

Problemy prokreacyjne a nasilenie lęku i depresji u kobiet leczonych z powodu niepłodności

Reproductive problems and intensity of anxiety and depression in women treated for infertility

Artur Wdowiak¹, Marta Makara-Studzińska², Dorota Raczkiewicz³,
Katarzyna Cyranka^{4,5}

¹ Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Pracownia Technik Diagnostycznych

² Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Zakład Psychologii Zdrowia

³ Szkoła Główna Handlowa w Warszawie, Kolegium Analiz Ekonomicznych,
Instytut Statystyki i Demografii

⁴ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Katedra Psychiatrii, Klinika Psychiatrii

⁵ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum Katedra Chorób Metabolicznych,
Ośrodek Zaawansowanych Technologii Diabetologicznych

Summary

Aim. The aim of the study was to assess the severity of anxiety and depression in women treated for infertility as compared to the severity of these clinical parameters in women without reproductive problems, and to assess the impact of emotional disorders on the ovulation cycle.

Method. Ovulation was assessed by hormonal and ultrasound examinations. The emotional state was examined by the STAI Anxiety State and Trait Inventory and the HADS anxiety and depression scale.

Results. The severity of anxiety as a trait and as a state according to STAI was significantly higher in women treated for infertility than in women with confirmed fertility, as well as higher in women treated for infertility who did not get pregnant than in those who got pregnant. The severity of anxiety and depression were significantly higher in women treated for infertility than in women with confirmed fertility. Women treated for infertility who did not become pregnant had higher severity of depressive symptoms compared to women who were pregnant. In the serum of women treated for infertility, cortisol levels, both during and after ovulation, positively correlated with the severity of anxiety and depression. The same correlations were found in the group of women with confirmed fertility.

Conclusions. (1) Anxiety and depression are associated with human reproductive problems. The nature and direction of the association is to be explored. (2) Emotional disorders adversely

affect the secretion of sex cycle hormones and endometrial growth. (3) Couples with reproductive problems require psychological support to improve the effects of infertility treatment.

Słowa kluczowe: niepłodność, hormony, lęk, depresja

Key words: infertility, hormones, anxiety, depression

Wstęp

Problemy z uzyskaniem potomstwa dotyczą już niemal co piątej pary w wieku rozrodczym w Unii Europejskiej [1, 2]. Zjawisko to ma tendencję wzrostową, a jego przyczyny są bardzo złożone i mogą leżeć zarówno po stronie kobiety, jak i mężczyzny [3]. W wypadku kobiet za ich zdolności rozrodcze odpowiada m.in. odpowiedni cykl owulacyjny. Jego prawidłowy przebieg zależy od właściwej pracy osi podwzgórze–przysadka–gonady, regulowanej dodatkowo przez korę mózgową. Powoduje to, że stan emocjonalny kobiety może wpływać niekorzystnie na jakość owulacji, a co za tym idzie – na zajście w ciążę [4].

Powstawanie zaburzeń emocjonalnych jest związane m.in. z sytuacjami kryzysowymi, jakich doświadcza człowiek w życiu, jego odpornością psychiczną na stres, predyspozycjami osobowościowymi, kulturą życia w danej społeczności, warunkami społeczno-ekonomicznymi. Problemy prokreacyjne mogą być dla kobiety sytuacją kryzysową, której towarzyszą wysoki poziom stresu i zaburzenia emocjonalne. Wśród objawów zaburzeń emocjonalnych najczęściej pojawiają się: lęk, zmienność uczuć, drażliwość, chłód uczuciowy, smutek i przygnębienie. Z badań wynika, że kobiety, które mają trudności z poczęciem, są dwukrotnie bardziej narażone na zaburzenia emocjonalne niż kobiety płodne [5]. Ale też istniejące wcześniej zaburzenia emocjonalne, takie jak lęk i depresja, mogą mieć negatywny wpływ na wyniki terapii niepłodności [6, 7]. Szczególnie traumatyczne dla par poddanych technologii wspomaganego rozrodu są duża liczba cykli terapii wdrożonej w celu poczęcia [8] oraz przerwanie leczenia przed zajściem w ciążę [9].

Mimo iż powszechnie wiadomo, że zwiększony poziom stresu, lęku i depresji negatywnie wpływa na płodność w modelach zwierzęcych, badania na ludziach pozostają niespójne z powodu indywidualnych różnic i wad metodologicznych. Próby wyizolowania pojedynczych związków przyczynowo-skutkowych między stresem a niepłodnością do tej pory się nie powiodły ze względu na ich wielopłaszczyznową etiologię. Związek między problemami prokreacyjnymi a zaburzeniami emocjonalnymi tłumaczy się m.in. koncepcją ich wpływu na sekrecję hormonów płciowych [4].

Celem przeprowadzonego badania była ocena nasilenia lęku i depresji kobiet leczonych z powodu niepłodności w porównaniu z kobietami bez problemów prokreacyjnych i ocena wpływu zaburzeń emocjonalnych na przebieg cyklu owulacyjnego.

Material i metody

Grupa badana

Badania przeprowadzono w 2018 roku w gabinecie ginekologiczno-położniczym OVEA w Lublinie. Grupę badaną tworzyło 200 kobiet w wieku 23–30 lat z rozpoznaniem

niepłodności według kryteriów WHO. Grupę kontrolną stanowiło 100 rówieśniczek o potwierdzonej płodności. Do grupy kontrolnej kwalifikowano kobiety, które miały co najmniej dwoje dzieci, a w trakcie badania stosowały mechaniczne sposoby antykoncepcji.

Z obu grup badanych wyłączono kobiety: z przewlekłymi chorobami metabolicznymi, neurologicznymi i nowotworowymi, przyjmujące jakiegokolwiek leki, suplementy diety, preparaty ziołowe oprócz kwasu foliowego, leczone psychiatrycznie lub uczestniczące w psychoterapii obecnie i w przeszłości – włącznie z okresem adolescencji, z zaburzeniami owulacji według WHO (grupa I – hypogonadyzm hypogonadotropowy, II – zespół policystycznych jajników, III – pierwotna niewydolność jajnika), z BMI poniżej 20 kg/m² lub powyżej 30 kg/m².

Badane kobiety leczone z powodu niepłodności były w wieku średnio 26,7 ± 1,9 roku i ich wiek nie różnił się istotnie od wieku badanych kobiet o potwierdzonej płodności (średnio 26,8 ± 1,8 roku) ($p = 0,790$). Siedemnaście kobiet z grupy badanej, czyli u 8,5%, zaszło w ciążę.

Badania były dobrowolne oraz anonimowe. Przeprowadzono je w pierwszym dniu owulacji badanych. Od wszystkich kobiet biorących udział w badaniu – po wcześniejszym wyjaśnieniu jego celu i przebiegu – uzyskano zgodę na udział w badaniu.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Lublinie Nr KE-0254/351/2018.

Sposób oceny przebiegu cyklu miesięczkowego

Oceniono przebieg owulacji bez stymulacji hormonalnej (badania hormonalne i ultrasonograficzne). Badania USG przeprowadzono na aparacie ALOKA ProSound SSD 3500 od 9. dnia cyklu (d.c.) do pęknięcia pęcherzyka. Oceniano wielkość pęcherzyka w poszczególnych dniach i grubość endometrium. Od 9. d.c. badano poziom estradiolu, progesteronu i LH. Za dzień owulacji przyjęto wzrost poziomu LH powyżej 10. W dniu owulacji badano dodatkowo TSH i kortyzol. W 7. dniu po owulacji oznaczano estradiol, progesteron i kortyzol oraz oceniano grubość endometrium w USG. AMH oznaczano w 3. d.c. Uzyskanie ciąży u kobiet z grupy z rozpoznaniem niepłodności przeprowadzono, badając HCG. Krew do badań hormonalnych została pobrana w punkcie pobrań w gabinecie OVEA, ul. Antoniego Szczerbowskiiego 5, 20-012 Lublin, przez uprawnioną do tego położną. Próbkę krwi wysłano do autoryzowanego laboratorium Grupy Diagnostyka.

Narzędzia badawcze

Inwentarz stanu i cechy lęku STAI C.D. Spielberga

Inwentarz pozwala na rozróżnienie między lękiem rozumianym jako przejściowy i uwarunkowany sytuacyjnie stan jednostki (lęk – stan) a lękiem rozumianym jako względnie stała cecha osobowości (lęk – cecha).

Kwestionariusz składa się z dwóch skal: skala X-1 służy do badania lęku – stanu, natomiast skala X-2 do badania lęku – cechy. Każda z nich składa się z 20 stwierdzeń.

Skala lęku i depresji HADS

Skala służy do samooceny występowania i nasilenia objawów lękowych i depresyjnych. Składa się z dwóch niezależnych podskal, z których jedna ocenia lęk (HADS–A), a druga depresję (HADS–D). Każda z podskal zawiera 7 stwierdzeń dotyczących obecnego stanu badanej osoby [10].

Badanie ankietowe prowadzone było w dniu owulacji.

Metody statystyczne

Statystyczną analizę danych wykonano w statystycznym pakiecie komputerowym STATISTICA 13, a wykresy w arkuszu kalkulacyjnym Microsoft Excel oraz w pakiecie STATISTICA 13.

Dla cech jakościowych obliczono: liczebności bezwzględne (n) i względne (stosunek liczby jednostek o danym wariancie cechy do liczebności próby, wyrażony w %). Dla cech ilościowych obliczono: wartości minimalne i maksymalne oraz średnie arytmetyczne ($Mean - M$), odzwierciedlające poziom przeciętny, i odchylenia standardowe ($Standard Deviation - SD$), mierzące stopień rozproszenia pomiarów wokół średniej arytmetycznej.

Do porównań wieku, stężeń hormonów oraz liczbowych nasileń lęku i depresji między grupą badaną a grupą kontrolną zastosowano test t -Studenta istotności różnic dwóch średnich w próbach niezależnych. Ze względu na duże liczebności prób dla grupy badanej i grupy kontrolnej przyjęto graniczne rozkłady normalne estymatorów parametrów, zgodnie z centralnym twierdzeniem granicznym. Do porównań liczbowych nasileń lęku i depresji między grupą kobiet, które zaszły w ciążę, a grupą kobiet, które nie zaszły w ciążę, zastosowano test U Manna-Whitneya z uwagi na małą liczebność grupy kobiet w ciąży. Do porównań przedziałów nasileń lęku i depresji między grupą badaną a grupą kontrolną oraz między grupą kobiet, które zaszły w ciążę, a grupą kobiet, które nie zaszły w ciążę, zastosowano test niezależności stochastycznej. Do zbadania korelacji między stężeniami hormonów a liczbowymi nasileniami lęku i depresji zastosowano współczynnik korelacji r Pearsona.

Wyniki

Charakterystyka przebiegu cyklu miesięczkowego u badanych kobiet

Wyniki analizy przebiegu cyklu miesięczkowego u badanych kobiet zestawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Przebieg cyklu miesiączkowego u badanych kobiet

Hormony	J.m.	Faza cyklu miesiączkowego	Grupa badana		Grupa kontrolna		p*	Ciąża (N = 17)		Brak ciąży (N = 183)		p#
			M	SD	M	SD		M	SD	M	SD	
Owulacja	dzień cyklu		12,41	2,13	12,83	1,54	0,077	13,12	1,96	12,34	2,11	0,064
Grubość endometrium	mm	w trakcie owulacji	9,78	1,08	12,84	1,06	<0,001	10,32	1,55	9,73	1,01	0,093
		po owulacji	9,88	1,28	13,01	1,36	<0,001	10,58	1,98	9,82	1,18	0,045
Wielkość pęcherzyka	cm	w trakcie owulacji	1,86	0,20	1,90	0,25	0,144	1,87	0,27	1,86	0,19	0,775
		po owulacji	2,12,30	40,54	140,72	28,74	<0,001	162,24	19,12	216,95	38,85	<0,001
COR	µg/dl	w trakcie owulacji	216,51	43,63	143,91	34,28	<0,001	163,18	17,58	221,46	42,00	<0,001
		po owulacji	2,47	0,72	2,49	1,00	0,844	2,19	0,52	2,49	0,73	0,122
AMH	ng/ml		1,76	0,33	1,71	0,43	0,303	1,59	0,60	1,78	0,29	0,823
TSH	mIU/ml		27,18	3,91	38,11	5,50	<0,001	28,05	4,32	27,10	3,87	0,528
E2/pęcherzyk	pg/ml	w trakcie owulacji	206,73	49,93	266,44	52,16	<0,001	279,76	44,06	199,95	44,84	<0,001
		po owulacji	124,83	44,20	140,96	34,76	0,002	187,29	5,41	119,03	41,65	<0,001
PGN	ng/ml	w trakcie owulacji	1,01	0,34	1,04	0,37	0,409	1,04	0,39	1,01	0,34	0,921
		po owulacji	18,94	8,15	23,67	3,32	<0,001	24,35	3,53	18,43	8,28	0,012

* porównanie między grupą badaną a kontrolną za pomocą testu t-Studenta

porównanie między kobietami, u których uzyskano ciążę, a kobietami, u których nie uzyskano ciąży, za pomocą testu U Manna-Whitneya

Jeśli chodzi o dzień owulacji, wyniki nie różniły się istotnie między grupą kobiet leczonych z powodu niepłodności a grupą kobiet o potwierdzonej płodności (owulacja średnio w 12. dniu cyklu; $p = 0,077$). W odniesieniu do dnia owulacji nie odnotowano także istotnych różnic między grupą kobiet leczonych z powodu niepłodności, u których uzyskano ciążę, a grupą tych, u których nie uzyskano ciąży ($p = 0,064$). Natomiast kobiety leczone z powodu niepłodności miały istotnie cieńsze endometrium zarówno w trakcie owulacji, jak i po owulacji (średnio około 10 mm) niż kobiety o potwierdzonej płodności (średnio około 13 mm; $p < 0,001$). Kobiety leczone z powodu niepłodności, które zaszły w ciążę, miały istotnie grubsze endometrium po owulacji (średnio 10,58 mm) niż te kobiety, u których nie uzyskano ciąży (średnio 9,82 mm; $p = 0,045$). Natomiast grubość endometrium w trakcie owulacji nie różniła się istotnie między grupą kobiet leczonych z powodu niepłodności, u których uzyskano ciążę, a grupą tych kobiet, u których nie uzyskano ciąży ($p = 0,093$).

Wielkość pęcherzyka (średnio około 1,9 cm) w trakcie owulacji nie różniła się istotnie między grupą kobiet leczonych z powodu niepłodności a grupą kobiet o potwierdzonej płodności ($p = 0,144$) ani między grupą kobiet leczonych z powodu niepłodności, u których uzyskano ciążę, a grupą tych kobiet, u których nie uzyskano ciąży ($p = 0,775$). Wyniki badań ultrasonograficznych wskazują, że pęcherzyk pękł u 189 kobiet (94,50%) leczonych z powodu niepłodności oraz u 96 kobiet (96,00%) o potwierdzonej płodności (brak istotnych różnic między tymi odsetkami; $p = 0,574$ dla testu chi-kwadrat).

Stężenie kortyzolu w surowicy zarówno w trakcie owulacji, jak i po owulacji było istotnie wyższe u kobiet leczonych z powodu niepłodności (średnie odpowiednio 212 $\mu\text{g/dl}$ i 217 $\mu\text{g/dl}$) niż u kobiet o potwierdzonej płodności (średnie odpowiednio 141 $\mu\text{g/dl}$ i 144 $\mu\text{g/dl}$; $p < 0,001$), a także u kobiet, u których nie uzyskano ciąży (średnie odpowiednio 217 $\mu\text{g/dl}$ i 221 $\mu\text{g/dl}$), w porównaniu z kobietami, u których uzyskano ciążę (średnie odpowiednio 162 $\mu\text{g/dl}$ i 163 $\mu\text{g/dl}$; $p < 0,001$).

Stężenia w surowicy AMH (średnie ponad 2 ng/ml) i TSH (średnie około 1,7 $\mu\text{IU/ml}$) nie różniły się istotnie między grupą kobiet leczonych z powodu niepłodności a grupą kobiet o potwierdzonej płodności ani między grupą kobiet leczonych z powodu niepłodności, u których uzyskano ciążę, a grupą tych kobiet, u których nie uzyskano ciąży ($p > 0,05$).

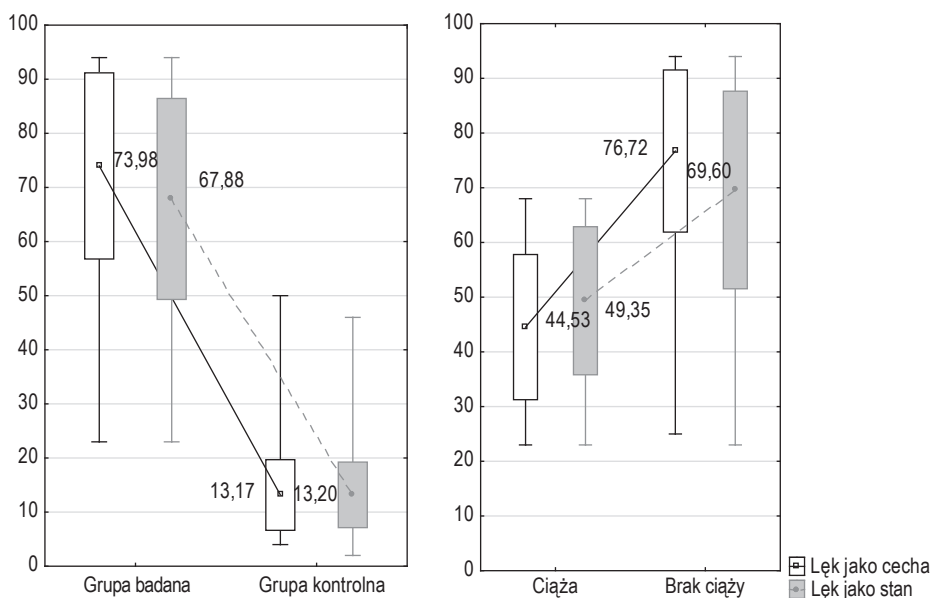
Stężenie LH w surowicy w trakcie owulacji było istotnie niższe u kobiet leczonych z powodu niepłodności (średnio 27 mIU/ml) niż u kobiet o potwierdzonej płodności (38 mIU/ml; $p < 0,001$), nie różniło się zaś istotnie między grupą kobiet leczonych z powodu niepłodności, u których uzyskano ciążę (średnio 28 mIU/ml), a grupą tych kobiet, u których nie uzyskano ciąży (średnio 27 mIU/ml; $p = 0,528$).

Stężenie estradiolu w surowicy na pęcherzyk, zarówno w trakcie owulacji, jak i po owulacji, było istotnie niższe u kobiet leczonych z powodu niepłodności (średnie odpowiednio 207 pg/ml i 125 pg/ml) niż u kobiet o potwierdzonej płodności (średnie odpowiednio 266 pg/ml i 141 pg/ml; p odpowiednio $< 0,001$ i $< 0,002$), a także u kobiet leczonych z powodu niepłodności, u których nie uzyskano ciąży (średnie odpowiednio 200 pg/ml i 119 pg/ml), w porównaniu z tymi, u których uzyskano ciążę (średnie odpowiednio 280 pg/ml i 187 pg/ml; $p < 0,001$).

Stężenie progesteronu w surowicy w trakcie owulacji (średnio około 1 ng/ml) nie różniło się istotnie między grupą kobiet leczonych z powodu niepłodności a grupą kobiet o potwierdzonej płodności ($p = 0,409$) ani między grupą kobiet leczonych z powodu niepłodności, u których uzyskano ciążę, a grupą tych kobiet, u których nie uzyskano ciąży ($p = 0,921$). Natomiast stężenie progesteronu w surowicy po owulacji było istotnie niższe u kobiet leczonych z powodu niepłodności (średnio 19 ng/ml) niż u kobiet o potwierdzonej płodności (średnio 24 ng/ml; $p < 0,001$), a także u kobiet leczonych z powodu niepłodności, u których nie uzyskano ciąży (średnio 18 ng/ml), w porównaniu z tymi, u których uzyskano ciążę (średnio 24 ng/ml; $p = 0,012$).

Nasilenie objawów lękowych i depresyjnych u badanych kobiet

Surowe wyniki nasilenia lęku jako cechy i jako stanu według kwestionariusza STAI (rys. 1) były istotnie wyższe u kobiet leczonych z powodu niepłodności (średnie około 70) niż u kobiet o potwierdzonej płodności (średnie około 13), a także u kobiet leczonych z powodu niepłodności, u których nie uzyskano ciąży (średnie około 70), w porównaniu z tymi, u których uzyskano ciążę (średnie odpowiednio 45 i 49; $p < 0,001$).



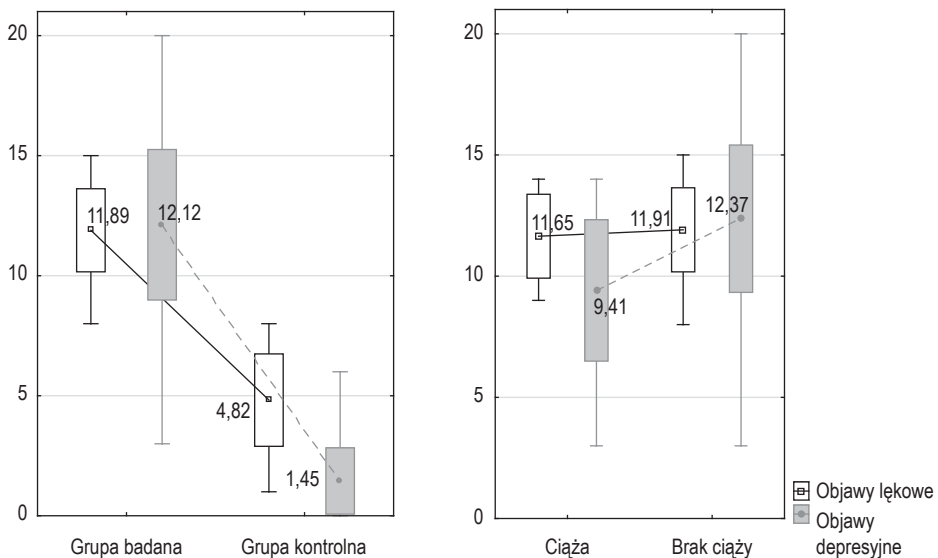
Rysunek 1. Nasilenie lęku jako cechy i jako stanu według kwestionariusza STAI (w punktach) u badanych kobiet

Średnia; Średnia \pm Odchylenie standardowe; Wąs: Min.-Maks.

Porównanie nasilenia lęku jako cechy między grupą badaną a grupą kontrolną $p < 0,001$; jako stanu $p < 0,001$ (test t-Studenta).

Porównanie nasilenia lęku jako cechy między kobietami, u których uzyskano ciążę, a kobietami, u których nie uzyskano ciąży $p < 0,001$; jako stanu $p < 0,001$ (test U Manna-Whitneya).

Surowe wyniki nasilenia objawów lękowych i depresyjnych według skali HADS (rys. 2) były istotnie wyższe u kobiet leczonych z powodu niepłodności (średnie około 12) niż u kobiet o potwierdzonej płodności (średnie odpowiednio 5 i 1,5; $p < 0,001$). Natomiast surowe wyniki nasilenia objawów lękowych według skali HADS nie różniły się istotnie między grupą kobiet leczonych z powodu niepłodności, u których uzyskano ciążę (średnio 11,65), a grupą tych kobiet, u których nie uzyskano ciąży (średnio 11,91; $p = 0,534$). Surowe wyniki nasilenia objawów depresyjnych według skali HADS były istotnie wyższe u kobiet leczonych z powodu niepłodności, u których nie uzyskano ciąży (średnio 12,37), niż u tych, u których uzyskano ciążę (średnio 9,41; $p = 0,001$).



Rysunek 2. Nasilenie objawów lękowych i depresyjnych według skali HADS (w punktach) u badanych kobiet

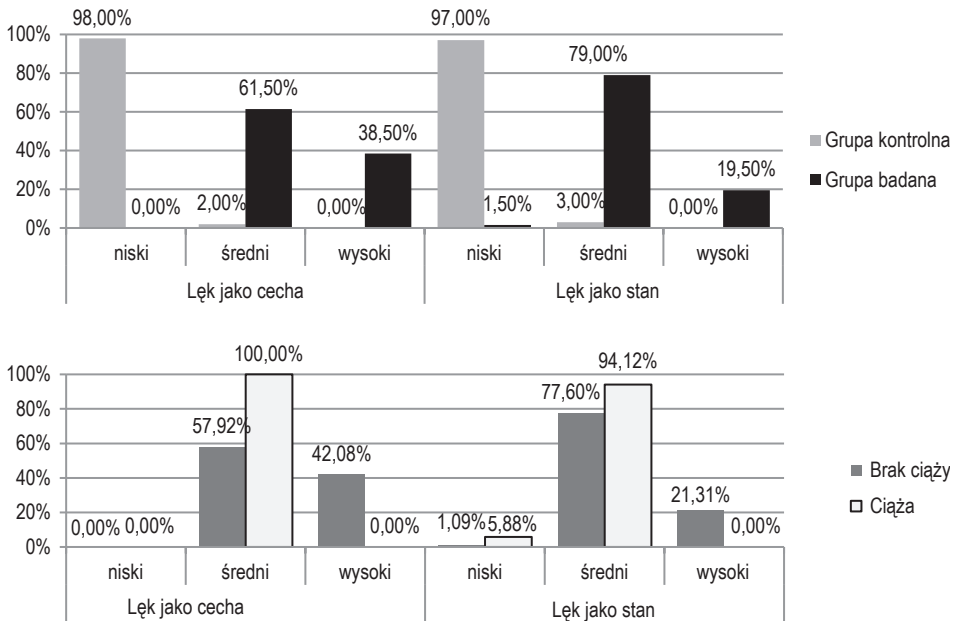
Średnia; Średnia \pm Odchylenie standardowe; Wąs: Min.-Maks.

Porównanie nasilenia objawów lękowych między grupą badaną a grupą kontrolną $p < 0,001$; depresyjnych $p < 0,001$ (test t-Studenta).

Porównanie nasilenia objawów lękowych między kobietami, u których uzyskano ciążę, a kobietami, u których nie uzyskano ciąży $p = 0,534$; depresyjnych $p = 0,001$ (test U Manna-Whitneya).

Po pogrupowaniu surowych wyników nasilenia lęku jako cechy i jako stanu według kwestionariusza STAI w przedziały nasilenia widać także istotne różnice między grupą kobiet leczonych z powodu niepłodności a grupą kobiet z potwierdzoną płodnością oraz między grupą kobiet leczonych z powodu niepłodności, u których nie uzyskano ciąży, a grupą tych, u których uzyskano ciążę (rys. 3). Istotnie większy odsetek kobiet leczonych z powodu niepłodności miał średnie bądź wysokie nasilenie lęku jako cechy

i stanu, a istotnie mniejszy odsetek – niskie nasilenie w porównaniu z grupą kobiet o potwierdzonej płodności.



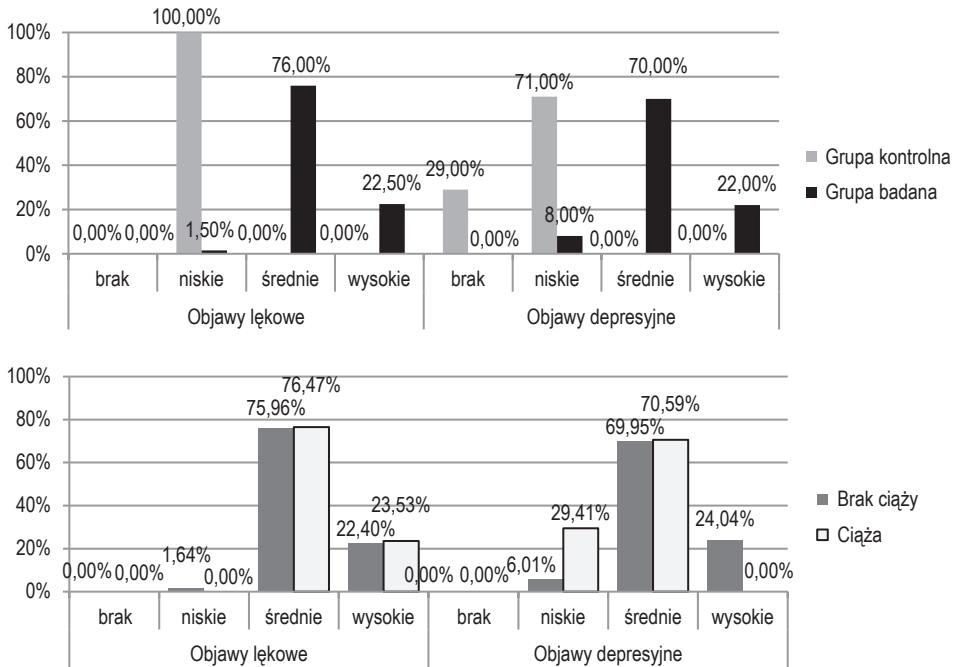
Rysunek 3. Nasilenie lęku jako cechy i jako stanu według kwestionariusza STAI (% kobiet)

Porównanie nasileń lęku jako cechy między grupą badaną a grupą kontrolną $p < 0,001$; jako stanu $p < 0,001$ (test chi-kwadrat).

Porównanie nasileń lęku jako cechy między kobietami, u których uzyskano ciążę, a kobietami, u których nie uzyskano ciąży $p = 0,003$; jako stanu $p = 0,038$ (test chi-kwadrat).

Wysokie nasilenie lęku jako cechy i jako stanu było obecne tylko u kobiet leczonych z powodu niepłodności, u których nie uzyskano ciąży (odpowiednio u 42% i 21%). Wszystkie kobiety leczone z powodu niepłodności, u których uzyskano ciążę, miały średnie nasilenie lęku jako cechy, a 94% z nich miało średnie nasilenie lęku jako stanu.

Wyniki nasilenia objawów lękowych i depresyjnych według skali HADS zostały przedstawione na rysunku 4. Wszystkie kobiety o potwierdzonej płodności miały niskie nasilenie objawów lękowych, podczas gdy 76% kobiet leczonych z powodu niepłodności miało średnie, a 22,5% z nich miało wysokie nasilenie objawów lękowych. Objawy depresyjne nie wystąpiły u 29% kobiet o potwierdzonej płodności, u 71% z nich miały niskie nasilenie, a u żadnej z nich nie stwierdzono średniego bądź wysokiego nasilenia objawów depresyjnych. Natomiast 70% kobiet leczonych z powodu niepłodności miało średnie nasilenie objawów depresyjnych, 22% – wysokie, 8% – niskie, a u żadnej z kobiet nie stwierdzono braku takich objawów.



Rysunek 4. Nasilenie objawów lękowych i depresyjnych według skali HADS (% kobiet)

Porównanie nasilenia objawów lękowych między grupą badaną a grupą kontrolną $p < 0,001$; depresyjnych $p < 0,001$ (test chi-kwadrat).

Porównanie nasilenia objawów lękowych między kobietami, u których uzyskano ciążę, a kobietami, u których nie uzyskano ciąży $p = 0,866$; depresyjnych $p = 0,002$ (test chi-kwadrat).

U 24% kobiet leczonych z powodu niepłodności, u których nie uzyskano ciąży, stwierdzono wysokie nasilenie objawów depresyjnych, u 71% – średnie, a u 6% – niskie. Natomiast wśród kobiet leczonych z powodu niepłodności, u których uzyskano ciążę, 29% miało niskie nasilenie objawów depresyjnych, 70% – średnie, ale u żadnej z nich nie odnotowano wysokiego nasilenia objawów depresyjnych.

Nasilenie objawów lękowych i depresyjnych a stężenia hormonów w surowicy badanych kobiet

Korelacje między nasileniem objawów lękowych i depresyjnych a stężeniami hormonów w surowicy badanych kobiet zaprezentowano w tabeli 2. W surowicy kobiet leczonych z powodu niepłodności stężenie kortyzolu zarówno w trakcie owulacji, jak i po owulacji korelowało dodatnio z nasileniem lęku jako cechy i jako stanu oraz objawów lękowych i depresyjnych. Takie same korelacje stwierdzono w grupie kobiet z potwierdzoną płodnością (ale z wyjątkiem objawów lękowych).

Stężenie LH w trakcie owulacji korelowało ujemnie z nasileniem lęku jako cechy i jako stanu oraz z nasileniem objawów lękowych u kobiet leczonych z powodu niepłodności, a także z nasileniem lęku jako cechy oraz z nasileniem objawów depresyjnych u kobiet z potwierdzoną płodnością. Natomiast nie wykazano korelacji stężenia LH: z nasileniem objawów depresyjnych u kobiet leczonych z powodu niepłodności, z nasileniem lęku jako stanu i objawów lękowych u kobiet z potwierdzoną płodnością.

W surowicy kobiet leczonych z powodu niepłodności stężenie estradiolu zarówno w trakcie owulacji, jak i po owulacji korelowało ujemnie z nasileniem lęku jako cechy i jako stanu oraz z nasileniem objawów lękowych i depresyjnych. Natomiast u kobiet z potwierdzoną płodnością stężenie estradiolu na pęcherzyk po owulacji korelowało ujemnie z nasileniem lęku jako stanu oraz z nasileniem objawów depresyjnych. W tej grupie kobiet nie wykazano korelacji między stężeniem estradiolu a wynikami w skalach HADS i STAI. Nie ujawniono też korelacji między stężeniami progesteronu w trakcie owulacji a wynikami w skalach HADS i STAI zarówno u kobiet leczonych z powodu niepłodności, jak i u kobiet z potwierdzoną płodnością. Natomiast stężenie progesteronu po owulacji korelowało ujemnie z nasileniem lęku jako cechy i jako stanu oraz z nasileniem objawów lękowych i depresyjnych u kobiet leczonych z powodu niepłodności, a także z nasileniem objawów depresyjnych u kobiet o potwierdzonej płodności. W tej grupie nie wykazano korelacji stężenia progesteronu po owulacji z nasileniem lęku jako cechy i jako stanu oraz z nasileniem objawów lękowych.

Dyskusja

Przeprowadzone badanie wykazało, że stan emocjonalny kobiet poddanych terapii niepłodności jest gorszy niż ich rówieśniczek posiadających potomstwo. U kobiet z problemami rozrodu zaburzenia emocjonalne były bardziej nasilone niż u tych z potwierdzoną płodnością. Podobne spostrzeżenia opisywane są w literaturze światowej, ale doniesienia na ten temat nie są jednoznaczne. Niektóre badania ujawniły znaczące konsekwencje reprodukcyjne zaburzeń emocjonalnych [11–16], podczas gdy inne wykazały niewielki efekt lub brak związku [17–23].

Smeenck i wsp. [8] w wielośrodkowym badaniu perspektywicznym z 2001 roku wskazują, że lęk i depresja są znacząco ujemnie skorelowane z wynikami ciąży. Ta sama grupa badaczy nie była w stanie powtórzyć tego wniosku w kolejnym badaniu z 2009 roku [9]. Badania opublikowane przez Chi i wsp. [24] oraz Ramezanzadeh i wsp. [25] wykazały, że problemy prokreacyjne negatywnie wpływają także na jakość życia, prowadząc do lęku, depresji, izolacji, frustracji, poczucia braku atrakcyjności, i mogą powodować zaburzenia tożsamości. Wyniki przywołanych badań są spójne z tymi przeprowadzonymi w Iranie, gdzie stwierdzono bardziej nasiloną depresję u kobiet z problemami rozrodczymi niż u mężczyzn niepłodnych [26]. Badania prowadzone w Japonii dowodzą, że zwiększona depresja i lęk u kobiet poddanych terapii niepłodności mogą wynikać z braku wsparcia ze strony małżonków i przeżywanego stresu [27].

Bolsoy i wsp. [28], prowadząc badania na grupie 248 osób z rozpoznaniem niepłodności w Turcji, wykazali, że jakość życia w domenie fizycznej, psychologicznej oraz społecznej nie różni się między kobietami niepłodnymi a niepłodnymi mężczyznami.

Jednakże wyniki w domenie środowiskowej były znacznie wyższe dla niepłodnych kobiet niż niepłodnych mężczyzn [28]. Niezgodności między wynikami badań z różnych miejsc na świecie mogą być uwarunkowane zróżnicowaniem religijnym, kulturowym i ekonomicznym w poszczególnych krajach. Badania te wykazują wszakże, że przyczyną zaburzeń emocjonalnych wśród kobiet leczonych z powodu niepłodności może być obniżenie ich jakości życia w różnych sferach.

Lakatos i wsp. [29] w badaniach prowadzonych na Węgrzech uzyskali wyniki podobne do tych przedstawionych w niniejszym artykule. Badanie przeprowadzono na grupie 225 kobiet (134 z pierwotną niepłodnością i 91 płodnych) i stwierdzono wyższy poziom depresji mierzony skalą BDI, a także wyższe wartości STAI wśród kobiet z zaburzeniami rozrodu. W naszym badaniu kobiety leczone z powodu niepłodności miały jednak wyższe wartości STAI niż w badaniach Lakatos i wsp. [29].

Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że w ciąży podczas terapii niepłodności częściej zachodziły kobiety z mniej nasilonymi lękiem i depresją. Podobne zależności zostały opisane przez Terzioglu i wsp. [30], którzy przebadali za pomocą formularzy STAI oraz BDI 217 kobiet leczonych z powodu niepłodności w Turcji. Badacze ci wykazali, że większe nasilenie lęku i depresji występowało w trakcie terapii wśród kobiet, u których nie uzyskano ciąży. W innych badaniach także dowiedziono, że zaburzeniom emocjonalnym pacjentek leczonych metodą zapłodnienia pozaustrojowego towarzyszył obniżony odsetek uzyskanych ciąż [11–13, 16, 31]. Z drugiej strony dostępne są badania, których autorzy postulowali niewielki efekt lub brak związku zaburzeń emocjonalnych z uzyskaniem ciąży podczas leczenia niepłodności [18–22].

Przeprowadzone badanie wykazało, że nasilenie objawów lękowych i depresyjnych wśród kobiet o potwierdzonej płodności, jak i starających się o ciążę, zwiększa sekrecję kortyzolu, co jest zgodne z wynikami prezentowanymi w licznych doniesieniach [m.in. 32, 33]. W surowicy kobiet leczonych z powodu niepłodności stężenie estradiolu obniżało się pod wpływem nasilenia lęku jako cechy i jako stanu oraz pod wpływem nasilenia objawów lękowych i depresyjnych. Ta zmniejszona sekrecja estradiolu może być wynikiem wywołanego stresem tłumienia uwalniania gonadotropin przysadkowych, jak również bezpośredniego wpływu glukokortykoidów i współczulnego unerwienia na aktywność gonad, co potwierdzają doniesienia naukowe [34]. Hamujące działanie stresu jest inicjowane przez CRH – pośredniczące w tłumieniu generatora impulsów GnRH i zmniejszające późniejsze przysadkowe uwalnianie gonadotropin, opisywane u szczurów [35], u owiec [6], u zwierząt z rzędu naczelnych nieлюдzkich [37], a także u ludzi [38].

W Polsce znaczenie parametrów psychologicznych w kontekście braku dzieci badały Kalus i Szymańska [39]. Uczestnicy odkładali podjęcie roli rodzicielskiej przez określony czas lub deklarowali rezygnację z roli rodzicielskiej. Wykazano statystycznie istotne związki między oceną rodziny a: satysfakcją życiową (u mężczyzn), satysfakcją małżeńską (u kobiet) i postawami wobec dzieci (u obu płci). Badanie ujawniło, że zarówno jakość relacji rodzinnych, jak i płeć odgrywają ważną rolę w kształtowaniu postaw prokreacyjnych małżonków, którzy nie przyjmują roli rodzicielskiej.

W przeprowadzonym badaniu stężenie LH w trakcie owulacji malało pod wpływem nasilenia lęku jako cechy i jako stanu oraz pod wpływem nasilenia objawów lękowych

u kobiet leczonych z powodu niepłodności, a także wraz z nasileniem lęku jako cechy oraz objawów depresyjnych u kobiet z potwierdzoną płodnością. Potwierdzają to też inne badania [40, 41], które wykazały, że poziom glukokortykoidów spowodowany narażeniem na stres może zmniejszyć uwalnianie steroidów płciowych w związku z zmniejszeniem poziomu LH w osoczu.

Na podstawie przeprowadzonego badania stwierdzono większą grubość endometrium wśród kobiet, które zaszły w ciążę, niż u tych, które nie zaszły w ciążę podczas naturalnych starań. Podobne spostrzeżenia zaprezentowali Griesinger i wsp. [42], którzy udowodnili, że grubość endometrium jest prognostycznym czynnikiem uzyskania ciąży w procedurze zapłodnienia pozaustrojowego. W ich badaniach If EMT (grubość endometrium) rzeczywiście jest niezależnym czynnikiem wpływającym na wynik, a to odkrycie oznacza, że przy wyjściowym wskaźniku urodzeń żywych wynoszącym 20% wzrost o 2 mm w EMT powinien skutkować wzrostem wskaźnika urodzeń żywych o ~1,6%. Nie potwierdziły tego badania Barros Delgado i wsp. [43] przeprowadzone wśród par starających się o ciążę metodą inseminacji domacicznej.

Nasze badanie wykazało, jak istotne jest odpowiednie stężenie progesteronu dla zajścia w ciążę w sposób naturalny. Podobne zależności wśród kobiet, które zaszły w ciążę dzięki IVF, opisano też w innych badaniach [44, 45]. Wpływ stężenia progesteronu na uzyskanie ciąży potwierdzają także badania stężenia tego hormonu w płynie pęcherzykowym, kiedy to wyższe wartości tego hormonu były czynnikiem prognostycznym uzyskania ciąży, co może odgrywać istotną rolę w regulacji potencjału rozwojowego oocytów [46].

Zaobserwowane zaburzenia sekrecji hormonów związane ze stresem, a co za tym idzie – niedostateczny rozwój endometrium w cyklu płciowym, wydają się tłumaczyć niekorzystny wpływ na szansę zajścia w ciążę w cyklu naturalnym. Jednak badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych wykazały, że przewlekły, nieprzewidywalny stres u myszy osłabia również potencjał rozwoju oocytów poprzez ostrą apoptozę i stres oksydacyjny [47–49]. W związku z tym zasadne będzie prowadzenie dalszych badań nad wpływem czynników emocjonalnych na płodność w bardziej szerokim zakresie.

Uzyskane wyniki badań własnych sugerują, że należałoby zweryfikować podejście do kobiet leczonych z powodu problemów prokreacyjnych [50]. Specjalista ginekolog zajmujący się niepłodną parą nie jest w stanie rozpoznać i leczyć zaburzenia emocjonalne, stąd też istotna jest współpraca z psychologiem i psychiatrą. Niewątpliwie zagadnienie to wymaga dalszych badań na większej grupie kobiet. Mogłyby się one przyczynić do wdrożenia szerszych programów działań z zakresu profilaktyki i terapii zaburzeń emocjonalnych u kobiet z problemami prokreacyjnymi.

Ograniczeniem badania jest duża dysproporcja liczebności między grupą kobiet, u których nie uzyskano ciąży, a grupą kobiet, u których uzyskano ciążę. Wynika to z tego, że skuteczność naturalnych starań o ciążę wynosi średnio 10%. Liczebności takie w analizie statystycznej uniemożliwiły zastosowanie testów parametrycznych i wymusiły użycie testów nieparametrycznych do porównań cech ilościowych między tymi dwiema grupami.

Wnioski

1. Nasilenie lęku i depresji może być jedną z przyczyn problemów rozrodczych człowieka.
2. Zaburzenia emocjonalne niekorzystnie wpływają na sekrecję hormonów cyklu płciowego oraz wzrost endometrium.
3. Pary z problemami prokreacyjnymi wymagają wsparcia psychologicznego w celu poprawy efektów leczenia niepłodności.

Piśmiennictwo

1. *Sytuacja demograficzna Polski. Raport 2013–2014*. ISBN 978-83-7027-591-4.
2. Hendrixson A. *Beyond bonus or bomb: Upholding the sexual and reproductive health of young people*. *Reprod. Health Matters* 2014; 22(43): 125–134.
3. Wdowiak A, Wdowiak E, Stec M, Bojar I. *Post-laparoscopy predictive factors of achieving pregnancy in patients treated for infertility*. *Wideochir. Inne Tech. Małoinwazyjne* 2016; 11(4): 253–258.
4. Sominsky L, Hodgson DM, McLaughlin EA, Smith R, Wall HM, Spencer SJ. *Linking stress and infertility: A novel role for ghrelin*. *Endocr. Rev.* 2017; 38(5): 432–467.
5. Wdowiak A, Makara-Studzińska M. *Problemy psychologiczne w niepłodności*. W: *Psychologia w położnictwie i ginekologii*. Makara-Studzińska M, Iwanowicz-Palus G red. nauk. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2009. S. 137–153.
6. Schaller MA, Griesinger G, Banz-Jansen C. *Women show a higher level of anxiety during IVF treatment than men and hold different concerns: A cohort study*. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016; 293(5): 1137–1145.
7. Quant HS, Zapantis A, Nihsen M, Bevilacqua K, Jindal S, Pal L. *Reproductive implications of psychological distress for couples undergoing IVF*. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2013; 30(11): 1451–1458.
8. Smeenk JM, Verhaak CM, Stolwijk AM, Kremer JA, Braat DD. *Reasons for dropout in an in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection pro-gram*. *Fertil. Steril.* 2004; 81(2): 262–268.
9. Smeenk JM, Verhaak CM, Eugster A, Minnen van A, Zielhuis GA, Braat DD. *The effect of anxiety and depression on the outcome of in-vitro fertilization*. *Hum. Reprod.* 2001; 16(7): 1420–1423.
10. Zigmond AS, Snaith RP. *The hospital anxiety and depression scale*. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983; 67(6): 361–370.
11. Boivin J, Schmidt L. *Infertility-related stress in men and women predicts treatment outcome 1 year later*. *Fertil. Steril.* 2005; 83(6): 1745–1752.
12. Ebbesen SM, Zachariae R, Mehlsen MY, Thomsen D, Højgaard A, Ottosen L i wsp. *Stressful life events are associated with a poor invitro fertilization (IVF) outcome: A prospective study*. *Hum. Reprod.* 2009; 24(9): 2173–2182.
13. Lynch CD, Sundaram R, Maisog JM, Sweeney AM, Buck Louis GM. *Preconception stress increases the risk of infertility: Results from a couple-based prospective cohort study – The LIFE study*. *Hum. Reprod.* 2014; 29(5): 1067–1075.

14. Buck Louis GM, Lum KJ, Sundaram R, Chen Z, Kim S, Lynch CD i wsp. *Stress reduces conception probabilities across the fertile window: Evidence in support of relaxation*. Fertil. Steril. 2011; 95(7): 2184–2189.
15. Nepomnaschy PA, Welch K, McConnell D, Strassmann BI, England BG. *Stress and female reproductive function: A study of daily variations in cortisol, gonadotrophins, and gonadal steroids in a rural Mayan population*. Am. J. Hum. Biol. 2004; 16(5): 523–532.
16. Schliep KC, Mumford SL, Vladutiu CJ, Ahrens KA, Perkins NJ, Sjaarda LA i wsp. *Perceived stress, reproductive hormones, and ovulatory function: A prospective cohort study*. Epidemiology 2015; 26(2): 177–184.
17. Boivin J, Griffiths E, Venetis CA. *Emotional distress in infertile women and failure of assisted reproductive technologies: Meta-analysis of prospective psychosocial studies*. BMJ 2011; 342: d 223.
18. Donarelli Z, Lo Coco G, Gullo S, Marino A, Volpes A, Salerno L i wsp. *Infertility-related stress, anxiety and ovarian stimulation: Can couples be reassured about the effects of psychological factors on biological responses to assisted reproductive technology?* Reprod. Biomed. Soc. Online 2016; 3: 16–23.
19. Frederiksen Y, Farver-Vestergaard I, Skovgård 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(1): e006592.
20. Hjollund NH, Bonde JP, Henriksen TB, Giwercman A, Olsen J. *Danish First Pregnancy Planner Study Team. Reproductive effects of male psychologic stress*. Epidemiology 2004; 15(1): 21–27.
21. Lintsen AM, Verhaak CM, Eijkemans MJ, Smeenk JM, Braat DD. *Anxiety and depression have no influence on the cancellation and pregnancy rates of a first IVF or ICSI treatment*. Hum. Reprod. 2009; 24(5): 1092–1098.
22. Matthiesen SM, Frederiksen Y, Ingerslev HJ, Zachariae R. *Stress, distress and outcome of assisted reproductive technology (ART): A meta-analysis*. Hum. Reprod. 2011; 26(10): 2763–2776.
23. Nouri K, Litschauer B, Huber JC, Bueckle 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.
24. Chi JH, Park IH, Sun HG, Kim JW, Lee KH. *Psychological distress and fertility quality of life(FertiQoL) in infertile Korean women: The first validation study of Korean FertiQoL*. Clin. Exp. Reprod Med. 2016; 43(3): 174–180.
25. Ramezanzadeh F, Aghssa MM, Abedinia N, Zayeri F, Khanafshar N, Shariat M. *A survey of relationship between anxiety, depression and duration of infertility*. BMC Womens Health 2004; 4(1): 9.
26. Ashkani H, Akbar A, Heydari ST. *Epidemiology of depression among infertile and fertile couples in Shiraz, southern Iran*. Indian. J. Med. Sci. 2006; 60(10): 399–406.
27. Matsubayashi H, Hosaka T, Izumi S, Suzuki T, Kondo A, Makino T. *Increased depression and anxiety in infertile Japanese women resulting from lack of husband's support and feelings of stress*. Gen. Hosp. Psychiatry 2004; 26(5): 398–404.
28. Bolsoy N, Taspinar A, Kavlak O, Sirin A. *Differences in quality of life between infertile women and men in Turkey*. J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs. 2010; 39(2): 191–198.
29. Lakatos E, Szigeti JF, Ujma PP, Sexty R, Balog P. *Anxiety and depression among infertile women: A cross-sectional survey from Hungary*. BMC Womens Health 2017; 17(1): 48.
30. Terzioglu F, Turk R, Yucel C, Dilbaz S, Cinar O, Karahalil B. *The effect of anxiety and depression scores of couples who underwent assisted reproductive techniques on the pregnancy outcomes*. Afr. Health Sci. 2016; 16(2): 441–450.

31. Gourounti K, Anagnostopoulos F, Vaslamatzis G. *The relation of psychological stress to pregnancy outcome among women undergoing in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection*. Women Health 2011; 51(4): 321–339.
32. Spencer SJ, Tilbrook A. *The glucocorticoid contribution to obesity*. Stress 2011; 14(3): 233–246.
33. Spencer SJ, Priftis KN. *Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis*. Neuroimmunomodulation. 2009; 16(5): 265–271.
34. Zimmermann CA, Arloth J, Santarelli S, Löschner A, Weber P, Schmidt MV i wsp. *Stress dynamically regulates co-expression networks of glucocorticoid receptor-dependent MDD and SCZ risk genes*. Transl. Psychiatry 2019; 9(1): 41.
35. Rivier C, Rivest S. *Effect of stress on the activity of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis: Peripheral and central mechanisms*. Biol. Reprod. 1991; 45(4): 523–532.
36. Tilbrook AJ, Turner AI, Clarke IJ. *Effects of stress on reproduction in non-rodent mammals: The role of glucocorticoids and sex differences*. Rev. Reprod. 2000; 5(2): 105–113.
37. Williams CL, Nishihara M, Thalabard JC, Grosser PM, Hotchkiss J, Knobil E. *Corticotropin-releasing factor and gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity in the rhesus monkey. Electrophysiological studies*. Neuroendocrinology 1990; 52(2): 133–137.
38. Barbarino A, De Marinis L, Folli G, Tofani A, Della Casa S, D'Amico C i wsp. *Corticotropin-releasing hormone inhibition of gonadotropin secretion during the menstrual cycle*. Metabolism 1989; 38(6): 504–506.
39. Kalus A, Szymańska J. *Psychologiczne korelaty oceny rodziny u małżonków niepodjęających rolę rodzicielskich w okresie wczesnej dorosłości*. Czasopismo Psychologiczne. Psychological Journal 2018; 24(3): 563–572.
40. Yap BK, Kazlauskas R, Elghazi K, Johnston GA, Weatherby RP. *Profiling of urinary testosterone and luteinizing hormone in exercise-stressed male athletes, using gas chromatography-mass spectrometry and enzyme immunoassay techniques*. J. Chromatogr. B Biomed. Appl. 1996; 687(1): 117–125.
41. Cumming DC, Quigley ME, Yen SS. *Acute suppression of circulating testosterone levels by cortisol in men*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1983; 57(3): 671–673.
42. Griesinger G, Trevisan S, Cometti B. *Endometrial thickness on the day of embryo transfer is a poor predictor of IVF treatment outcome*. Hum. Reprod. Open 2018; 2018(1): hox031.
43. Barros Delgadillo JC, Rojas Ruiz JC, Molina Munguía AC, Villalobos Acosta S, Sánchez Solís V, Barroso Villa G i wsp. *Prognostic factors of pregnancy in intrauterine insemination*. Ginecol. Obstet. Mex. 2006; 74(12): 611–625.
44. Carmona F, Balasch J, Creus M, Fábregues F, Casamitjana R, Cívico S i wsp. *Early hormonal markers of pregnancy outcome after in vitro fertilization and embryo transfer*. J. Assist. Reprod. Genet. 2003; 20(12): 521–526.
45. Kim JH, Shin MS, Yi G, Jee BC, Lee JR, Suh CS i wsp. *Serum biomarkers for predicting pregnancy outcome in women undergoing IVF: Human chorionic gonadotropin, progesterone, and inhibin A level at 11 days post-ET*. Clin. Exp. Reprod. Med. 2012; 39(1): 28–32.
46. O'Brien Y, Wingfield M, O'Shea LC. *Anti-Müllerian hormone and progesterone levels in human follicular fluid are predictors of embryonic development*. Reprod. Biol. Endocrinol. 2019; 17(1): 47.
47. Gao Y, Chen F, Kong QQ, Ning SF, Yuan HJ, Lian HY i wsp. *Stresses on female mice impair oocyte developmental potential: Effects of stress severity and duration on oocytes at the growing follicle stage*. Reprod. Sci. 2016; 23(9): 1148–1157.

48. Wu LM, Hu MH, Tong XH, Han H, Shen N, Jin RT i wsp. *Chronic unpredictable stress decreases expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in mouse ovaries: Relationship to oocytes developmental potential.* PLoS One 2012; 7(12): e52331.
49. Wu LM, Liu YS, Tong XH, Shen N, Jin RT, Han H i wsp. *Inhibition of follicular development induced by chronic unpredictable stress is associated with growth and differentiation factor 9 and gonadotropin in mice.* Biol. Reprod. 2012; 86(4): 121.
50. Zaręba K, La Rosa VL, Ciebiera M, Makara-Studzińska M, Gierus J, Jakiel G. *Psychosocial profile and reproductive decisions of women undergoing pregnancy termination for medical reasons-a cross-sectional study.* Int. J. Environ. Res. Public Health 2019; 16(18): 3413.

Adres: Katarzyna Cyranka
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Katedra Psychiatrii UJ CM
Katedra Chorób Metabolicznych UJ CM
31-501 Kraków, ul. Kopernika 21A
e-mail: katarzyna.cyranka@gmail.com

Otrzymano: 2.05.2020
Zrecenzowano: 6.07.2020
Otrzymano po poprawie: 29.07.2020
Przyjęto do druku: 30.07.2020