегестацијских нивоа ТСХ препознаје се као важан параметар. Надаље, контролисана хиперстимулација оварија доводи до брзог повећања нивоа естрадиола што повећава јетрену синтезу глобулина и доводи до смањења слободног тироксина [146 – 149]. У таквим случајевима може доћи до погоршања здравственог стања код пацијената са субклиничким хипотиреоидизмом. Посебан фокус на популацију која улази у поступке биомедицински потпомогнуте оплодње ставља ризик од лоших репродуктивних исхода који су у вези са јатрогеним факторима [150].

Субклинички поремећај функције штитне жлијезде код пацијенткиња у поступку стимулације јајника центар је многих истраживања, јер се сматра да је код ових особа присутан пад нивоа тироксина и повећање нивоа ТСХ током индукције

овулације. Национално удружење за клиничку биохемију (*NACB*) у својим смјерницама сугерише да горња граница за нормалан референтни опсег ТСХ буде  $2,5 \text{ mIU/l}$  [152]. Исте препоруке и смјернице за праћење особа са претходно дијагностикованим хипотиреоидизмом дали су и Ендокрино друштво, Америчко удружење клиничких ендокринолога и Америчка асоцијација за штитњачу [153, 154]. Међутим, нека проспективна и ретроспективна истраживања нису утврдила разлику у исходима биомедицински потпомогнуте оплодње између жена са серумским ТСХ мањим од  $2,5 \text{ mIU/l}$  и оних са нивоом ТСХ од  $2,5$  до  $5 \text{ mIU/l}$  [150, 151]. На ниво ТСХ може утицати напорно вјежбање и недостатак сна [155]. Претходна истраживања показала су да ниво ТСХ расте са годинама [69]. Према томе, ниво ТСХ може представљати епифеномен у којем, горе поменути фактори, утичу на исход биомедицински потпомогнуте оплодње.

Степен повезаности хипертиреоидизма са проблемима плодности није добро познат. У појединим истраживањима забиљежени су повећани нивои глобулина за који се вежу полни хормони код пацијенткиња са тиреотоксикозом у поређењу са еутиреоидним женама. Осим тога, код пацијенткиња са Гравесовом болешћу, секреција лутеинизирајућег хормона је била повећана у односу на еутиреоидне особе. Неправилности у менструалном циклусу идентификоване су код близу 65% жена са хипертиреоидизмом, у поређењу са 17% жена из контролне групе. Хипертиреоидизам је обично повезан са раним губитком трудноће уколико се не лијечи на одговарајући начин [132].

Аутоимуне болести штитне жлијезде представљају најчешћи аутоимуни поремећај код жена репродуктивне доби. Преваленција ових обољења процјењује се на око 10%. У принципу, аутоимуне болести штитне жлијезде карактерише повећан ниво антијела на тиреоидну пероксидазу уз високе концентрације ТСХ [133]. Иако је забиљежена већа преваленција повишених нивоа антијела на тиреоглобулин код субфертилних жена, њихов значај није доказан [156]. Стога се студије која се баве истраживањем преваленције аутоимуних болести штитне жлијезде код субфертилних жена, у великој мјери заснивају на присуству повишених нивоа антијела на тиреоидну пероксидазу [157]. Метаанализом која је објединила четири студије утврђено је да су аутоимуне болести штитне жлијезде повезане са необјашњивом неплодношћу код еутиреоидних пацијенткиња [136]. Механизам



који повезује аутоимуне болести штитне жлијезде и идиопатску субфертилност остаје неразјашњен и дискутабилан. Претпоставља се да присуство аутоимуне болести штитне жлијезде доводи до опште имунолошке неравнотеже која може довести до неуспјеха имплантације. Синдром полицистичних оварија, као узрок субфертилности, такође се доводи у везу са аутоимуним болестима штитне жлијезде [137, 158].

Збирни подаци о женама које улазе у поступке биомедицински потпомогнуте оплодње сугеришу да су жене са аутоимуним болестима штитне жлијезде у повећаном ризику од побачаја и имају нижу стопу живорођења у поређењу са женама без овог поремећаја [159]. Супротно томе, новија метаанализа која се фокусира на искључиво на жене у поступку *ICSI* није показала разлике у стопи побачаја и живорођења код жена са и без аутоимуних болести штитне жлијезде [160].

Већина података о субклиничком хипотиреоидизму (дефинисаном као  $ТСХ$  у серуму  $> 2,5 \text{ mIU/l}$ ) и резултатима биомедицински потпомогнуте оплодње сугеришу да не постоји повезаност са нижом стопом живорођења или са вишим стопама побачаја у поређењу са вриједностима  $ТСХ < 2,5 \text{ mIU/l}$  [161 - 164].

Веза поремећаја функције штитне жлијезде и исхода биомедицински потпомогнуте оплодње били су у центру пажње посљедњих година. Потреба за досљедним приступима у клиничкој пракси резултирала је развојем смјерница за праксу. Физиологија штитне жлијезде значајно се мијења у трудноћи, што компликује процјену и лијечење поремећаја штитне жлијезде. Више истраживања показало је да дисфункција штитне жлијезде може бити повезана са субфертилношћу, ранијим породом и акушерским компликацијама. Постоји сагласност да пацијенти са утврђеном дисфункцијом штитне жлијезде треба да нормализују тиреоидни статус у периоду прије зачећа како би се спријечиле могуће компликације.

## **6.5. Утицај пролактина на исход биомедицински потпомогнуте оплодње**

Пролактин има важну улогу у различитим репродуктивним функцијама. Он негативно модулира лучење хормона хипофизе одговорних за функцију гонада,

укључујући лутеинизирајући хормон и фоликулостимулирајући хормон. Ниво пролактина у серуму варира у зависности од различитих фактора, укључујући спавање, трудноћу, стрес, стимулацију зида грудног коша, гутање хране и трауме [83]. Пролактински рецептори пронађени су у ћелијама ендометријума, гдје имају улогу у стварању оптималних услова за имплантацију бластоцисте. Висок ниво пролактина може ометати процес имплантације и развоја ембриона. Доказано је да пролазна хиперпролактинемија има негативан утицај на исход биомедицински потпомогнуте оплодње, а истраживања су потврдила да су пацијенти са нормалним нивоом пролактина у серуму имали већу стопу оплодње [165– 167], што је потврдило и наше истраживање. Међутим, друге студије су утврдиле да је ефекат повишених вриједности серумског пролактина током поступка биомедицински потпомогнуте оплодње безначајан [168-170]. Показало се да је стрес чест узрок повећања нивоа пролактина [83], што може објаснити значајан пораст пролактина у серуму након аспирације јајних ћелија. Нека истраживања јасно су документовала пролазну хиперпролактинемију са врхунцем након аспирације јајних ћелија [171, 172]. Резултати појединих студија показали су да повишен серумски пролактин измјерен након аспирације јајних ћелија није имао значајног утицаја на исход биомедицински потпомогнуте оплодње [81, 173].

Мјере пролактина показују, у нашем истраживању, највећу повезаност са исходом биомедицински потпомогнуте оплодње. Прије контролисане хиперстимулације вриједност пролактина показује се као значајан предиктор исхода биомедицински потпомогнуте оплодње ( $\beta_{\text{PROL1}}=-.212, p<.05$ ). Овај налаз указује да испитанице са позитивним исходом биомедицински потпомогнуте оплодње имају у просјеку нижи ниво пролактина. Насупрот томе, након стимулације ниво пролактина није више значајан предиктор исхода биомедицински потпомогнуте оплодње ( $\beta_{\text{PROL1}}=.163, p>.05$ ).

У нашем истраживању, дошло се до закључка да је разлика у нивоу пролактина прије и након контролисане хиперстимулације значајан предиктор исхода биомедицински потпомогнуте оплодње, односно да испитанице са позитивним исходом биомедицински потпомогнуте оплодње имају у просјеку израженију разлику у нивоу пролактина прије и након стимулације. Сличан резултат су добили

и научници у студији на 3009 испитаница у поступцима биомедицински потпомогнуте оплодње [174].

## **6.6. Утицај дебљине ендометријума на исход биомедицински потпомогнуте оплодње**

Синхронизација између развоја ембриона и рецептивности ендометријума представља кључ успјеха у биомедицински потпомогнутој оплодњи [175]. У ендометријуму се под утицајем хормона дешавају како биохемијске тако и морфолошке промјене. Оне средином лутеалне фазе циклуса доводе до могућности настанка имплантације. Тај период зове се „имплантацијски прозор“. Од времена почетка примјене метода контролисане хиперстимулације јајника у поступцима биомедицински потпомогнуте оплодње па до данас, непрестано је долазило до усавршавања протокола за стимулацију како би се спријечила прерана лутеинизација и повећала успјешност исхода биомедицински потпомогнуте оплодње. Ипак, упркос свим напорима, успјешност процедура биомедицински потпомогнуте оплодње је и даље прилично ниска и износи око 25%. Изостанак имплантације код инфертилних жена у већини случајева настаје ради неадекватне рецептивности ендометријума. Само код једне трећине ових случајева, изостанак имплантације настаје због лошег квалитета ембриона. Без обзира на изнесено, контролисана хиперстимулација јајника углавном се усмјерава на квалитет јајних ћелија и ембриона, уз занемаривање негативног утицаја високих доза хормона на ендометријум.

Наше истраживање је показало да дебљина ендометријума и исход биомедицински потпомогнуте оплодње остварују врло низак коефицијент корелације ( $R=.065$ ). Другим ријечима, на основу промјена вриједности дебљине ендометријума као независне варијабле ( $F(1,98)=.412$ ,  $p>.05$ ) није могуће предвидјети исход биомедицински потпомогнуте оплодње.

Дебљина ендометријума је најчешће коришћени прогностички индикатор за мјерење рецептивности ендометријума. Рецептивност ендометријума односи се на његову способност да прихвати и прими бластоцисту што резултира процесом имплантације. Међутим, многа истраживања сугеришу да је повезаност исхода

биомедицински потпомогнуте оплодње и дебљине ендометријума и даље контрадикторна [176, 177]. На рецептивност ендометријума могу утицати многи фактори: високи нивои естрогена, прогестерона и лутеинизирајућег хормона [178]. Двије метаанализе нису успјеле потврдити постојање везе између дебљине ендометријума и стопе трудноћа у поступцима биомедицински потпомогнуте оплодње [179, 180], што се слаже са резултатима добијеним у нашем истраживању. У складу са овим метаанализама било је и ретроспективно истраживање на 380 жена, којима је дебљина ендометријума мјерена на дан примјене хуманог хорионског гонадотропина, а чији су резултати објављени недавно [181]. Ипак, неке студије сугеришу да се стопа трудноће повећава са повећањем дебљине ендометријума [182-185]. Повезаност између дебљине ендометријума и исхода биомедицински потпомогнуте оплодње истраживала је и група научника у метаанализи која је обухватила 30 студија са укупно 88.056 циклуса биомедицински потпомогнуте оплодње [186]. Резултати су показали да је мања дебљина ендометријума била повезана са нижом стопом трудноће и нижом стопом имплантације. Са падом дебљине ендометријума опада његова рецептивност, а ембриони могу да се имплантирају и ван материчне шупљине. То доводи до велике учесталости ектопичне трудноће. Ретроспективна кохортна студија на 8120 пацијената показала је да је стопа ектопичних трудноћа била четири пута већа код жена са дебљином ендометријума мањом од 9 милиметара у поређењу са женама чија је дебљина ендометријума била већа од 12 милиметара [187].

Остаје нејасно, да ли је дебљина ендометријума више епифеномен потенцијално вишеструких предиктивних фактора за успјех исхода биомедицински потпомогнуте оплодње, као што су реакција јајника, старосна доб и историја пацијента, него независни фактор могућности настанка трудноће.

### **6.7. Утицај броја и зрелости јајних ћелија и броја ембриона на исход биомедицински потпомогнуте оплодње**

У нашем истраживању дошло се до закључка да су број добијених јајних ћелија ( $\beta = -.333$ ,  $p < .05$ ) и број добијених ембриона ( $\beta = .387$ ,  $p < .05$ ) статистички значајни предиктори исхода биомедицински потпомогнуте оплодње. Према добијеним резултатима, позитиван исход биомедицински потпомогнуте оплодње у негативној

је корелацији са бројем добијених јајних ћелија а позитивној са бројем добијених ембриона. Другим ријечима, испитанице са позитивним исходом биомедицински потпомогнуте оплодње добиле су у просјеку мањи број јајних ћелија, али имале су већи број добијених ембриона.

Контролисана хиперстимулација јајника кључна је компонента у поступцима биомедицински потпомогнуте оплодње која је клиничку праксу помјерила са природних монофоликуларних циклуса на мултифоликуларне стимулисане циклусе. Током контролисане хиперстимулације јајника у поступцима биомедицински потпомогнуте оплодње, најзначајнији фактор за процјену исхода је одговор јајника, који зависи од његове старости и резерве. Објављена су бројна истраживања о броју пронађених ооцита и исходу биомедицински потпомогнуте оплодње, али резултати су били контроверзни [188 –193]. Неки аутори сугеришу да већи број добијених ооцита значи и већу шансу за зачеће [189, 190]. Други су предлагали да би блага стимулација јајника са скромним бројем пронађених ооцита оптимизовала стопу имплантације [192]. Ипак, дешава се да, код изласка великог броја јајних ћелија приликом контролисане хиперстимулације, долази до ниске стопе оплодње због већег броја незрелих ооцита. Овакав налаз може се објаснити једним старијим истраживањем које је дало објашњење за ово, а односи се на цитоплазматску незрелост јајних ћелија [194].

Међутим, нека друга истраживања показала су да повећање броја јајних ћелија резултује и већом стопом трудноћа које настају као исход биомедицински потпомогнуте оплодње [195 – 197]. У ретроспективном петнаестогодишњем истраживању 2491. циклуса биомедицински потпомогнуте оплодње на Тајвану, установљено је да број преузетих ооцита има позитивну корелацију са стопом трудноће и стопом имплантације [195]. Још једна велика ретроспективна кохортна студија на 2455 жена у првом циклусу биомедицински потпомогнуте оплодње, дошла је до истих резултата [196]. Подаци из наведене студије сугерисали су да је број ооцита између 6 и 15 у једном циклусу биомедицински потпомогнуте оплодње оптималан за максималан успјех лијечења са минималним ризиком од синдрома хиперстимулације јајника. Иако се чини да је главни циљ ових третмана да се добије максималан број ооцита, чињеница је да употреба велике дозе гонадотропина може довести до оштећења морфологије ооцита [198].

Ипак, постоје и публикације које тврде супротно, тј. да постоји подударност између малог броја добијених ооцита и високе стопе трудноће [192, 199], што одговара и резултатима нашег истраживања. Такође, има и студија које тврде да не постоји корелација између броја добијених ооцита и исхода биомедицински потпомогнуте оплодње [200, 201].

У репродуктивним процесима који се одвијају *in vivo*, сазријевање јајних ћелија настаје као резултат дугог и педантног поступка природне селекције. Уобичајени поступци контролисане хиперстимулације јајника доводе до потискивања оваквог начина селекције и доводе до, наизглед, успјешног сазријевања јајних ћелија са значајно угроженим квалитетом. Такве јајне ћелије довешће до неуспјешног исхода поступка биомедицински потпомогнуте оплодње на начин што ће угрозити адекватан развој ембриона или довести до неких других посљедица [202]. Квалитет јајних ћелија одређује, не само нуклеарни и митохондријални геном, већ и микрооколина јајника и преовулациони фоликул који може измијенити процесе транскрипције и транслације. Мала је вјероватноћа да један фактор, карактеристика или механизам могу на одговарајући начин указати на правилну развојну компетенцију јајних ћелија.

Зрелост јајних ћелија игра важну улогу у постизању успјешне оплодње, накнадног развоја ембриона и трудноће. Потребно је дејство довољних нивоа лутеинизирајућег и фоликулостимулирајућег хормона на тека ћелије и ћелије гранулозе да би се постигла одговарајућа зрелост јајних ћелија и биосинтеза адекватне количине естрадиола. Повећањем степена искоришћавања ооцита, смањиће се број потребних побуђених јајних ћелија. Гонадотропини се примјењују како би се омогућило да више фоликула, који су већ у развоју, избјегне атрезију. Велики изазов је знати тачну дозу гонадотропина и степен искоришћавања ооцита, јер је јасно да није сваки добијени ооцит зрео и у могућности да буде оплођен у квалитетан ембрион.

## **6.8. Утицај базичних особина личности и хормонске стимулације на исход биомедицински потпомогнуте оплодње**

Наше истраживање базирало се на идеји испитивања везе базичних особина личности и исхода биомедицински потпомогнуте оплодње, при чему је, као референтан, коришћен Петофакторски модел личности. Подаци добијени у овом истраживању нису доказали статистички значајну везу између ове двије варијабле.

Особине личности представљају одреднице интеракције појединца у времену и један су од ефикасних фактора у свим пољима људског живота и друштвених комуникација. Личност се дефинише као унутрашња организација когнитивних, емоционалних, афективних и концептуалних система који одређују јединствене реакције људи на окружење. Сваки појединац може имати специфичан став и жељу према различитим аспектима живота у зависности од особина личности [203].

Биолошки приступ психологији личности обухвата еволуциони развој, подручје психогенетике и психофизиологије.

Истраживањем особина личности, како емпиријским тако и теоријским, покушано је објаснити коегзистентност различитих фенотипова понашања унутар једне популације, и показана су ограничења индивидуалне пластичности, односно промјене нервног система човјека у интеракцији са околином [204]. Наиме, показало се да се наизглед стабилне особине личности и корелације између тих особина мијењају у онтогенези као одговор на промјенљиве услове околине [205–207]. Утицај генетике на фенотипска својства у различитим фазама онтогенезе могу се посматрати кроз истраживање особина личности [208, 209]. Требало би се позабавити истраживањем раног развоја особина личности и промјене тих особина током живота из перспективе онтогенетских механизма. Епигенетски и неуроендокрини механизми у интеракцији са околином могу довести до развоја релативно стабилних особина личности које се могу разликовати и међу појединцима са истом генетском основом [210, 211]. Да би се разумјеле нове особине личности и модификације основних механизма треба узети у обзир историју развоја понашања и психичког живота појединца од зачећа до смрти. Емпиријски посматрано, исти механизми могу довести до различитих исхода у

зависности од услова околине [209, 212]. Слично томе, различите, временски стабилне структуре личности могу се појавити на истој генетској позадини из идентичних механизма у условима када се окружење и резултирајућа стања организма разликују. Особине личности могу се промијенити, јер различити механизми изазивају промјене у понашању током онтогенезе као одговор на животну средину [206]. На примјер, већи дио пост-ембрионалног развоја детерминишу хормони које производи и контролише нервни систем. Ова регулациона мрежа може се програмирати кроз промјене у експресији гена посредоване неуроендокриним повратним информацијама које индукују промјене у хормонској сигнализацији као одговор на стимулансе из спољашње средине [213 – 215]. Неуроендокрини механизми омогућавају високу пластичност у развоју фенотипова понашања [215, 216]. Ови механизми обухватају развој осе хипоталамус – хипофиза – надбубрежна жлијезда и хипоталамус – хипофиза – гонаде, те процесе нервне самоорганизације и епигенетске механизме [215–220]. Током утицаја фактора околине, неке особине личности могу остати непромијењене, док неке друге могу показивати велике модификације [214, 221]. Дакле, онтогенија нуди значајне могућности за модификовање особина у складу са релевантним информацијама о животној средини или унутрашњим сигнаlima [213, 217, 221, 222]. Морфолошке, бихевиоралне и физиолошке особине могу се за кратко вријеме промијенити захваљујући неуроендокриним механизмима који доводе до промјена у активацији гена и понашању [213]. Епигенетске варијације које утичу на фенотипска својства јединке обликују се заједно са генима и околином, усложњавајући њихове интеракције. Када се генетске варијације покажу ограниченим, основу за фенотипску селекцију могу дати епигенетске варијације [211, 223].

Неуроендокрини механизми кроз ране социјалне утицаје могу у значајној мјери измијенити одговор на стресоре у каснијим фазама живота. Таква развојна пластичност мозга зависи од социјалних утицаја који започињу током интраутериног живота. Ефекти се могу испољити преко повишеног нивоа глукокортикоида у крви мајке који може да утиче на густину глукокортикоидних рецептора у ембрионалној амигдали или на повремене скокове нивоа тестостерона код мушких фетуса. Након рођења, однос мајке и дјетета даље утиче на неуроендокрине интеракције које могу модификовати метилацију ДНК и



експресију гена [214, 224]. Ови фактори дјелују на генетске карактеристике осјетљиве на утицај околине и могу довести до развоја различитих фенотипова. Ендокрини ефекти у онтогенији могу адаптивно обликовати разлике у личности одраслих особа [215, 217]. Социјалне интеракције током сазријевања личности могу модификовати неуроендокрине одговоре на различите стимулансе из околине, и самим тим дјеловати на обликовање личности и понашања током онтогенезе. Дакле, генетски фактор тј. наслеђе налази се у корелацији са повратним информацијама којима је индивидуа изложена током развоја а које доводе до формирања особина личности одрасле особе. Физиолошки механизми могли би бити одговорни за стварање реакционих норми које омогућавају флексибилно прилагођавање високо динамичном окружењу [215, 225]. Варијабилност околине може утицајем на особине фенотипа довести до еволуције и то модификовањем осјетљивости оригиналних механизма на унутрашње и спољашње факторе. На овај начин успоставља се оптимална равнотежа особина личности и наставља се усавршавање адаптивне пластичности основних механизма (експресија гена).

У проучавању интеракције гена и околине актуелно је питање који су то биолошки процеси на које изложеност догађајима из околине, може утицати на исход. Ту можемо разматрати утицај епигенетике, која нам највјероватније говори нешто о биолошким механизмима помоћу којих животна средина може утицати на експресију гена и понашање. Ипак, ови процеси нису информативни у смислу разликовања адитивних од интерактивних ефеката на животну средину. Иако постоји варијабилност у дефинисању појма, епигенетика се генерално односи на модификацију генома који не укључује промјену нуклеотидне секвенце. На експресију гена утичу фактори транскрипције, који се везују за одређене секвенце ДНК. Захваљујући везивању фактора транскрипције, гени се могу активирати или деактивирати. Епигенетски механизми укључују различите врсте хемијских промјена које могу утицати на транскрипцију ДНК. Један од таквих процеса је и метилација ДНК, која укључује додавање метилне групе (CH<sub>3</sub>) на цитозин. То доводи до утишавања гена, јер метилирана ДНК омета везивање фактора транскрипције. Други главни регулаторни механизам повезан је са конфигурацијом ДНК. ДНК се обавија око групе хистонских протеина да би се формирали нуклеозоми. Нуклеозоми ДНК и хистона заједно су организовани у хроматин. Када

је хроматин чврсто кондензован, факторима транскрипције је тешко да дођу до ДНК, а ген се утишава. Супротно томе, када се отвори хроматин, ген се може активирати и експримирати. Сходно томе, модификација хистонских протеина који чине језгро нуклеозома могу утицати на започињање транскрипције доводећи до лаког везивања фактора транскрипције за одговарајућу секвенцу ДНК.

Одавно је познато да постоје епигенетске модификације генома, нпр. све ћелије једног организма дијеле исту ДНК, те морају постојати механизми по којима су различити гени активни у, рецимо, ћелијама јетре и мозданог ткива. Процес усавршавања ћелијских функција укључује утишавање одређених дијелова генома на начин који је специфичан за сваку ћелију. Метилација ДНК је механизам за који је познато да је укључен у процесе усавршавања ћелијских функција. Један добро познати примјер метилације ДНК укључује икс инактивацију код жена. Будући да жене имају двије копије икс хромозома, једна мора бити инактивирана. Утишавање једне копије икс хромозома укључује метилацију ДНК. Ове промјене укључују епигенетске процесе, али у наведеном случају, оне се јављају рано у развоју и прилично су стабилне. Ипак, откриће да се епигенетске модификације настављају дешавати током читавог развоја, а могу бити реверзибилне и динамичније, изазвало је велику промјену у разумијевању регулације експресије гена.

Проучавање интеракције гена и околине теже је него што се првобитно мислило, те се с разлогом сматра да је то веома важан процес у развоју клиничких поремећаја.

У поступку биомедицински потпомогнуте оплодње, током контролисане хиперстимулације оваријума, нивои естрадиола достижу вриједности које су знатно изнад физиолошког нивоа у природном циклусу. Према томе, то представља добар модел за проучавање утицаја супрафизиолошких доза естрадиола на особине личности. Познато је да је инфертилитет повезан са повећаним психолошким оптерећењем код пацијената. Наша идеја била је да испитамо како ниво естрадиола, у поступку контролисане хиперстимулације оваријума, може користити као модел за истраживање повезаности хормоналних и психолошких параметара.

У истраживању о повезаности физиолошких и супрафизиолошких нивоа естрадиола и перцепције стреса [226] нису доказане значајне разлике у перципираном нивоу стреса између жена које су у природном циклусу и оних које

су у поступку биомедицински потпомогнуте оплодње. Осјећај беспомоћности и чекање на резултат, током фаза у поступцима биомедицински потпомогнуте оплодње у којима се ништа не може учинити да се побољшају шансе за трудноћу, посебно су стресни. У овом периоду жене имају интензивну подршку медицинског особља. Ова подршка у комбинацији са чињеницом да је биомедицински потпомогнута оплодња повезана са најбољим расположивим шансама за постизање трудноће, може помоћи у смањењу нивоа стреса који је генерално повезан са инфертилитетом. Тренутно је улога естрогена у одговору на психосоцијални стрес само дјелимично схваћена.

Веза између неплодности и психолошких фактора није, још увијек, у потпуности разјашњена. Неки научници износе хипотезу да биолошки фактори који настају као посљедица хроничног стреса, ометају успјешну имплантацију ембриона [227], утичући тако и на плодност. Већина истраживања показала је да је стрес важан фактор који утиче на физичко и ментално стање здравих особа и омета равнотежу тијела [228]. Психолошки стрес може утицати на биолошке карактеристике репродуктивног система. Студија из 2018. године показује да симптоми анксиозности и депресије негативно утичу на лијечење неплодности, што може бити фактор ризика за нижу стопу трудноће [229]. Истраживање које се бавило квантитативном и квалитативном анализом психосоцијалних карактеристика код парова у поступку биомедицински потпомогнуте оплодње [230], показало је да психолошке карактеристике особа нису имале утицај на исход поступка. Ипак, доказана је статистички значајна разлика у погледу учесталости симптома анксиозности и депресије између парова који су у поступку биомедицински потпомогнуте оплодње и контролне групе.

Резултати неколико истраживачких студија указали су на значај учешћа стероидних хормона у перцепцији и обради стреса. Изгледа да нормалне флукуације хормона јајника мијењају психосоцијални утицај стресних догађаја. Запажена је повезаност ниских нивоа естрадиола са повећаном осјетљивошћу на психосоцијални стрес, са нпр. повећаним ризиком од развоја посттрауматског стресног поремећаја [12, 13].

Естрадиолни рецептори налазе се у дијеловима мозга који су важни за одговор на психосоцијални стрес [231]. У серији од дванаест жена, моздане структуре

укључене у обраду страха и узбуђења показале су ослабљене одговоре на емоционалне стимулусе током касне фоликуларне фазе менструалног циклуса [232, 233]. Друга мања студија сугерисала је да низак ниво естрадиола појачава ефекат психосоцијалног стреса на мождану активност [13]. Међутим, мале величине узорака у све три студије ограничавају поузданост ових налаза [234, 235]. Чини се да жене са вишим нивоима естрадиола имају мање субјективног стреса у поређењу са женама које имају нижи ниво естрадиола [13]. Дијагноза неплодности праћена је повећаним нивоом стреса, при чему психолошки стрес надмашује стрес повезан са медицинским третманом [236]. Како се дискутује о стресу који утиче не само на успјех третмана плодности, већ и на одлуку да се придржава медицинске подршке [94, 237 - 239], важно је разумјети перцепцију стреса и обраду стреса у контексту инфертилитета. Само неколико студија је истраживало утицај естрадиола на перцепцију и регулацију стреса или је упоређивало субјективну перцепцију стреса са функционалним тестом [240, 241]. Естрадиол достиже посебно високе нивое на крају фазе стимулације током лијечења неплодности. Због тога ово стање представља добар модел за процјену ефекта дозно зависног естрадиола.

Како се чини да стрес игра главну улогу у репродуктивном здрављу жена, важно је боље разумјети повезаност између нивоа естрадиола и субјективних, као и објективних когнитивних мјера повезаних са стресом у контексту природног циклуса, али и у контексту процедуре биомедицински потпомогнуте оплодње.

Претходна истраживања подржавају улогу хормона јајника као посредничког фактора на ефекат психосоцијалног стреса [12, 13]. Показано је, на примјер, да естроген модулира одговор мозга на негативно структуриране слике или негативне емоционалне информације [232, 242]. Иако су неке претходне студије показале повезаност између високих нивоа естрадиола и слабљења негативног одговора расположења на психосоцијални стрес, односно повећану осјетљивост у фазама ниског нивоа естрадиола [13], подаци једне друге студије из 2019. године [226] показују повећану когнитивну пристрасност када су нивои естрадиола веома високи. Описано је да естрадиол умањује активност симпатикуса и хипоталамусно-хипофизно-надбубрежне осовине у стресу [243, 244]. Ови налази се не могу објаснити дејством естрадиола на системску реакцију стреса. Друга истраживања су показала повезаност између високог нивоа естрадиола и веће активности

хипокампуса током психосоцијалног стреса код жена у пременопаузи [13]. Могуће је да такве активности за обраду стреса, односно повећане активности мозга у одређеним регионима ометају когнитивне перформансе. Рецептори за естрадиол налазе се у бројним дијеловима мозга, укључујући, али не ограничавајући се на регије важне за аутономни, хуморални и когнитивно-емоционални одговор на психосоцијални стрес [231]. Из тог разлога је тешко процијенити сложене интеракције између естрадиола и обраде стреса са њиховим утицајем на когнитивне способности.

## 7. Закључак

Базичне особине личности (неуротицизам, екстраверзија, активитет, агресивност-хостилност, потрага за сензацијама) нису значајни предиктори исхода биомедицински потпомогнуте оплодње.

Дужина стимулације и доза апликованих хормона током поступка биомедицински потпомогнуте оплодње не представљају значајне предикторе исхода.

Ниво хормона естрадиола прије и након хормоналне стимулације није значајан предиктор исхода биомедицински потпомогнуте оплодње.

Ниво хормона ТСХ прије хормоналне стимулације није значајан предиктор исхода биомедицински потпомогнуте оплодње, али показује статистички значајан утицај на исход након стимулације.

Ниво хормона пролактина прије хормоналне стимулације и разлика у нивоу пролактина прије и након стимулације представљају значајан предиктор исхода биомедицински потпомогнуте оплодње.

Дебљина ендометријума није значајан предиктор исхода биомедицински потпомогнуте оплодње.

Број добијених јајних ћелија и број добијених ембриона су значајни предиктори исхода биомедицински потпомогнуте оплодње.

Број добијених зрелих јајних ћелија није значајан предиктор исхода биомедицински потпомогнуте оплодње.

Базичне особине личности и промјене нивоа хормона својим међуодносима не представљају значајан предиктор исхода биомедицински потпомогнуте оплодње.

## 8. Литература

1. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018; 62: 2-10.
2. An Y, Sun Z, Li L, Zhang Y, Ji H. Relationship between psychological stress and reproductive outcome in women undergoing in vitro fertilization treatment: Psychological and neurohormonal assessment. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2013; 30 (1): 35-41.
3. 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.
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. Boivin J, Griffiths E, Venetis CA. Emotional distress in infertile women and failure of assisted reproductive technologies: meta-analysis of prospective psychosocial studies. *British Medical Journal* 2011; 342: 223.
7. Matthiesen S, Frederiksen Y, Ingerslev HJ, Zachariae R. Stress, disterss and outcome of assisted reproductive technology (ART): a meta-analysis. *Human Reproduction* 2011; 1-14.
8. Massarotti C, Gentile G, Ferreccio C, Scaruffi P, Remorgida V, Anserini P. Impact of infertility and infertility treatments on quality of life and levels of anxiety and depression in women undergoing in vitro fertilization. *Gynecol Endocrinol*, 2019; 35: 485-489.

9. Ying L, Wu LH, Loke AY. Gender differences in emotional reactions to in vitro fertilization treatment: a systematic review. *J Assist Reprod Genet.* 2016; 33 (2): 167-79.
10. Fietz J, Valencia N, Silani G. Alexithymia and autistic traits as possible predictors for traits related to depression, anxiety, and stress: A multivariate statistical approach. *J Eval Clin Pract,* 2018; 24: 901-908.
11. Patel A, Sharma PS, Narayan P, Binu VS, Dinesh N, Pai PJ. Prevalence and predictors of infertility-specific stress in women diagnosed with primary infertility: A clinic-based study. *J Hum Reprod Sci.* 2016; 9 (1): 28-34.
12. Lehner M, Skórzewska A, Wisłowska-Stanek A. Sex-Related Predisposition to Post-Traumatic Stress Disorder Development-The Role of Neuropeptides. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;19 (1): f314.
13. Albert K., Pruessner J., Newhouse P. Estradiol levels modulate brain activity and negative responses to psychosocial stress across the menstrual cycle. *Psychoneuroendocrinology.* 2015; 59: 14-24.
14. Grigorova M, Sherwin BB, Tulandi T. Effects of treatment with leuprolide acetate depot on working memory and executive functions in young premenopausal women. *Psychoneuro-endocrinology.* 2006; 31: 935-947.
15. Costantini-Ferrando MF, Joseph-Sohan M, Grill E, Rauch E, Spandorfer SD. Does stress affect in vitro fertilization (IVF) outcome? *Human Reproduction.* 2016; 106 (3): 61.
16. Mitsi C, Efthimiou K. Infertility: psychological-psychopathological consequences and cognitive-behavioural interventions. *Psychiatriki.* 2014; 25 (4): 293-302.
17. Cesta CE, Viktorin A, Olsson H, Johansson V, Sjölander A, Bergh C, Skalkidou A, Nygren KG, Chattingius S, Iliadou AN. Depression, anxiety, and antidepressant treatment in women: association with in vitro fertilization outcome. *Fertility and Sterility.* 2016; 105 (6): 1594-1602.
18. Bloch M, Azem F, Aharonov I, Ben Avi I, Yagil Y, Schreiber S, Amit A, Weizman A. GnRH-agonist induced depressive and anxiety symptoms during in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril.* 2011; 95: 307-309.



19. Dor RB, Harsh VL, Fortinsky P, Koziol DE, Rubinow DR, Schmidt PJ. Effects of Pharmacologically Induced Hypogonadism on Mood and Behavior in Healthy Young Women. *Am J Psychiatry*. 2013; 170 (4): 426-433.
20. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters E. E. Prevalence, severity, and comorbidity of twelve-month DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication (NCS-R). *Arch. Gen. Psychiatry*. 2005; 62: 617-627.
21. Tolin DF, Foa EB. Sex differences in trauma and posttraumatic stress disorder: a quantitative review of 25 years of research. *Psychol. Bull*. 2006; 132: 959-992.
22. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, et al.. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med*. 2011; 9: 90.
23. Zoladz PR, Diamond DM. Current status on behavioral and biological markers of PTSD: a search for clarity in a conflicting literature. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2013; 37: 860-895.
24. Kessler RC, McGonagle K A, Nelson CB, Hughes M, Swartz M, Blazer DG. Sex and depression in the national comorbidity survey. II: cohort effects. *J. Affect. Disord*. 1994; 30: 15-26.
25. Zahn-Waxler C, Shirtcliff EA, Marceau K. Disorders of childhood and adolescence: gender and psychopathology. *Annu. Rev. Clin. Psychol*. 2008; 4: 275-303.
26. Gourounti K, Anagnostopoulos F, Vaslamatzis G. The relation of psychological stress to pregnancy outcome among women undergoing invitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Women Health* 2011; 51: 321-339.
27. 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: 139-143.
28. Taguchi S, Hayashi T, Tada Y, Kitaya K, Funabiki M, Iwaki Y, Karita M, Nakamura Y. Do combined psychological stress examinations predict pregnancy outcome in an assisted reproductive technology program? *Clin Exp Obstet Gynecol* 2015; 42: 309-310.

29. Pasch LA, Gregorich SE, Katz PK, Millstein SG, Nachtigall RD, Bleil ME, Adler NE. Psychological distress and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 2012; 98: 459-464.
30. 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.
31. Zollner U, Dietl J. Perinatal Risks after IVF And ICSI. *Perinat Med,* 2013; 41: 17-22.
32. Lawson AL, Klock SC, Pavone ME, Hirshfeld-Cytron J, Smith KN, Kazer RR. A Prospective Study of Depression and Anxiety in Female Fertility Preservation and Infertility Patients. *Fertil Steril.* 2014; 102 (5): 1377-1384.
33. Čolović P, Smederevac S, Mitrović D. Velikih pet plus dva: Validacija skraćene verzije. *Primenjena psihologija.* 2014; 7: 227-254.
34. Siegling AB, Furnham A, Petrides KV. Trait Emotional Intelligence and Personality. *J Psychoeduc Assess.* 2015; 33 (1): 57-67.
35. Hwang D S, Jeon TG, Park HJ, Park NC. The Attitudes of Infertile Male Patients Toward the Use of Artificial Insemination by Donor: A Korean Regional Survey. *Korean Journal of Urology.* 2014; (55) 2: 134-139.
36. Verhaak CM, Smeenk JMJ, Evers AWM, Kremer JAM, Kraaijaak FW, Braat DDM. Women's emotional adjustment to IVF: a systematic review of 25 years of research, *Human Reproduction Update*, Volume 13, Issue 1, January/February. 2007; 27-36.
37. Aluja A, Kuhlman M, Zuckerman M. Development of the Zuckerman-Kuhlman-Aluja personality questionnaire (ZKA-PQ): A factor/facet version of the Zuckerman-Kuhlman personality questionnaire (ZKPQ). *Journal of Personality Assessment.* 2010; 92: 416-431.
38. Costa PT, McCrae RR. Personality in adulthood: A six-year longitudinal study of self-reports and spouse ratings on the NEO Personality Inventory. *Journal of Personality and Social Psychology.* 1988; 54: 853-863.

39. Bleidorn W. Hitting the road to adulthood short-term personality development during a major life transition. *Personality and Social Psychology Bulletin*. 2012; 38: 1594-1608.
40. Bleidorn W, Kandler C, Riemann R, Angleitner A, Spinath FM. Patterns and sources of adult personality development: Growth curve analyses of the NEO PI-R scales in a longitudinal twin study. *Journal of Personality and Social Psychology*. 2009; 97: 142-155.
41. De Vries JH, Spengler M, Frintrup A, Mussel P. Personality Development in Emerging Adulthood-How the Perception of Life Events and Mindset Affect Personality Trait Change. *Front Psychol*. 2021; 12: 671421.
42. Jayawickreme E, Blackie LE. Post-traumatic growth as positive personality change: Evidence, controversies and future directions. *European Journal of Personality*. 2014; 28: 312-331.
43. Roberts BW, Mroczek D. Personality trait change in adulthood. *Current Directions in Psychological Science*. 2008; 17: 31-35.
44. Roberts BW, Walton KE, Viechtbauer W. Patterns of mean-level change in personality traits across the life course: A meta-analysis of longitudinal studies. *Psychological Bulletin*. 2006; 132: 1-25.
45. Bleidorn W, Hopwood CJ, Back MD, Denissen JJA, Hennecke M, Hill PL, Jokela M, Kandler C, Lucas RE, Luhmann M, Orth U, Roberts BW, Wagner J, Wrzus C, & Zimmermann J. Personality Trait Stability and Change. *Personality Science*. 2021; 2: 1-20.
46. Fleeson W. Toward a structure- and process-integrated view of personality: Traits as density distributions of states. *Journal of Personality and Social Psychology*. 2001; 80: 1011-1027.
47. Fleeson W, Jayawickreme E. Whole trait theory. *Journal of Research in Personality*. 2015; 56: 82-92.
48. Wilson RE, Thompson RJ, Vazire S. Are fluctuations in personality states more than just fluctuations in affect? *Journal of Research in Personality*. 2016.

49. Allen AP, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Biological and psychological markers of stress in humans: Focus on the Trier Social Stress Test. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2014; 38: 94-124.
50. Dickerson SS, Kemeny ME. Acute stressors and cortisol responses: A theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychological Bulletin*. 2004; 130: 355-391.
51. Slavich GM, O'Donovan A, Epel ES, Kemeny ME. Black sheep get the blues: A psychobiological model of social rejection and depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2010; 35: 39-45.
52. Steptoe A, Hamer M, Chida Y. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: A review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2007; 21: 901-912.
53. Slavich GM, Cole SW. The emerging field of human social genomics. *Clinical Psychological Science*. 2013; 1: 331-348.
54. Denson TF, Spanovic M, Miller N. Cognitive appraisals and emotions predict cortisol and immune responses: A meta-analysis of acute laboratory social stressors and emotion inductions. *Psychological Bulletin*. 2009; 135: 823-853.
55. Gaab J, Rohleder N, Nater UM, Ehlert U. Psychological determinants of the cortisol stress response: The role of anticipatory cognitive appraisal. *Psychoneuroendocrinology*. 2005; 30: 599-610.
56. Lebois LAM, Hertzog C, Slavich GM, Feldman Barrett L, Barsalou LW. Establishing the situated features associated with perceived stress. *Acta Psychologica*. 2016; 169: 119-132.
57. Liu SM, Zheng YZ, Wang HB, Sun ZY, Zhen JR, Shen K, et al. Factors associated with effectiveness of treatment and reproductive outcomes in patients with thin endometrium undergoing estrogen treatment. *Chin Med J* 2015; 128: 3173-3177.
58. Wang XM, Jiang H, Zhang WX, Li Y. The effects of growth hormone on clinical outcomes after frozen-thawed embryo transfer. *Int J Gynaecol Obstet* 2016; 133: 347-350.

59. Steward RG, Zhang CE, Shah AA, Yeh JS, Chen C, Li YJ, et al. High peak estradiol predicts higher miscarriage and lower live birth rates in high responders triggered with a GnRH agonist in IVF/ICSI cycles. *J Reprod Med* 2015; 60: 463-470.
60. Joo BS, Park SH, An BM, Kim KS, Moon SE, Moon HS. Serum estradiol levels during controlled ovarian hyperstimulation influence the pregnancy outcome of in vitro fertilization in a concentration-dependent manner. *Fertil Steril* 2010; 93: 442-446.
61. Zavy MT, Craig LTB, Wild RA, Kahn SN, O'Leary D, Hansen KR. In high responding patients undergoing an initial IVF cycle, elevated estradiol on the day of hCG has no effect on live birth rate. *Reprod Biol Endocrin* 2014; 12: 119.
62. Wang M, Hao C, Bao H, Huang X, Liu Z, Zhang W, et al. Effect of elevated estradiol levels on the hCG administration day on IVF pregnancy and birth outcomes in the long GnRH-agonist protocol: analysis of 3393 cycles. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 295: 407-414.
63. Ullah K, Rahman TU, Pan HT, Guo MX, Dong XY, Liu J, et al. Serum estradiol levels in controlled ovarian stimulation directly affect the endometrium. *J Mol Endocrinol* 2017; 59: 105-119.
64. Chen CD, Chen SU, Chou CH, Chen MJ, Wen WF, Wu SY, et al. High estradiol concentrations induce heat shock protein 70 expression and suppress nuclear factor kappa B activation in human endometrial epithelial cells. *Biol Reprod* 2016; 95: 87.
65. Farhi J, Benharoush A, Haroush AB, Andrawus N, Pinkas H, Sapir O, et al. High serum oestradiol concentrations in IVF cycles increase the risk of pregnancy complications related to abnormal placentation. *Reprod Biomed Online* 2010; 21: 331-337.
66. Royster GD, Krishnamoorthy K, Csokmay JM, Yauger BJ, Chason RJ, Decherney AH, et al. Are intracytoplasmic sperm injection and high serum estradiol compounding risk factors for adverse obstetric outcomes in assisted reproductive technology? *Fertil Steril* 2016; 106: 363-370.
67. So S, Tawara F. Risk factors of subclinical hypothyroidism and the potential contribution to miscarriage: A review. *Reprod Med Biol.* 2020; 19 (3): 232-242.

68. Takeda K, Mishiba M, Sugiura H, Nakajima A, Kohama M, Hiramatsu S. Evaluated reference intervals for serum free thyroxine and thyrotropin using the conventional outlier rejection test without regard to presence of thyroid antibodies and prevalence of thyroid dysfunction in Japanese subjects. *Endocr J.* 2009; 56: 1059-1066.
69. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 4575-4582.
70. Yoshihara A, Noh JY, Ohye H, et al. Reference limits for serum thyrotropin in a Japanese population. *Endocr J.* 2011; 58: 585-588.
71. Biondi B. Thyroid and obesity: an intriguing relationship. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 3614-3617.
72. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 4019-4024.
73. Park SY, Kim HI, Oh HK, et al. Age- and gender-specific reference intervals of TSH and free T4 in an iodine-replete area: data from Korean National Health and Nutrition Examination Survey IV (2013-2015). *PLoS ONE.* 2018; 13: e0190738.
74. Rosenbaum M, Hirsch J, Murphy E, Leibel RL. Effects of changes in body weight on carbohydrate metabolism, catecholamine excretion, and thyroid function. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71: 1421-1432.
75. Sari R, Balci MK, Altunbas H, Karayalcin U. The effect of body weight and weight loss on thyroid volume and function in obese women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003; 59: 258-262.
76. Santini F, Marzullo P, Rotondi M, et al. Mechanisms in endocrinology: the crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease. *Eur J Endocrinol.* 2014; 171: 137-152.
77. Guo F, Bakal K, Minokoshi Y, Hollenberg AN. Leptin signaling targets the thyrotropin-releasing hormone gene promoter in vivo. *Endocrinology.* 2004; 145: 2221-2227.

78. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ*. 2011; 342: 2616.
79. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 2587-2591.
80. Miyai K, Tokushige T, Kondo M; Iodine Research Group. Suppression of thyroid function during ingestion of seaweed “Kombu” (*Laminaria japonica*) in normal Japanese adults. *Endocr J*. 2008; 55: 1103-1108.
81. Kamel A, Halim AA, Shehata M, AlFarra S, El-Faissal Y, Ramadan W, Hussein AM. Changes in serum prolactin level during intracytoplasmic sperm injection, and effect on clinical pregnancy rate: a prospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018; 18 (1): 141.
82. Chawla R, Antonios T, Berhanu E, Ayana G. *Journal of medical biochemistry*. Detection of Macroprolactinemia and molecular characterization of prolactin isoforms in blood samples of hyperprolactinemic women. 2012; 19.
83. Majumdar A, Mangal NS. Hyperprolactinemia. *J Hum Reprod Sci*. 2013; 6 (3): 168-175.
84. Rockliff HE, Lightman SL, Rhidian E, Buchanan H, Gordon U, Vedhara K. A systematic review of psychosocial factors associated with emotional adjustment in in vitro fertilization patients. *Hum Reprod Update*. 2014; 20 (4): 594-613.
85. Turner K, Reynolds-May MF, Zitek EM, Tisdale RL, Carlisle AB, Westphal LM. Stress and anxiety scores in first and repeat IVF cycles: a pilot study. *PLoS One*. 2013; 8 (5): 63743.
86. Nouri K, Litschauer B, Huber JC, Buerkle B, Tiringier D, Tempfer CB. Saliva cortisol levels and subjective stress are not associated with number of oocytes after controlled ovarian hyperstimulation in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2011; 96 (1): 69-72.

87. Rossier J, Aluja A, Blanch A, Barry O, Hansenne M, Carvalho AF, Valdivia M, Wang W, Desrichard O, Hyphantis T, Suranyi Z, Glicksohn J, De Pascalis V, León–Mayer E, Piskunov, Stivers A, Morizot J, Ostendorf F, Čekrljija Đ, Karagonlar G. Cross–cultural Generalizability of the Alternative Five–factor Model Using the Zuckerman–Kuhlman–Aluja Personality Questionnaire. *European Journal of Personality*. 2016; 30 (2): 139-157.
88. Todorova ILG, Kotzeva T. Contextual shifts in Bulgarian women's identity in the face of infertility. *Psychol Heal*. 2006; 21 (1): 123-141.
89. Apfel RJ, Keylor RG. Psychoanalysis and infertility—myths and realities. *Int J Psychoanal*. 2002; 83: 85-103.
90. Inhorn MC, Van Balen F. Infertility around the globe: new thinking on childlessness, gender, and reproductive technologies. University of California press, California. 2002.
91. Dobson H, Smith RF. What is stress, and how does it affect reproduction? *Anim Reprod Sci*. 2000; 60-61: 743-52.
92. Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. *Ann Intern Med*. 1998; 129 (3): 229-240.
93. Lancaster D, Boivin J. Dispositional optimism, trait anxiety, and coping: unique or shared effects on biological response to fertility treatment? *Heal Psychol*. 2005; 24 (2): 171-178.
94. Klonoff-Cohen H, Chu E, Natarajan L, Siebe W. A prospective study of stress among women undergoing in vitro fertilization or gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril*. 2001; 76: 675-687.
95. Verhaak CM, Smeenk JM, Eugster A, Van Minnen A, Kremer JA, Kraaimaat FW. Stress and marital satisfaction among women before and after their first cycle of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2001; 76 (3): 525-531.
96. Zuckerman, M. Sensation seeking and risky behavior. Washington, DC, US: American Psychological Association. 2007; 3-49.



97. Zuckerman M, Kuhlman DM. Personality and risk-taking: Common biosocial factors. *J Pers.* 2000; 68 (6): 999-1029.
98. Asgari N, Yazdkhasti F, Nasr Esfahani MH. Investigation of Personality Traits between Infertile Women Submitted to Assisted Reproductive Technology or Surrogacy. *Int J Fertil Steril.* 2016; 10 (1): 94-104.
99. Behery, M.A., Hasan, E.A., Ali, E.A. et al. Comparative study between agonist and antagonist protocols in PCOS patients undergoing ICSI: a cross-sectional study. *Middle East Fertil Soc J.* 2020; 24: 2.
100. Deepmala D, Jain K, Jain B. Effect of stimulation phase length (SPL) on IVF/ICSI outcomes: a prospective study. *Fertil Sci Res.* 2019; 6: 133-9.
101. Martin JR, Mahutte NG, Arici A, Sakkas D. Impact of duration and dose of gonadotrophins on IVF outcomes. *Reprod Biomed Online.* 2006; 13: 645-50.
102. Bara-hava I, Yoeli R, Yulzari-roll V, et al. Controlled ovarian hyperstimulation: Does prolonged stimulation justify cancellation of in vitro fertilization cycles? *Gynecol Endocrinol.* 2005; 21: 232-4.
103. Ryan A, Wang S, Alvero R, Polotsky AJ. Prolonged gonadotropin stimulation for assisted reproductive technology cycles is associated with decreased pregnancy rates for all women except for women with polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet.* 2014; 31: 837-42.
104. Kovacs P, Simpson S, Maxwell R, Lindheim SR. Shortened stimulation length is associated with adverse outcomes in IVF cycles. *Fertil Steril.* 2016; 106: 195-6.
105. Gordon CMD, ElizabethGinsburg MD. Too much of a good thing? Total gonadotropin dose and in vitro fertilization outcomes. *Fertil Steril.* 2020; 114: 1169-70.
106. Yang YC, Li YP, Pan SP, Chao KH, Chang CH, Yang JH, Chen SU. The different impact of stimulation duration on oocyte maturation and pregnancy outcome in fresh cycles with GnRH antagonist protocol in poor responders and normal responders. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019; 58 (4): 471-476.
107. Depalo R, Lorusso F, Palmisano M, Bassi E, Totaro I, Vacca M, et al. Follicular growth and oocyte maturation in GnRH agonist and antagonist protocols for in vitro fertilisation and embryo transfer. *Gynecol Endocrinol.* 2009; 25: 328-334.

108. Yoldemir T. Does the duration of gonadotropin stimulation affect embryo quality on post-retrieval day 3? *Gynecol Endocrinol.* 2011; 27: 324-330.
109. Tao T, Robichaud A, Nadeau S, Savoie R, Gallant B, Ouellette RJ. Optimized hormonal stimulation is critical for production of viable embryos and establishment of subsequent implantation. *J Assist Reprod Genet.* 2006; 23: 23-28.
110. Kolibianakis EM, Bourgain C, Papanikolaou EG, Camus M, Tournaye H, Van Steirteghem AC, et al. Prolongation of follicular phase by delaying hCG administration results in a higher incidence of endometrial advancement on the day of oocyte retrieval in GnRH antagonist cycles. *Hum Reprod.* 2005; 20: 2453-2456.
111. Huang CC, Lien YR, Chen HF, Chen MJ, Shieh CJ, Yao YL, et al. The duration of pre-ovulatory serum progesterone elevation before hCG administration affects the outcome of IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod.* 2012; 27: 2036-2045.
112. Labarta E, J.A. Martinez Conejero, P. Alama, J.A. Horcajadas, A. Pellicer, C. Simon, et al. Endometrial receptivity is affected in women with high circulating progesterone levels at the end of the follicular phase: a functional genomics analysis. *Hum Reprod.* 2011; 26: 1813-1825.
113. Bahr JM. Ovary. In: Skinner MK. (ed.) *Encyclopedia of reproduction.* 2nd ed. Oxford: Academic Press. 2018; 1-9.
114. Paulson RJ. Hormonal induction of endometrial receptivity. *Fertil Steril.* 2011; 96 (3): 530-535.
115. Li, Xin et al. Association between serum estradiol level on the human chorionic gonadotrophin administration day and clinical outcome. *Chinese medical journal.* 2019; 132 (10): 1194-1201.
116. Paulson RJ. Hormonal induction of endometrial receptivity. *Fertil Steril.* 2011; 96: 530-5.
117. Taşkin EA, Atabekoglu CS, Musali N, Öztuna D, Sönmezer M. Association of serum estradiol levels on the day of hCG administration with pregnancy rates and embryo scores in fresh ICSI/ET cycles down regulated with either GnRH agonists or GnRH antagonists. *Arch Gynecol Obstet.* 2014; 289 (2): 399-405.

118. Yoldemir T, Fraser IS. The effect of elevated serum estradiol levels on the day of human chorionic gonadotropin injection on pregnancy outcomes in an assisted reproduction program. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2009; 49 (5): 545-550.
119. Simón C, Cano F, Valbuena D, Remohí J, Pellicer A. Implantation: Clinical evidence for a detrimental effect on uterine receptivity of high serum oestradiol concentrations in high and normal responder patients. *Hum Reprod.* 1995; 10 (9): 2432-2437.
120. Valbuena D, Martín J, De Pablo J, Remohí J, Pellicer A, Simón C. Increasing levels of estradiol are deleterious to embryonic implantation due mainly to a direct effect on the embryo. *Fertil Steril.* 2001; 76 (5): 962-968.
121. Siddhartha N, Reddy N, Pandurangi M, Tamizharasi M, Radha V, Kanimozhi K. Correlation of serum estradiol level on the day of ovulation trigger with the reproductive outcome of intracytoplasmic sperm injection. *J Hum Reprod Sci* 2016; 9 (1): 23-27.
122. Chen CH, Zhang X, Barnes R, Confino E, Milad M, Puscheck E, et al. Relationship between peak serum estradiol levels and treatment outcome in in vitro fertilization cycles after embryo transfer on day 3 or day 5. *Fertil Steril* 2003; 80 (1): 75-79.
123. Polim AA, Handayani N, Aprilliana T, Silvia R, Sirait B, Boediono A, et al. Association between estradiol levels and clinical outcomes of IVF cycles with single blastocyst embryo transfer. *Asian Pac J Reprod.* 2021; 10 (2): 49-55.
124. Remohi J, Ardiles G, Garcia-Velasco JA, Gaitan P, Simon C, Pellicer A. Endometrial thickness and serum estradiol concentrations as predictors of outcome in oocyte donation. *Hum Reprod.* 1997; 12: 2271-6.
125. Banz C, Katalinic A, Al-Hasani S, Seelig AS, Weiss JM, Diedrich K, et al. Preparation of cycles for cryopreservation transfers using estradiol patches and Crinone 8% vaginal gel is effective and does not need any monitoring. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002; 103: 43-7.
126. Niu Z, Feng Y, Sun Y, Zhang A, Zhang H. Estrogen level monitoring in artificial frozen-thawed embryo transfer cycles using step-up regime without pituitary suppression: is it necessary? *J Exp Clin Assist Reprod.* 2008; 5:4.

127. Bocca S, Bondia Real E, Lynch S, Stadtmauer L, Beydoun H, Mayer J, et al. Impact of serum estradiol levels on the implantation rate of cleavage stage cryopreserved-thawed embryos transferred in programmed cycles with exogenous hormonal replacement. *J Assist Reprod Genet.* 2015; 32: 395-400.
128. Goldman RH, Greer A, Racowsky C. *et al.* Association between serum estradiol level on day of progesterone start and outcomes from frozen blastocyst transfer cycles utilizing oral estradiol. *J Assist Reprod Genet.* 2022; 39: 1611–1618.
129. Kong GW, Cheung LP, Haines CJ, Lam PM. Comprehensive assessment of serum estradiol impact on selected physiologic markers observed during in-vitro fertilization and embryo transfer cycles. *J Exp Clin Assist Reprod.* 2009; 6: 5.
130. Kosmas IP, Kolibianakis EM, Devroey P. Association of estradiol levels on the day of hCG administration and pregnancy achievement in IVF: a systematic review. *Hum Reprod.* 2004; 19 (11): 2446-2453.
131. Mitwally MF, Bhakoo HS, Crickard K, et al. Estradiol production during controlled ovarian hyperstimulation correlates with treatment outcome in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril.* 2006; 86: 588-596.
132. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev.* 2010; 31 (5): 702-55.
133. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87 (2): 489-99.
134. Aghajanova L, Lindeberg M, Carlsson IB, Stavreus-Evers A, Zhang P, Scott JE, et al. Receptors for thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in human ovarian tissue. *Reprod Biomed Online.* 2009; 18 (3): 337-47.
135. Valdes S, Maldonado-Araque C, Lago-Sampedro A, Lillo JA, Garcia-Fuentes E, Perez-Valero V, et al. Population-based national prevalence of thyroid dysfunction in Spain and associated factors: Diabet.es study. *Thyroid.* 2017; 27 (2): 156-66.

136. Van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, Ven der Post JA, Goddijn M, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2016; 22 (4): 532-3.
137. Poppe K, Velkeniers B, Glinoe D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008; 4 (7): 394-405.
138. Feldthusen AD, Pedersen PL, Larsen J, Toft Kristensen T, Ellervik C, Kvetny J. Impaired fertility associated with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: the Danish general suburban population study. *J Pregnancy*. 2015; 132-718.
139. Orouji Jokar T, Fourman LT, Lee H, Mentzinger K, Fazeli PK. Higher TSH levels within the normal range are associated with unexplained infertility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103 (2): 632-9.
140. De Mouzon J, Goossens V, Bhattacharya S, Castilla JA, Ferraretti AP, Korsak V, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2010; 25 (8): 1851-1862.
141. Pfeifer S, Goldberg J, Lobo R, McClure R, Thomas M, Widra E, et al. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012; 98 (2): 302-307.
142. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists National Collaborating Centre for Women's and Children's Health.; 2013.
143. Pfeifer S, Butts S, Dumesic D, Fossum G, Goldberg J, Gracia C, et al. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertil Steril*. 2015; 104 (3): 545-53.
144. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011; 21 (10): 1081-1125.

145. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97 (8): 2543-2565.
146. Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BC. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Endocr Rev.* 2006; 27 (2): 170-207.
147. Glinoeer D, Gershengorn MC, Dubois A, Robbins J. Stimulation of thyroxine-binding globulin synthesis by isolated rhesus monkey hepatocytes after in vivo beta-estradiol administration. *Endocrinology.* 1977; 100 (3): 807-813.
148. Glinoeer D, McGuire RA, Gershengorn MC, Robbins J, Berman M. Effects of estrogen on thyroxine-binding globulin metabolism in rhesus monkeys. *Endocrinology.* 1977; 100 (1): 9-17.
149. Stuckey BG, Yeap D, Turner SR. Thyroxine replacement during super-ovulation for in vitro fertilization: a potential gap in management? *Fertil Steril.* 2010; 93 (7): 2414.
150. Zhao T, Chen BM, Zhao XM, Shan ZY. Meta-analysis of ART outcomes in women with different preconception TSH levels. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018; 16 (1): 111.
151. Zhang Y, Wu W, Liu Y, Guan Y, Wang X, Jia L. The impact of preconception TSH on the reproductive outcomes of infertile women undergoing the first fresh D3 embryo transfer cycle. *Int J Endocrinol.* 2020; 2020: 1–7.
152. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid.* 2003; 13 (1): 3-126.
153. Glendenning P. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Clin Biochem Rev.* 2008; 29 (2): 83-5.
154. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2012; 22 (12): 1200-35.

155. Surks MI, Goswami G, Daniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90 (9): 5489-96.
156. Unuane D, Velkeniers B, Anckaert E, Schiettecatte J, Tournaye H, Haentjens P, et al. Thyroglobulin autoantibodies: is there any added value in the detection of thyroid autoimmunity in women consulting for fertility treatment? *Thyroid.* 2013; 23 (8): 1022-8.
157. Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D, Weghofer A: 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. *Eur Thyroid J.* 2020; 9: 281-295.
158. Romitti M, Fabris VC, Ziegelmann PK, Maia AL, Spritzer PM. Association between PCOS and autoimmune thyroid disease: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Connect.* 2018; 7 (11): 1158-67.
159. Busnelli A, Paffoni A, Fedele L, Somigliana E. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2016; 22 (6): 775-90.
160. Poppe K, Autin C, Veltri F, Kleynen P, Grabczan L, Rozenberg S, et al. Thyroid autoimmunity and intracytoplasmic sperm injection outcome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 12.
161. Reh A, Grifo J, Danoff A. What is a normal thyroid-stimulating hormone (TSH) level? Effects of stricter TSH thresholds on pregnancy outcomes after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2010; 94 (7): 2920-2.
162. Fumarola A, Grani G, Romanzi D, Del Sordo M, Bianchini M, Aragona A, et al. Thyroid function in infertile patients undergoing assisted reproduction. *Am J Reprod Immunol.* 2013; 70 (4): 336-41.
163. Chai J, Yeung WY, Lee CY, Li HW, Ho PC, Ng HY. Live birth rates following in vitro fertilization in women with thyroid autoimmunity and/or subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol.* 2014; 80 (1): 122-7.
164. Karmon AE, Batsis M, Chavarro JE, Souter I. Preconceptional thyroid-stimulating hormone levels and outcomes of intrauterine insemination among euthyroid infertile women. *Fertil Steril.* 2015; 103 (1): 258-63.

165. Huang KE, Bonfiglio TA, Muechler EK. Transient hyperprolactinemia in infertile women with luteal phase deficiency. *Obstet Gynecol.* 1991; 78 (4): 651-5.
166. Reinthaller A, Deutinger J, Csaicsich P, Riss P, Muller-Tyl E, Fischl F, Janisch H. Effect of serum prolactin on cycle stimulation and fertilization of human oocytes. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1987; 47 (4): 246-8.
167. Wdowiak A, Raczkiewicz D, Janczyk P, Bojar I, Makara-Studzińska M, Wdowiak-Filip A. Interactions of Cortisol and Prolactin with Other Selected Menstrual Cycle Hormones Affecting the Chances of Conception in Infertile Women. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17 (20): 7537.
168. Chang SP, Ng HT, Lan TL, Chao HT, Wei TC, Yang TS, Ou-Yang XR. Transient hyperprolactinemia in gonadotropin-stimulated cycles for in vitro fertilization and its effect on conception. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 1993; 51 (6): 401-6.
169. Pattinson HA, Taylor PJ, Fleetham JA, Servis SA. Transient hyperprolactinemia has no effect on endocrine response and outcome in in vitro fertilization (IVF). *J In Vitro Fert Embryo Trans.* 1990; 7 (2): 89-93.
170. Hummel WP, Clark MR, Talbert LM. Transient hyperprolactinemia during cycle stimulation and its influence on oocyte retrieval and fertilization rates. *Fertil Steril.* 1990; 53 (4): 677-81.
171. Y-p Z, Shen X-t, Ying Y, Wu H-T, Li J, Qi Q, Zhou C-Q, Zhuang G-L. Impact of transitory hyperprolactinemia on clinical outcome of in vitro fertilization and embryo transfer. In: *Journal of medical biochemistry.* 2012; 31: 27.
172. Boyers SP, Lavy G, Russell JB, Polan ML, DeCherney AH. Serum prolactin response to embryo transfer during human in vitro fertilization and embryo transfer. *J In Vitro Fert Embryo Transf.* 1987; 4 (5): 269-72.
173. Doldi N, Papaleo E, De Santis L, Ferrari A. Treatment versus no treatment of transient hyperprolactinemia in patients undergoing intracytoplasmic sperm injection programs. *Gynecol Endocrinol.* 2000; 14 (6): 437-41.
174. Zhang D, Yuan X, Zhen J, Sun Z, Deng C, Yu Q. Mildly Higher Serum Prolactin Levels Are Directly Proportional to Cumulative Pregnancy Outcomes in in-vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection Cycles. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 28 (11): 584.



175. Tabibzadeh S. Molecular control of the implantation window. *Hum Reprod.* 1998; 4: 465-10.
176. Check JH, Dietterich C, Graziano V, Lurie D, Choe JK. Effect of maximal endometrial thickness on outcome after frozen embryo transfer. *Fertil Steril.* 2004; 81: 1399-400.
177. Groenewoud ER, Cohlen BJ, Al-Oraiby A, Brinkhuis EA, Broekmans FJM, de Bruin JP, et al. Influence of endometrial thickness on pregnancy rates in modified natural cycle frozen-thawed embryo transfer. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018; 97: 808-815.
178. Shaodi Z, Qiuyuan L, Yisha Y, Cuilian Z. The effect of endometrial thickness on pregnancy outcomes of frozen-thawed embryo transfer cycles which underwent hormone replacement therapy. 2020; 24: 15 (9): e0239120.
179. Kasius A, Smit JG, Torrance HL, Eijkemans MJ, Mol BW, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014; 530-541.
180. Momeni M, Rahbar MH, Kovanci E. A meta-analysis of the relationship between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization cycles. *J Hum Reprod Sci.* 2011; 4: 130-137.
181. Yurci A, Dokuzeylul Gungor N, Gurbuz T. High Endometrial Thickness Does Not Affect IVF/ICSI Outcomes. *Eur J Ther.* 2021; 27 (1): 94-8.
182. Kovacs P, Matyas S, Boda K, Kaali SG. The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome. *Hum Reprod.* 2003; 18: 2337-2341.
183. Al-Ghamdi A, Coskun S, Al-Hassan S, Al-Rejjal R, Awartani K. The correlation between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) outcome. *Reprod Biol Endocrinol.* 2008; 6: 37.
184. Richter KS, Bugge KR, Bromer JG, Levy MJ. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1,294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. *Fertil Steril.* 2007; 87: 53-59.
185. Wu Y, Gao X, Lu X, Xi J, Jiang S, Sun Y, Xi X. Endometrial thickness affects the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer in normal responders after GnRH antagonist administration. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014; 12: 96.

186. Gao G, Cui X, Li S, Ding P, Zhang S, Zhang Y. Endometrial thickness and IVF cycle outcomes: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2020; 40 (1): 124-133.
187. Rombauts L, McMaster R, Motteram C, Fernando S. Risk of ectopic pregnancy is linked to endometrial thickness in a retrospective cohort study of 8120 assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod*. 2015; 30: 2846-2852.
188. Pellicer A, Valbuena D, Cano F, Remohí J, Simón C. Lower implantation rates in high responders: evidence for an altered endocrine milieu during the preimplantation period. *Fertil Steril*. 1996; 65: 1190-1195.
189. Yih MC, Spandorfer SD, Rosenwaks Z. Egg production predicts a doubling of in vitro fertilization pregnancy rates even within defined age and ovarian reserve categories. *Fertil Steril*, 2005; 83 (1): 24-29.
190. Wittemer C, Ohl J, Bettahar-Lebugle K, Viville S, Nisand I. A quantitative and morphological analysis of oocytes collected during 438 IVF cycles. *J Assist Reprod Genet*. 2000; 17: 44-50.
191. Veleva Z, Järvelä IY, Nuojua-Huttunen S, Martikainen H, Tapanainen JS. An initial low response predicts poor outcome in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection despite improved ovarian response in consecutive cycles. *Fertil Steril*. 2005; 83: 1384-1390.
192. Verberg MF, Eijkemans MJ, Macklon NS, Heijnen EM, Baart EB, Hohmann FP, et al. The clinical significance of the retrieval of a low number of oocytes following mild ovarian stimulation for IVF: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009; 15: 5-12.
193. Baart EB, Martini E, Eijkemans MJ, VanOpstal D, Beckers NG, Verhoeff A, et al. Milder ovarian stimulation for in-vitro fertilization reduces aneuploidy in the human preimplantation embryo: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2007; 22: 980-988.
194. Tarín JJ, Pellicer A. Consequences of high ovarian response to gonadotropins: a cytogenetic analysis of unfertilized human oocytes. *Fertil Steril*. 1990; 54: 665-670.
195. Hsu MI, Wang CW, Chen CH, Tzeng CR. Impact of the number of retrieved oocytes on pregnancy outcome in in vitro fertilization. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2016; 55 (6): 821-825.

196. Ji J, Liu Y, Tong XH, Luo L, Ma J, Chen Z. The optimum number of oocytes in IVF treatment: an analysis of 2455 cycles in China. *Hum Reprod.* 2013; 28: 2728-2734.
197. Steward RG, Lan L, Shah AA, Yeh JS, Price TM, Goldfarb JM, et al.. Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril.* 2014; 101: 967-973.
198. Pinborg A, Henningsen AK, Malchau SS, Loft A. Congenital anomalies after assisted reproductive technology. *Fertil Steril.* 2013; 99: 327-32.
199. Hohmann FP, Macklon NS, Fauser BC. A randomized comparison of two ovarian stimulation protocols with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist cotreatment for in vitro fertilization commencing recombinant follicle-stimulating hormone on cycle day 2 or 5 with the standard long GnRH agonist protocol. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 166-173.
200. Gonca S, Gün I, Ovayolu A, et al. Effect of lower than expected number of oocyte on the IVF results after oocyte-pickup. *Int J Clin Exp Med.* 2014; 7 (7): 1853-1859.
201. Yoldemir T, Fraser IS. The effect of retrieved oocyte count on pregnancy outcomes in an assisted reproduction program. *Arch Gynecol Obstet.* 2010; 281: 551-6.
202. Swain JE, Pool TB. ART failure: oocyte contributions to unsuccessful fertilization. *Hum Reprod Update.* 2008; 14: 431-446.
203. Firoozi M, Azmoude E, Asgharipoor N. The relationship between personality traits and sexual self-esteem and its components. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2016; 21 (3): 225-231.
204. Dingemans NJ, Wolf M. Between-individual differences in behavioural plasticity within populations: causes and consequences. *Anim. Behav.* 2013; 85: 1031-1039.
205. Nakagawa S, Schielzeth H. Repeatability for Gaussian and non-Gaussian data: a practical guide for biologists. *Biol. Rev.* 2010; 85: 935-956.
206. Stamps J, Groothuis TGG. The development of animal personality: relevance, concepts and perspectives. *Biol. Rev. Camb. Phil. Soc.* 2010; 85: 301-325.
207. Müller T, Müller C. Behavioural phenotypes over the lifetime of a holometabolous insect. *Front. Zool.* 2015; 12 (1): S8.

208. Duckworth RA. Neuroendocrine mechanisms underlying behavioral stability: implications for the evolutionary origin of personality. *Ann. NY Acad. Sci.* 2015; 1360: 54-74.
209. Crews D, Weisberg SA, Sarkar S. Hazards inherent in interdisciplinary behavioral research. *Front. Zool.* 2015; 12 (1): S21.
210. Bierbach D, Laskowski KL, Wolf M. Behavioural individuality in clonal fish arises despite near-identical rearing conditions. *Nat. Comm.* 2017; 8: 15361.
211. Hu J, Barrett RDH. Epigenetics in natural animal populations. *J. Evol. Biol.* 2017; 30: 1612-1632.
212. Nijhout HF. A developmental–physiological perspective on the development and evolution of phenotypic plasticity. In *Conceptual change in biology* (ed. Love AC). 2015; 147-173.
213. Fernald RD. Social behaviour: can it change the brain? *Anim. Behav.* 2015; 103: 259-265.
214. Sachser N, Kaiser S, Hennessy MB. Behavioural profiles are shaped by social experience: when, how and why. *Phil. Trans. R. Soc.* 2013; B 368: 20120344.
215. Seebacher F, Krause J (eds). Physiological determinants of social behaviour in animals. *Phil. Trans. R. Soc.* 2017; B 372: 20160231.
216. Hofmann HA, et al. An evolutionary framework for studying mechanisms of social behavior. *Trends Ecol. Evol.* 2014; 29: 581-589.
217. Schoech SJ, Rensel MA, Heiss RS. Short- and long-term effects of developmental corticosterone exposure on avian physiology, behavioral phenotype, cognition, and fitness: a review. *Curr. Zool.* 2011; 57: 514-530.
218. Zhang X, Ho S-M. Epigenetics meets endocrinology. *J. Mol. Endocrinol.* 2011; 46: R11-R32.
219. Bohacek J, Gapp K, Saab BJ, Mansuy IM. Transgenerational epigenetic effects on brain functions. *Biol. Psychiatry.* 2013; 73: 313-320
220. Hales NR, Schield DR, Andrew AL, Card DC, Walsh MR, Castoe TA. Contrasting gene expression programs correspond with predator-induced phenotypic plasticity within and across generations in *Daphnia*. *Mol. Ecol.* 2017; 26: 5003-5015.

221. Bell AM, Sih A. Exposure to predation generates personality in threespined sticklebacks (*Gasterosteus aculeatus*). *Ecol. Lett.* 2007; 10: 828-834.
222. Fawcett TW, Frankenhuis WE. Adaptive explanations for sensitive windows in development. *Front. Zool.* 2015; 12 (1): S3.
223. Kronholm I, Collins S. Epigenetic mutations can both help and hinder adaptive evolution. *Mol. Ecol.* 2016; 25: 1856-1868.
224. Cameron NM, Shahrokh D, Del Corpo A, Dhir SK, Szyf M, Champagne FA, Meaney MJ. Epigenetic programming of phenotypic variations in reproductive strategies in the rat through maternal care. *J. Neuroendocrinol.* 2008; 20: 795-801.
225. Levis NA, Pfennig DW. Evaluating ‘plasticity-first’ evolution in nature: key criteria and empirical approaches. *Trends Ecol. Evol.* 2016; 31: 563-574.
226. Leeners B, Krüger THC, Geraedts K, Tronci E, Mancini T, Egli M, Röblitz S, Saleh L, Spanaus K, Schippert C, Zhang Y, Ille F. Associations Between Natural Physiological and Supraphysiological Estradiol Levels and Stress Perception. *Front Psychol.* 2019; 11 (10): 1296.
227. Kulathilaka S, Hanwella R, Silva VAD. Depressive disorder and grief following spontaneous abortion. *BMC Psychiatry.* 2016; 16: 100.
228. Prasad S, Tiwari M, Pandey AN, et al. Impact of stress on oocyte quality and reproductive outcome. *J Biomed Sci.* 2016; 23: 36.
229. Ying L, Wu X, Wu LH, et al. A ‘Partnership and Coping Enhancement Programme (PCEP)’ for couples undergoing in vitro fertilization treatment: an intervention study. *J Sex Marital Ther.* 2018; 44: 533-51.
230. Kong L, Shao Y, Xia J, Han J, Zhan Y, Liu G, Wang X. Quantitative and Qualitative Analyses of Psychological Experience and Adjustment of In Vitro Fertilization-Embryo Transfer Patients. *Med Sci Monit.* 2019; 25: 8069-8077.
231. Love T, Smith YR, Persad CC, Tkaczyk A, Zubieta JK. Short-term hormone treatment modulates emotion response circuitry in postmenopausal women. *Fertil. Steril.* 2010; 93: 1929-1937.
232. Goldstein J. M. Hormonal cycle modulates arousal circuitry in women using functional magnetic resonance imaging. *J. Neurosci.* 2005; 25: 9309-9316.

233. Goldstein JM, Jerram M, Abbs B, Whitfield-Gabrieli S, Makris N. Sex differences in stress response circuitry activation dependent on female hormonal cycle. *J. Neurosci.* 2010; 30: 431-438.
234. Button KS, Ioannidis JPA, Mokrysz C, Nosek BA, Flint J, Robinson ESJ, et al. Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nat. Rev. Neurosci.* 2013; 14: 365-376.
235. Turner BO, Paul EJ, Miller MB, Barbey AK. Small sample sizes reduce the replicability of task-based fMRI studies. *Commun. Biol.* 2018; 1: 62-71.
236. Cousineau TM, Domar AD. Psychological impact of infertility. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2007; 21: 293-308.
237. Klonoff-Cohen H, Natarajan L. The concerns during assisted reproductive technologies (CART) scale and pregnancy outcomes. *Fertil. Steril.* 2004; 81: 982-988.
238. Domar AD, Gross J, Rooney K, Boivin J. Exploratory randomized trial on the effect of a brief psychological intervention on emotions, quality of life, discontinuation, and pregnancy rates in in vitro fertilization patients. *Fertil. Steril.* 2015; 104: 440-451.
239. Frederiksen Y, Farver-Vestergaard I, Skovgard NG, Ingerslev HJ, Zachariae R. Efficacy of psychosocial interventions for psychological and pregnancy outcomes in infertile women and men: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015; 5: e006592.
240. Holmes MM, Wide JK, Galea LAM. Low levels of estradiol facilitate, whereas high levels of estradiol impair, working memory performance on the radial arm maze. *Behav. Neurosci.* 2002; 116: 928-934.
241. Barker JM, Galea LAM. Males show stronger contextual fear conditioning than females after context pre-exposure. *Physiol. Behav.* 2010; 99: 82-90.
242. Merz CJ, Tabbert K, Schweckendiek J, Klucken T, Vaitl D, Stark, et al. Neuronal correlates of extinction learning are modulated by sex hormones. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 2012; 7: 819-830.

243. Putnam K, Chrousos GP, Nieman LK, Rubinov DR. Sex-related differences in stimulated hypothalamic-pituitary-adrenal axis during induced gonadal suppression. *J. Clin. End. Metab.* 2005; 90: 4224-4231.
244. Kajantie E, Phillips D. The effects of sex and hormonal status on the physiological response to acute psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31: 151-178.

## **БИОГРАФИЈА**

Даниела (Ранко) Телебак

Рођена 07.06.1974. године у Зеници, Босна и Херцеговина.

Завршила је последиједипломски магистарски студиј на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци, студијски програм „Биомедицинска истраживања“.

Магистарски рад под називом „Основне карактеристике адолесцената у погледу репродуктивног здравља у Републици Српској“ одбранила је на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци дана 26.12.2014. године и стекла научни степен магистра медицинских наука.

Више пута је била учесник Међународне љетне школе о репродуктивном здрављу у организацији Европског центра за мир и развој Универзитета за мир Уједињених нација.

Један је од аутора монографије «Репродуктивни потенцијал адолесцената у Републици Српској» у издању Академије наука и умјетности Републике Српске.

Била је члан радне групе при изради Политике за унапређење сексуалног и репродуктивног здравља у Републици Српској од 2012. до 2017. године.

Аутор је и коаутор бројних научних и стручних радова објављених у међународним и домаћим часописима и учесник великог броја међународних и домаћих научних и стручних скупова.

Удата, мајка двоје дјеце.



ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем  
да је докторска дисертација

Наслов рада "Утицај базичних особина личности и хормонске стимулације на исход вантјелесне оплодње"

Наслов рада на енглеском језику "The influence of basic personality traits and hormonal stimulation on the outcome of in vitro fertilization"

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да докторска дисертација, у цјелини или у дијеловима, није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

У Бањој Луци, дана 16.06.2022. године

Потпис докторанта  
Даниела Телебак

Даниела Телебак

## Изјава 2

### Изјава којом се овлашћује Универзитет у Бањој Луци да докторску дисертацију учини јавно доступном

Овлашћујем Универзитет у Бањој Луци да моју докторску дисертацију под насловом "Утицај базичних особина личности и хормонске стимулације на исход вантјелесне оплодње"

која је моје ауторско дјело, учини јавно доступном.

Докторску дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

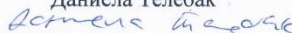
Моју докторску дисертацију похрањену у дигитални репозиторијум Универзитета у Бањој Луци могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (*Creative Commons*) за коју сам се одлучио/ла.

- Ауторство
- Ауторство – некомерцијално
- Ауторство – некомерцијално – без прераде
- Ауторство – некомерцијално – дијелити под истим условима
- Ауторство – без прераде
- Ауторство – дијелити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

У Бањој Луци, дана 16.06.2022. године

Потпис докторанта  
Даниела Телебак



### Изјава 3

#### Изјава о идентичности штампане и електронске верзије докторске дисертације

Име и презиме аутора      Даниела Телебак

Наслов рада                      Утицај базичних особина личности и хормонске стимулације на  
исход ванјелесне оплодње

Ментор                              Проф. др Сања Сибинчић

Изјављујем да је штампана верзија моје докторске дисертације идентична електронској  
верзији коју сам предао/ла за дигитални репозиторијум Универзитета у Бањој Луци.

У Бањој Луци, дана 16.06.2022. године

Потпис докторанта

Даниела Телебак

