

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE “CAROL DAVILA” BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

**MANAGEMENTUL PACIENTELOR
CU RĂSPUNS OVARIAN SCĂZUT LA
STIMULAREA OVARIANĂ CONTROLATĂ**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. BRĂȚILĂ ELVIRA

Student-doctorand:

DR. CARTAS (CĂS. BORDEA) ELENA-ALINA

2021

Cuvânt înainte

Finalizarea tezei de doctorat reprezintă pentru mine încă o poartă deschisă către domeniul reproducerii umane asistate. Acest domeniu mă fascinează și mă face să practic meseria pe care mi-am ales-o cu responsabilitate și cu mult drag. Determinarea de a mă perfecționa permanent în acest domeniu va fi și mai mare odată cu finalizarea cercetării doctorale.

Pentru faptul că mi-am găsit pasiunea în munca de zi de zi vreau să mulțumesc în primul rând Divinității care mi-a scos în cale oamenii potriviți să mă învețe și să mă îndrume: doamna Profesor Elvira Brătilă și doamna Dr. Andreea Velișcu. Le mulțumesc lor în mod special pentru că mi-au oferit un model de conduită medicală, o motivație puternică și o mână întinsă cu încredere atunci când am avut nevoie.

Mulțumesc colectivului „SCOG Prof Dr. Panait Sârbu” pentru tot ce am învățat și pentru că grație lor “am pășit cu dreptul” în cariera de medic.

Doresc să-mi exprim gratitudinea față de membrii comisiei de evaluare a lucrării științifice pentru tot suportul oferit și colegilor de la școala doctorală alături de care am parcurs acest drum al cercetării și cunoașterii.

Mulțumesc soțului meu și copilului meu pentru sprijinul necondiționat și pentru că mi-au înțeles absența. Mulțumesc matusii mele pentru că m-a inspirat să devin medic.

Mulțumesc părinților și fratelui meu pentru tot suportul și susținerea de-a lungul vieții.

Cuprins

LISTA CU LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE.....	3
INTRODUCERE	13
1.2. MOTIVAȚIA ALEGERII TEMEI DE CERCETARE	13
1.3. IMPORTANȚA, NOUȚATEA ȘI ACTUALITATEA TEMEI	14
1.4. ÎNCADRAREA TEMEI ÎN PREOCUPĂRILE INTERNAȚIONALE, NAȚIONALE, ZONALE, ALE COLECTIVULUI DE CERCETARE	15
1.5. FORMULAREA IPOTEZEI DE CERCETARE	16
1.6. LIMITELE CERCETĂRILOR EFECTUATE	18
1.7. PERSPECTIVELE DE CONTINUARE A CERCETĂRILOR	18
1. FACTORII DETERMINANȚI AI RATEI DE SARCINĂ.....	20
1.1 SISTEMUL REPRODUCTIV FEMININ – ENDOCRINOLOGIE ȘI FIZIOLOGIE.....	21
1.2 ÎNFLUENȚA VÂRSTEI ASUPRA RATEI DE SARCINĂ.....	28
1.3 ÎNFLUENȚA REZERVEI OVARIENE ASUPRA RATEI DE SARCINĂ	29
1.4 CAUZE ALE REZERVEI OVARIENE SCĂZUTE.....	33
1.5 IMPACTUL PSIHOLAGIC AL INFERTILITĂȚII ȘI AL TRATAMENTELOR PENTRU INFERTILITATE....	34
2. STIMULAREA OVARIANĂ LA PACIENTELE CU RĂSPUNS OVARIAN SCĂZUT	36
2.1 DEFINIȚIA, INCIDENȚA ȘI CLASIFICAREA PACIENTELOR CU RĂSPUNS OVARIAN SCĂZUT	36
2.2 PROTOCOALE CLASICE DE STIMULARE OVARIANĂ	39
2.2 PROTOCOALE ATIPICE DE STIMULARE OVARIANĂ.....	43
2.3 ÎNFLUENȚA PROTOCOLULUI DE STIMULARE ASUPRA RATEI DE SARCINĂ.....	45
3. ADJUVANȚI AI STIMULĂRII OVARIENE LA PACIENTELE CU RĂSPUNS OVARIAN SCĂZUT	52
3.1 DECLANȘAREA DUALĂ A OVULAȚIEI.....	52
3.2 PRIMING-UL CU ESTROGENI, PROGESTERON, COC	52
3.3 COENZIMA Q10	54
3.4 TESTOSTERONUL	54
3.5 HORMONUL DE CREȘTERE.....	55
3.6 ASPIRINA.....	56
3.7 PRP OVARIAN	56
3.8 ACTIVAREA IN VITRO	57
3.9 TRANSPLANTUL DE CELULE STEM AUTOLOGE	58
3.10 TRANSPLANTUL DE ȚESUT OVARIAN CRIOPREZERVAT	58
4. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE.....	60
5. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII	62
6. COMPARAȚIE ÎNTRE TIPURILE DE PROTOCOALE DE STIMULARE OVARIANĂ LA PACIENTELE CU RĂSPUNS OVARIAN SCĂZUT	64
6.1 INTRODUCERE	64
6.2 PACIENȚI ȘI METODĂ.....	65
6.3 REZULTATE	67
6.4 DISCUȚII.....	103
6.5 CONCLUZII.....	105
7. COMPARAȚIE ÎNTRE TIPURILE DE GONADOTROPINE FOLOSITE ÎN CADRUL PROTOCOLULUI SCURT CU ANTAGONIST LA PACIENTELE CU RĂSPUNS OVARIAN SCĂZUT	107
7.1 INTRODUCERE	107
7.2 PACIENȚI ȘI METODĂ.....	108

7.3 REZULTATE	110
7.4 DISCUȚII	121
7.5 CONCLUZII.....	123
8. INFLUENȚA PATOLOGIEI ASOCIATE ASUPRA RATEI DE SARCINĂ LA PACIENTELE CU RĂSPUNS OVARIAN SCĂZUT.....	124
8.1 INTRODUCERE	124
8.2 PACIENȚI ȘI METODĂ.....	124
8.3 REZULTATE	126
8.4 DISCUȚII	141
8.5 CONCLUZII.....	142
9. CONCLUZII FINALE ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE.....	143
BIBLIOGRAFIE	150
ANEXE	174

INTRODUCERE

Dorința de a avea copii este extrem de mare în oricare parte a lumii. Dorința maternității și a paternității nu este doar individuală ci și socială. Infertilitatea este o boală care provoacă multă suferință și stres. [1, 2]

În ultimii ani există o tendință generală de a amâna concepția unui copil. Între anii 1990-2002 numărul de nașteri la femeile cu vârsta cuprinsă între 40 și 44 de ani aproape s-a dublat. Motivele sunt multiple: de ordin financiar, întârzierea întemeierii unei familii, dorința de carieră în defavoarea maternității, modelele sociale, etc. [3]

Numai în UE, infertilitatea afectează aproximativ 25 de milioane de cetățeni. Există o prevalență ridicată a infertilității în întreaga lume: 25 de milioane de cetățeni europeni și 1 din 6 cupluri din întreaga lume. [4]

ROS reprezintă manifestarea RO scăzute și îmbătrânirea ovariană prematură. [5]

Fecunditatea scade în mod natural odată cu vârsta atât în ciclurile naturale cât și în ciclurile cu stimulare ovariană. Declinul fertilității începe în jurul vârstei de 30 de ani și panta devine din ce în ce mai abruptă după 35 de ani. Vârsta este principalul factor determinant al succesului în RUA. [6-9] Alt factor important care influențează fertilitatea este rezerva ovariană. Rezerva ovariană este definită ca “numărul de ovocite rămase în ovar” (cantitativ). Calitatea ovocitară reflectă ”potențialul pe care îl are un ovocit fertilizat de a da o sarcină” și este invers proporțională cu vârsta femeii. [10, 11]

În medicina reproductivă s-a făcut un progres minim în ceea ce privește managementul clinic al pacientelor cu răspuns ovarian scăzut în urma stimulării exogene cu gonadotropine. Nu există recomandări clinice clare pentru managementul acestor cazuri. Lucrarea de față își propune să răspundă la întrebarea: „Care este abordarea optimă personalizată pentru fiecare tipologie de pacientă cu răspuns ovarian scăzut în urma stimulării ovariene controlate în vederea obținerii unei sarcini la termen?”.

Prima descriere a unei paciente cu ROS în urma stimulării ovariene exogene cu gonadotropine a fost făcută în anul 1983 de către Garcia et. al. Nivelurile serice de estradiol erau la momentul respectiv indicatorii folosiți pentru identificarea pacientelor cu răspuns ovarian normal sau scăzut, iar ultrasonografia era folosită pentru a confirma creșterea foliculară. [12]

Până în anul 2011, anul publicării criteriilor Bologna [13], nu exista o definiție clară și nici criterii de diagnostic al pacientelor cu ROS. Femeile care aveau un răspuns nesatisfăcător în urma stimulării ovariene controlate (COS) erau denumite paciente cu răspuns „scăzut” sau cu răspuns „slab”, indiferent de cauză. [14, 15]

Până la momentul întrunirii de la Bologna, nu a existat o analiză a impactului numărului de ovocite asupra ratei de sarcini. [16]

Criteriile minime pentru definirea pacientelor cu ROS, conform criteriilor Bologna sunt cel puțin două din trei:

- Vârsta maternă ≥ 40 ani sau orice alt factor de risc pentru ROS
- Un ROS anterior (≤ 3 ovocite cu un protocol de stimulare convențional)
- Un test de evaluare a rezervei ovariene anormal (numărătoarea de foliculi antrali ecografică (AFC) 5–7 foliculi sau AMH (Hormonul antimulerrian) 0.5 –1.1 ng/ml) [13]

Papathanasiou A. et al concluzionează în anul 2016, într-un review al literaturii de specialitate referitor la pacientele cu ROS faptul că majoritatea publicațiilor pe această temă suferă de erori de metodologie, având definiții diferite pentru ROS precum și conduite medicale diferite, rezultatele fiind și ele discrepante. [16]

În anul 2016, grupul de lucru POSEIDON (**P**atient **O**riented **S**trategies **E**ncompassing **I**ndividualize**D** **O**ocyte **N**umber) au evidențiat faptul că criteriile existente pentru a defini POR cuprind o populație heterogenă și nu oferă recomandări în ceea ce privește conduita clinică. Aceștia au propus o nouă grupare a pacientelor cu rezervă ovariană scăzută sau cu un răspuns suboptimal în urma stimulării exogene cu gonadotropine. În funcție de parametri cantitativi și calitativi au fost create 4 subgrupuri.

Grupul Poseidon 1 – paciente tinere < 35 ani cu rezervă ovariană bună (AFC ≥ 5 , AMH $\geq 1,2$ ng/ml) și cu ROS sau răspuns ovarian suboptimal, neașteptat

Subgrup 1a: < 4 ovocite după stimulare ovariană standard

Subgrup 1b: 4-9 ovocite după stimulare ovariană standard

Grupul Poseidon 2 – paciente în vârstă ≥ 35 ani cu rezervă ovariană bună (AFC ≥ 5 , AMH $\geq 1,2$ ng/ml) și cu ROS sau răspuns ovarian suboptimal, neașteptat

Subgrup 2a: < 4 ovocite după stimulare ovariană standard

Subgrup 2b: 4-9 ovocite după stimulare ovariană standard

Grupul Poseidon 3 – paciente tinere (35 ani) cu rezervă ovariană scăzută – parametri înainte de stimulare (AFC < 5, AMH <1.2 ng/ml)

Grupul Poseidon 4 - paciente în vârstă (≥ 35 ani) cu rezervă ovariană scăzută – parametri înainte de stimulare (AFC < 5, AMH <1.2 ng/ml) [17, 18]

Incidența ROS variază în literatura de specialitate între 9-24%. [19, 20] Prevalența ROS variază în literatura de specialitate între 5,6% și 35,1%. [21-24] O estimare din 2015 a proporției de paciente cu ROS tratate în clinicile de fertilizare in vitro ar fi de 10-24%. [25] Este bine cunoscut faptul că prevalența ROS crește cu vârsta, iar la femeile peste 40 de ani este peste 50%. [26]

Stratificarea pacientelor cu ROS urmărește personalizarea protocoalelor de tratament prin folosirea diferitelor tipuri de analogi GnRH, detectarea polimorfismului gonadotropinelor și a receptorilor săi, identificarea dozei de FSH pentru începerea stimulării (dozele de start), personalizarea dozelor de gonadotropine în vederea unui rezultat maximal. Elementul de măsură al succesului introdus este extragerea unui număr suficient de ovocite pentru fiecare pacientă pentru a obține un embrion euploid. [17]

Vârsta maternă este cauza principală a aneuploidiilor embrionare. Altfel spus, rata de succes pentru a obține un blastocist euploid, capabil să dea o sarcină, dar și rata de implantare scad semnificativ peste vârsta de 40 ani. [27-30]

Conceptul de rezervă ovariană descrie înzestrarea naturală a femeii și este asociată îndeaproape cu vârsta. [31] Așa cum a fost descris anterior, declinul fertilității femeilor (scăderea rezervei ovariene) odată cu înaintarea în vârstă este bine cunoscut. [11]

Măsurarea rezervei ovariene presupune teste biochimice și teste imagistice (ultrasonografia transvaginală a ovarelor). Acești markeri pot estima numărul de ovocite pe care îl putem extrage în urma stimulării ovariene controlate și a puncției ovariene în vederea FIV. Atunci când sunt evaluați independent de vârstă nu sunt la fel de eficienți în a prezice potențialul reproductiv. [32-35]

Pe lângă vârstă, care este cel mai important factor determinant al rezervei ovariene și al ratei de sarcini, sunt numeroși alți factori care pot determina o rezervă ovariană scăzută: Insuficiența

ovariană prematură, Cauze genetice și cromozomiale, Cauze epigenetice, Boli autoimune, Cauzele iatrogene, Fumat, Galactozemia. [36-46]

Impactul psihologic al infertilității asupra șansei de a obține o sarcină este tema multor studii și cercetări medicale. Se pare că gradul de stres din timpul procedurilor de RUA ar fi proporțional cu rata de sarcini. [47, 48] Alte studii contrazic însă această teorie. [49, 50]

În ceea ce privește întreruperea tratamentului în vederea FIV, aproape 30% dintre paciente renunță înainte de a obține o sarcină. [51-53]

Principalele cauze de renunțare la tratament sunt: impactul psihoemoțional și prognosticul scăzut de a obține o sarcină. [52, 54]

Ratele de sarcini clinice și rata de nașteri vii sunt scăzute la pacientele poor responder comparativ cu paciente cu vârste similare și răspuns ovarian normal la stimularea ovariană controlată. [55-57]

Așadar, alegerea unui protocol de stimulare potrivit pentru aceste paciete este dificil și depinde nu doar de dovezile științifice ci și de experiența clinică. În ultimii ani se vorbește tot mai mult despre personalizarea protocolului de stimulare pentru fiecare pacientă. [58]

Stimularea în ambele faze ale ciclului menstrual a devenit o nouă abordare în gestionarea pacientei cu răspuns scăzut. Studiile anterioare au arătat că această abordare ar putea fi o bună oportunitate pentru pacientele cu răspuns scăzut, deoarece are ca rezultat mai multe ovocite și embrioni. [59]

De multe ori stimularea suboptimă sau rezultatele de laborator servesc ca argument pentru schimbarea protocolului de stimulare cu atât mai mult cu cât de multe ori pacienții solicită acest lucru. Se pare totuși că, acest lucru nu este neapărat benefic pentru paciente pentru că repetarea aceluiași protocol convențional de stimulare ovariană, comparativ cu un protocol diferit, poate duce la rezultate ușor îmbunătățite de laborator. De aceea medicii trebuie să fie prudenți în efectuarea modificărilor protocolului în scopul îmbunătățirii rezultatelor de laborator. [60, 61]

Autorii unui studiu din 2021 nu recomandă folosirea a mai mult de 4 cicluri de stimulare ovariană la pacientele poor responder. După 4 COS la pacientele cu ROS rata de sarcini clinice nu mai crește. [62]

Printre întrebările pe care pacientele le adresează frecvent specialistului în infertilitate atunci când află că au o rezervă ovariană scăzută sau un răspuns ovarian suboptimal la COS se numără: “Cum putem îmbunătăți rezerva ovariană? Cum putem îmbunătăți răspunsul la tratament? Există vreun tratament medicamentos sau chirurgical?”

Răspunsul la această întrebare au încercat să îl găsească mai mulți specialiști în domeniu prin studii ample folosind diverși “adjuvanți” în stimularea ovariană: declanșarea duală a ovulației, priming-ul cu estrogeni, progesteron și COC, suplimentarea cu DHEA, hormoni de creștere, Coenzima Q10, testosteron, aspirină. Rezultatele sunt totuși nesatisfăcătoare pentru majoritatea. [63-69]

Așadar, s-au încercat tehnici invazive având același obiectiv, maximizarea succesului: PRP ovarian, activarea in vitro a țesutului ovarian, transplantul de celule stem autologe, transplantul de țesut ovarian crioprezervat. Rezultatele sunt promițătoare, însă este nevoie de studii ample pentru a le dovedi eficiența. [70-72]

CONTRIBUȚII PERSONALE

MOTIVAȚIA ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRII

Așa cum am evidențiat în partea generală a lucrării, infertilitatea este o problemă cu impact asupra vieții personale, asupra familiei, dar și asupra societății. [1, 2]

În domeniul RUA pacientele cu ROS la COS reprezintă o proporție importantă de paciente. Mai multe mecanisme sunt propuse să explice declinul în calitatea și cantitatea ovocitelor, din păcate însă mecanismul exact este încă necunoscut. Mai mult decât atât, specialiștii în domeniul RUA încearcă să depășească în permanență limitele terapeutice și fiziologice cu scopul de a crește rata de sarcini la pacientele cu ROS. [74]

Managementul pacientelor cu ROS este dificil. În prezent nu există niciun tratament standard pentru acești pacienți. Luând în considerare importanța problemei, este relevantă identificarea unei ținte diagnostice și terapeutice. În literatura de specialitate există numeroase studii cu abordări terapeutice variate însă nu există niciun protocol standard pentru aceste paciente.

Obiectivul acestei lucrări este să răspundă la întrebarea “Care este abordarea optimă personalizată pentru fiecare tipologie de pacientă cu ROS în urma stimulării ovariene controlate în vederea obținerii unei sarcini la termen?”.

În literatura de specialitate se vorbește în ultimii ani despre conceptul de individualizare al tratamentului. Ce presupune individualizarea tratamentului la pacientele cu ROS? Răspunsul la această întrebare ar putea fi cheia pentru o rată mai mare de sarcini. Care sunt protocoalele de stimulare și care sunt gonadotropinele cele mai eficiente atunci când grupăm pacientele cu ROS conform Poseidon? De asemenea, trebuie să știm răspunde pacientei la întrebarea firescă: “Eu ce șanse am să obțin o sarcină?”

Rezultatele protocoalelor de stimulare la pacientele cu ROS în ceea ce privește rata de implantare sunt controversate – rata de implantare la pacientele cu ROS în urma folosirii protocolului scurt cu antagonist ar putea fi mai mare decât în urma folosirii protocolului lung cu agonist. [74-76]

Teza de doctorat are ca scop identificarea răspunsurilor unor întrebări cu care ne confruntăm zi de zi în practica curentă: evaluarea managementului pacientelor cu răspuns ovarian scăzut și identificarea factorilor care ar putea schimba rata de sarcină la aceste paciente.

Obiectivele studiului cuprinse în teza de doctorat sunt:

1. Analiza caracteristicilor clinice și paraclinice a pacientelor cu ROS cu gruparea lor conform clasificării POSEIDON și comparația între tipurile de protocoale de stimulare. Atunci când ne referim la pacientele cu ROS ne dorim să știm “rețeta ideală” pentru a maximiza succesul (obținerea unei nașteri vii). Cu toate acestea, “rețeta ideală” nu există. Primul lucru pe care îl alegem atunci când avem în cabinet o pacientă cu ROS (clasificată și încadrată conform Poseidon) este protocolul de stimulare. Dacă cercetăm în amănunt publicațiile medicale existente aflăm informații contradictorii și nu găsim recomandări ferme.
2. Comparația între tipurile de gonadotropine folosite în cadrul protocolului scurt cu antagonist la pacientele cu ROS. Atunci când avem în cabinetul medical, în fața noastră, o pacientă cu răspuns ovarian scăzut, după alegerea protocolului de stimulare, trebuie să decidem ce tip de gonadotropine vom folosi.
3. Influența patologiei asociate asupra ratei de sarcină la pacientele cu ROS. După ce am ales un protocol de stimulare și un anumit tip de gonadotropine pentru pacienta clasificată ca ROS din fața noastră, va trebui să-i răspundem acesteia la întrebarea firească următoare: “Eu ce șanse am să obțin o sarcină dacă am și ... altă patologie asociată?”

MATERIAL ȘI METODE

În cadrul cercetării doctorale am efectuat trei studii retrospective, observaționale. Obiectivele, criteriile de includere și excludere, metodologia cercetării studiului doctoral, numărul de paciente, numărul de cicluri de stimulare incluse în fiecare studiu și analiza statistică au fost sintetizate după cum urmează:

1. Obiective:

- Analiza caracteristicilor clinice și paraclinice a pacientelor cu ROS cu gruparea lor conform clasificării Poseidon și comparația între tipurile de protocoale de stimulare (SP, LP, LUT, CN, MS) la pacientele cu ROS în termeni de număr de ovocite mature, număr de embrioni și rată de sarcină
- Comparația între tipurile de gonadotropine folosite în cadrul protocolului scurt cu antagonist la pacientele cu răspuns ovarian scăzut în termeni de număr de ovocite mature, număr de embrioni și rată de sarcină
- Evaluarea modului în care patologia asociată influențează rata de sarcină la pacientele cu ROS

2. Criteriile de includerea a pacientelor pentru studiile de cercetare doctorală au fost:

- Paciente care au efectuat minim o procedură și maxim 4 proceduri de FIV/ICSI în cadrul Departamentului de Reproducere Umană Asistată a Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie “Prof. Dr. Panait Sârbu” București, în perioada 01.01.2018-31.12.2019
- Răspuns ovarian scăzut sau suboptimal la stimularea ovariană controlată definit drept un număr de ≤ 9 ovocite colectate
- $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$

3. Criteriile de excludere a pacientelor din studiile de cercetare doctorală au fost:

- Date incomplete
- Paciente alcoolice precum și dependente de droguri

- Paciente cu patologii cardiovasculare, pulmonare, hepatice sau renale asociate
- Paciente ce prezintă contraindicații pentru sarcină
- Paciente supraponderale sau obeze ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$)
- Paciente care au efectuat mai mult de 4 proceduri de FIV/ICSI în cadrul Departamentului de Reproducere Umană Asistată a Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie “Prof. Dr. Panait Sârbu” București, în perioada 01.01.2018-31.12.2019

4. Metodologia de cercetare a studiilor:

Cercetarea doctorală s-a desfășurat pe o perioadă de 2 ani, între 01.01.2018-31.12.2019. Studiile care fac subiectul tezei doctorale s-au desfășurat în cadrul Departamentului de Reproducere Umană Asistată a Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie “Prof. Dr. Panait Sârbu” București. Cercetarea doctorală a fost aprobată de către consiliul director și de către comisia de etică a spitalului. Datele pacienților au fost obținute din dosarele pacienților care cuprind: anamneza, rezultatele examenelor serologice și imagistice, raportul intervențiilor chirurgicale efectuate, fișele cu protocoalele de stimulare ovariană, răspunsul la stimularea ovariană și fișele de embriotransfer, precum și rezultatele obținute în urma embriotransferului.

5. Număr paciente incluse în studiu: 328

6. Număr de cicluri de stimulare: 438

7. Analiza statistică: a fost efectuată folosind IBM SPSS Statistics 25 și Microsoft Office Excel/Word 2013. Variabilele cantitative au fost testate pentru distribuție folosind testul Shapiro-Wilk și au fost exprimate sub formă de medii cu deviații standard sau mediane cu intervale interpercentile. Variabilele cantitative independente cu distribuție non-parametrică au fost testate folosind testul Mann-Whitney U/Kruskal-Wallis H, urmând ca orice corelație dintre acestea să fie verificată folosind coeficientul de corelație Spearman’s rho.

Variabilele calitative au fost exprimate sub formă absolută sau ca procent, urmând a fi testate folosind testul Fisher’s Exact Test / Pearson Chi-Square Test. Testele Z cu corecție Bonferroni au fost efectuate pentru a detalia rezultatele obținute în urma obținerii tabelor de contingență. Testele Dunn-Bonferroni au fost efectuate pentru a detalia rezultatele obținute în urma testării variabilelor cantitative independente.

REZULTATE

Studiul I: Comparație între tipurile de protocoale de stimulare ovariană la pacientele cu răspuns ovarian scăzut

Tabelul I. evidențiază principalele caracteristici ale lotului studiat. Studiul s-a efectuat pe 332 de paciente, numărul total de cazuri investigate fiind de 438. Astfel, la pacientele cu răspuns ovarian scăzut, rata cumulată de sarcini este de 34.5% (mai frecvent prin ET fresh (64.2%)), rata de sarcini biochimice este de 33.6%, iar rata de sarcini clinice este de 26.9% din cazuri. Rata de nașteri vii este de 18.5%.

Tabel I. Descrierea caracteristicilor lotului studiat

Parametru (Medie ± SD, Mediană – IQR, Min-Max / Nr. , %)	Valoare
Vârsta (N=332)	37.14 ± 4.427, 38 (34-40), 24-47
AMH (N=332)	1.65 ± 2.66, 1.18 (0.55-1.94), 0.04-37.97
Grupuri Poseidon (N=332)	10 (3%) 1A, 43 (13%) 1B, 25 (7.5%) 2A, 86 (25.9%) 2B, 36 (10.8%) 3, 132 (39.8%) 4
Patologie feminină (N=332)	
Dismenoree	156 (47%) Absentă , 176 (53%) Prezentă
Patologie tubară	211 (63.6%) Absentă , 121 (36.4%) Prezentă
ECITB/Salpingectomie	252 (75.9%) Absentă, 80 (24.1%) Prezentă
Intervenție chirurgicală pe ovar	291 (87.7%) Absentă, 41 (12.3%) Prezentă
Endometrioză	287 (86.4%) Absentă, 45 (13.6%) Prezentă
Tiroidită autoimună	316 (95.2%) Absentă, 16 (4.8%) Prezentă
Trombofilie	304 (91.6%) Absentă, 28 (8.4%) Prezentă
Fibrom uterin	315 (94.9%) Absent, 17 (5.1%) Prezent
Fibrom submucos, polip, sinechie	270 (81.3%) Absent, 62 (18.7%) Prezent

Patologie masculină (N=438)	229 (52.3%) Absentă, 209 (47.7%) Prezentă
Protocol de stimulare utilizat (N=438)	
SP	300 (68.5%)
LP	49 (11.2%)
LUT	11 (2.5%)
MS	41 (9.4%)
CN	37 (8.4%)
Tratament medicamentos (N=438)	
Gonal	256 (58.4%) Absent, 182 (41.6%) Prezent
Menopur	81 (18.5%) Absent, 357 (81.5%) Prezent
Puregon	363 (82.9%) Absent, 75 (17.1%) Prezent
Elonva	384 (87.7%) Absent, 54 (12.3%) Prezent
Rekovel	406 (92.7%) Absent, 32 (7.3%) Prezent
Letrozole	399 (91.1%) Absent, 39 (8.9%) Prezent
Clostimbegyt	421 (96.1%) Absent, 17 (3.9%) Prezent
Pergoveris	434 (99.1%) Absent, 4 (0.9%) Prezent
Cetrotide	159 (36.3%) Absent, 279 (63.7%) Prezent
Orgalutran	391 (89.3%) Absent, 47 (10.7%) Prezent
Diphereline/Gonapeptyl	388 (88.6%) Absent, 50 (11.4%) Prezent
Ovitrelle	39 (8.9%) Absent, 399 (91.1%) Prezent
Diphe/Gonapeptyl	328 (74.9%) Absent, 110 (25.1%) Prezent
Pregnyl	415 (94.7%) Absent, 23 (5.3%) Prezent
Parametri de stimulare (N=438)	
Nr. ovocite colectate	3.89 ± 2.751, 4 (1-6), 0-9
Nr. ovocite mature	3.03 ± 2.327, 3 (1-5), 0-9
Nr. embrioni	2.38 ± 2.02, 2 (1-4), 0-9
Nr. embrioni transferați fresh	0.92 ± 0.881, 1(0-2), 0-3
Embriotransfer decongelat – prim	52 (40.6%) HRT, 50 (39.1%) NC, 22 (17.2%) MNC, 4 (3.1%) HRT+Diphe

<i>Embriotransfer decongelat – secund</i>	15 (39.5%) HRT, 17 (44.7%) NC, 5 (13.2%) MNC, 1 (2.6%) HRT+Diphe
<i>Embriotransfer decongelat – terț</i>	6 (40%) HRT, 6 (40%) NC, 2 (13.3%) MNC, 1 (6.7%) TSH
<i>Sarcină (fresh/prin decongelare)</i>	287 (65.5%) Absentă, 151 (34.5%) Prezentă
<i>Tip de sarcină</i>	97 (64.2%) Fresh, 54 (35.8%) Prin decongelare
<i>Sarcină biochimică</i>	291 (66.4%) Absentă, 147 (33.6%) Prezentă
<i>Sarcină clinică</i>	320 (73.1%) Absentă, 118 (26.9%) Prezentă
<i>Naștere</i>	357 (81.5%) Absentă, 81 (18.5%) Prezentă

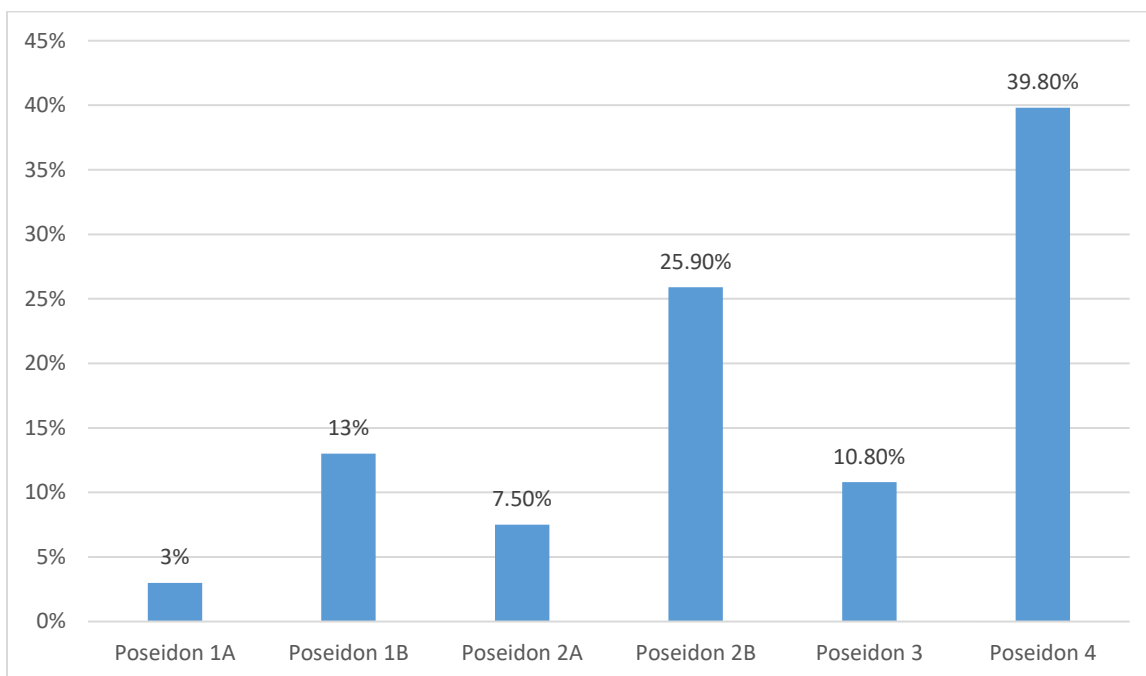


Figura 1. Distribuția pacienților în funcție de clasificarea Poseidon

Datele din **Figura 1.** reprezintă distribuția pacienților în funcție de clasificarea Poseidon. Majoritatea pacienților au fost încadrate în grupul Poseidon 4 (39.8%) sau Poseidon 2 (33.4%).

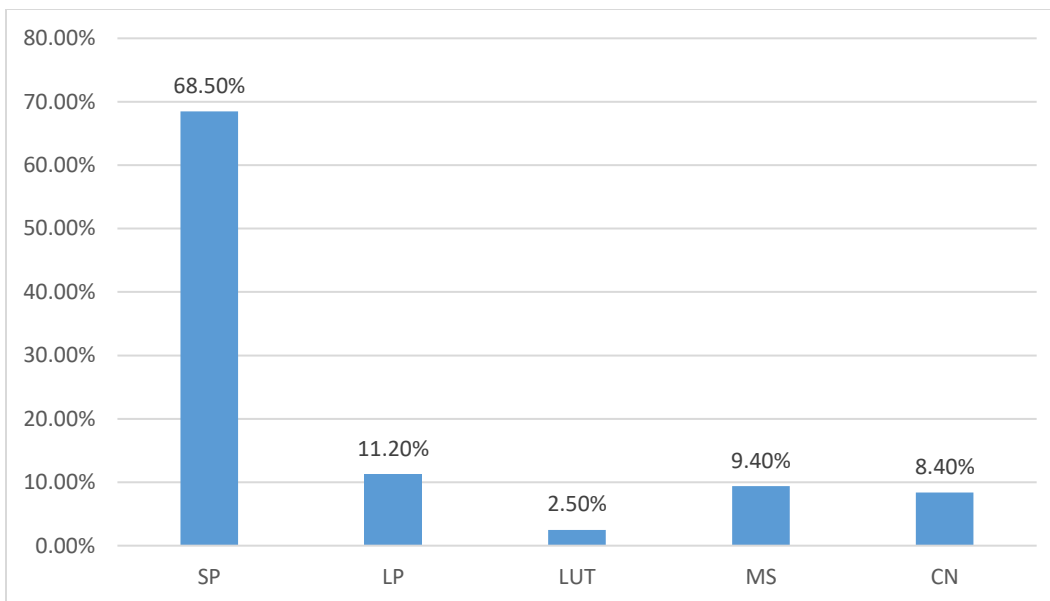


Figura 2. Distribuția cazurilor raportată la protocolul de stimulare utilizat

Datele din **Figura 2.** reprezintă distribuția cazurilor raportată la protocolul de stimulare utilizat. Cel mai utilizat protocol a fost SP (short protocol) (68.5%) urmat de LP (long protocol) (11.2%).

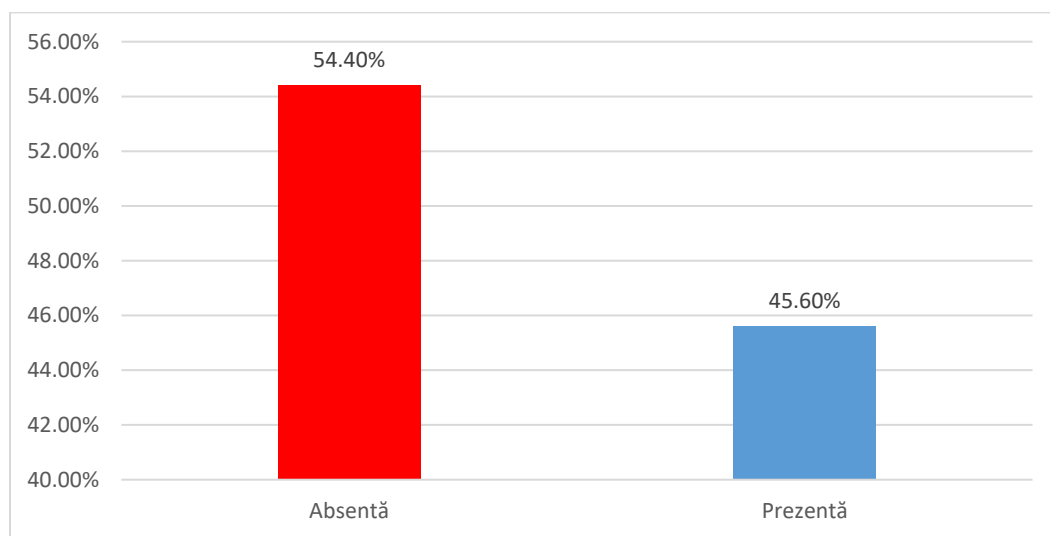


Figura 3. Distribuția cazurilor raportată la prezența sarcinii la pacientele la care s-a făcut ET (rata cumulată de sarcini)

Datele din **Figura 3** reprezintă distribuția cazurilor raportată la prezența sau absența sarcinii (în urma ET fresh și dec). În 45.6% din cazuri s-a obținut sarcină.

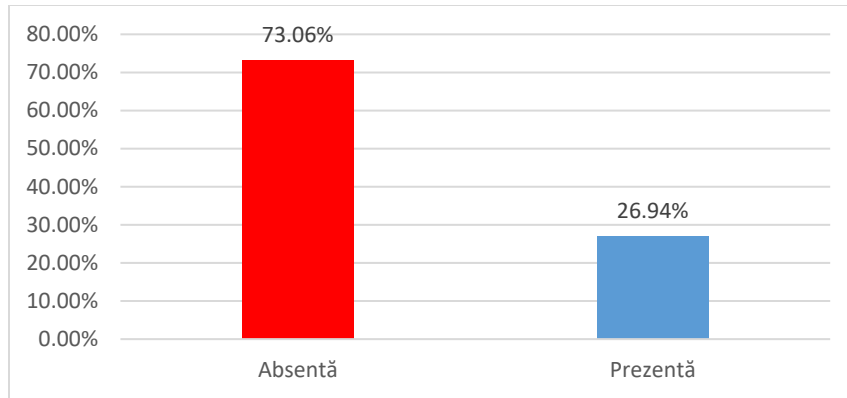


Figura 4. Distribuția cazurilor raportată la frecvența sarcinii clinice

Datele din **Figura 4** reprezintă distribuția cazurilor raportată la frecvența sarcinii clinice. Sarcina clinică a fost prezentă la 26.94% dintre cazurile analizate. Este vorba despre rata de sarcini clinice calculată pe lotul total de paciente, include și pacientele care nu au obținut ovocite sau nu au ajuns la ET.

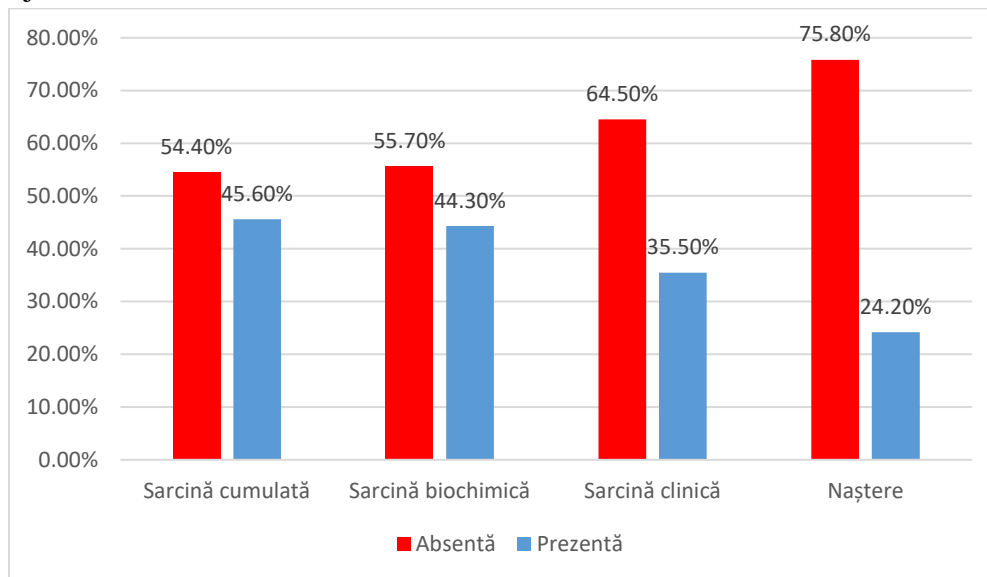


Figura 5. Distribuția cazurilor cu embriotransfer viabil raportată la frecvența sarcinilor/nașterilor

Datele din **Figura 5** reprezintă distribuția cazurilor cu embriotransfer viabil (pacientele care au ajuns la ET) raportată la frecvența sarcinilor/nașterilor. În 327 de cazuri (74.65%) au existat embrioni viabili, pentru embriotransfer. Raportat la cazurile unde s-a realizat embriotransferul:

- În 45.6% din cazuri a existat o sarcină;
- În 44.3% din cazuri a existat o sarcină biochimică;
- În 35.5% din cazuri a existat o sarcină clinică;
- În 24.2% din cazuri a existat o naștere.

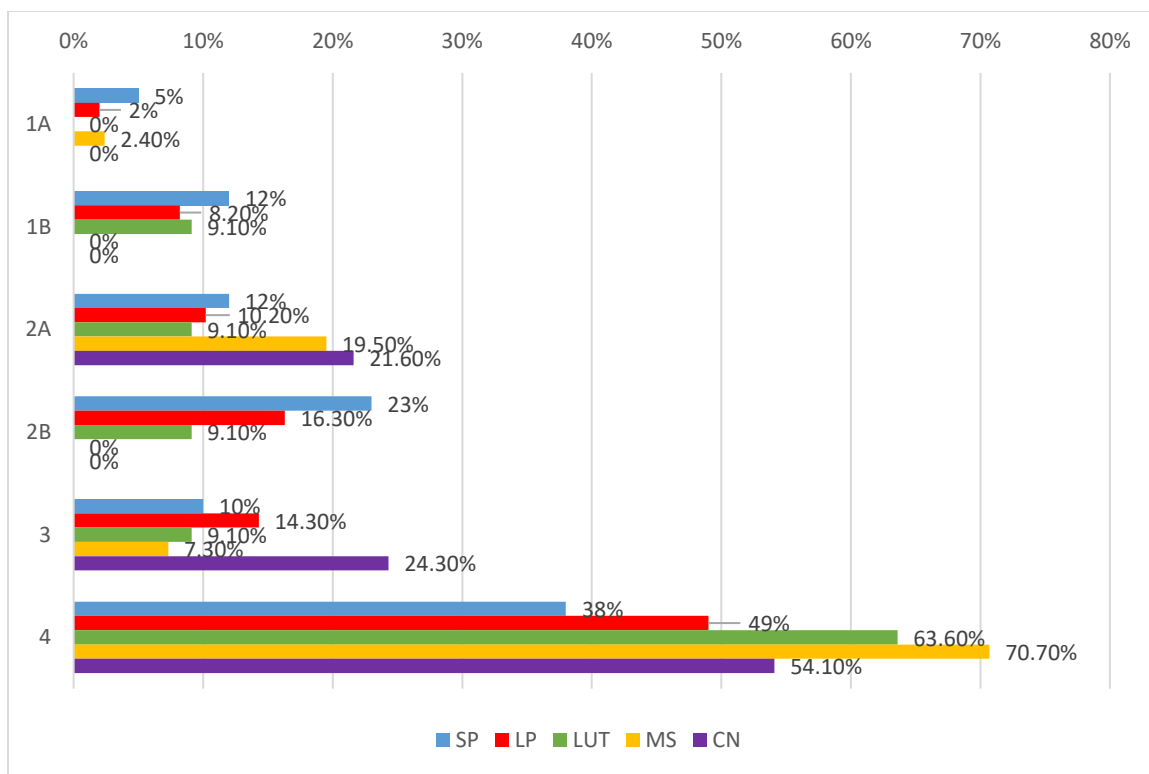


Figura 6 Distribuția cazurilor raportată la grupurile Poseidon și protocolul utilizat

Datele din **Figura 6** reprezintă distribuția cazurilor raportată la grupurile Poseidon și protocolul de stimulare utilizat. Diferențele dintre grupuri sunt semnificative conform testului **Fisher (p <0.001)** iar testele Z cu corecție **Bonferroni** efectuate arată că în cazurile din grupul Poseidon 2B se asociază semnificativ mai frecvent cu protocolul SP (23%) decât MS sau CN (0% / 0%) în timp ce cazurile din grupul Poseidon 4 se asociază semnificativ mai frecvent cu protocolul MS (70.7%) decât SP (38%).

Atunci când am comparat numărul de ovocite mature la tipul de protocol folosit în lotul total și pe grupele Poseidon am observat următoarele:

- În lotul total, în protocolul SP (mediana = 4, IQR = 2-5), LP (mediana = 3, IQR = 1-5) sau LUT (mediana = 3, IQR = 2-6) numărul ovocitelor mature au fost semnificativ mai mari comparativ cu protocoalele MS (mediana = 1, IQR = 0-2) sau CN (mediana = 0, IQR = 0-1) (**p <0.05**);
- În grupul Poseidon 2A, în protocolul SP (mediana = 2, IQR = 1-4), LP (mediana = 3, IQR = 2-3) numărul ovocitelor mature au fost semnificativ mai mari comparativ cu protocolul CN (mediana = 0, IQR = 0-0.75) (**p <0.05**);

- În grupul Poseidon 3, în protocolul SP (mediana = 3.5, IQR = 2-5), LP (mediana = 3, IQR = 2-5) numărul ovocitelor mature au fost semnificativ mai mari comparativ cu protocolul CN (mediana = 0, IQR = 0-0.5) (**p <0.05**);
- În grupul Poseidon 4, în protocolul SP (mediana = 2, IQR = 1-4), LP (mediana = 1.5, IQR = 0-4) sau LUT (mediana = 3, IQR = 1-5) numărul ovocitelor mature au fost semnificativ mai mari comparativ cu protocolul CN (mediana = 0, IQR = 0-1). De asemenea valorile ovocitelor mature au fost mai mari la protocolul SP sau LUT față de protocolul MS (mediana = 1, IQR = 0-2) (**p <0.05**);
- Numărul de ovocite mature nu a variat semnificativ între protocoalele SP / LP / LUT nici în lotul total, nici în oricare grup Poseidon (**p >0.05**).

Atunci când am comparat numărul de embrioni raportat la tipul de protocol în lotul total și în grupurile Poseidon am observat următoarele aspecte. În lotul total diferențele de embrioni au fost semnificativ diferite raportate la protocoalele utilizate, conform testelor **Kruskal-Wallis H** (**p <0.05**) iar testele post-hoc arată că: în protocolul SP (mediana = 3, IQR = 1-4) sau LP (mediana = 3, IQR = 2-4) numărul embrionilor a fost semnificativ mai mare comparativ cu protocoalele MS (mediana = 1, IQR = 1-2) sau CN (mediana = 1, IQR = 1-1) (**p <0.05**). Testul Kruskal-Wallis H a evidențiat diferențe semnificative în raport cu numărul de embrioni și protocoalele utilizate în grupul Poseidon 4, dar testele post-hoc nu au evidențiat diferențe semnificative între protocoale datorită numărului mic de cazuri în celelalte protocoale (LP, LUT, MS, CN). Numărul de embrioni nu a variat semnificativ între protocoalele SP / LP / LUT nici în lotul total, nici în oricare grup Poseidon (**p >0.05**).

Atunci când am comparat rata cumulată de sarcină raportată la tipul de protocol în lotul total și în grupurile Poseidon am observat următoarele aspecte. În lotul total și în grupurile Poseidon 3, 4 frecvența sarcinii cumulate a fost semnificativ diferită raportată la protocoalele utilizate, conform testelor **Fisher** (**p <0.05**) iar testele Z cu corecție Bonferroni arată următoarele:

- În lotul total, protocolul SP (78.1% vs. 63.4%) și LUT (4.6% vs. 1.4%) s-a asociat semnificativ mai frecvent cu sarcina cumulată în timp ce protocolul MS (11.8% vs. 4.6%) și CN (11.5% vs. 2.6%) s-a asociat semnificativ mai frecvent cu absența sarcinii cumulate (**p <0.001**);

- În grupul Poseidon 3, protocolul SP (81.3% vs. 50%) s-a asociat semnificativ mai frecvent cu sarcina cumulată (**p=0.039**);
- În grupul Poseidon 4, protocolul LUT (10.6% vs. 1.4%) s-a asociat semnificativ mai frecvent cu sarcina cumulată în timp ce protocolul MS (18.4% vs. 4.3%) și CN (12.9% vs. 2.1%) s-a asociat semnificativ mai frecvent cu absența sarcinii cumulate (**p=0.001**).

Atunci când am comparat rata de sarcină biochimică raportată la tipul de protocol în lotul total și în grupurile Poseidon am observat următoarele aspecte. În lotul total și în grupurile Poseidon 3, 4 frecvența sarcinii biochimice a fost semnificativ diferită raportată la protocoalele utilizate, conform testelor **Fisher (p <0.05)** iar testele Z cu corecție Bonferroni arată următoarele:

- În lotul total, protocolul SP (78.2% vs. 63.6%) s-a asociat semnificativ mai frecvent cu sarcina biochimică în timp ce protocolul MS (11.7% vs. 4.8%) și CN (11.3% vs. 2.7%) s-a asociat semnificativ mai frecvent cu absența sarcinii biochimice (**p <0.001**);
- În grupul Poseidon 3, protocolul SP (81.3% vs. 50%) s-a asociat semnificativ mai frecvent cu sarcina biochimică (**p=0.039**);
- În grupul Poseidon 4, protocolul LUT (9.1% vs. 2%) s-a asociat semnificativ mai frecvent cu sarcina biochimică în timp ce protocolul MS (18% vs. 4.5%) și CN (12.7% vs. 2.3%) s-a asociat semnificativ mai frecvent cu absența sarcinii biochimice (**p=0.006**).

Atunci când am comparat rata de sarcină clinică raportată la tipul de protocol în lotul total și în grupurile Poseidon am observat următoarele aspecte. În lotul total și în grupurile Poseidon 3, 4 frecvența sarcinii clinice a fost semnificativ diferită raportată la protocoalele utilizate, conform testelor **Fisher (p <0.05)** iar testele Z cu corecție Bonferroni arată următoarele:

- În lotul total, protocolul SP (80.5% vs. 64.1%) s-a asociat semnificativ mai frecvent cu sarcina clinică în timp ce protocolul MS (11.6% vs. 3.4%) și CN (10.6% vs. 2.5%) s-a asociat semnificativ mai frecvent cu absența sarcinii clinice (**p <0.001**);
- În grupul Poseidon 4, protocolul SP (75% vs. 55.6%) s-a asociat semnificativ mai frecvent cu sarcina clinică în timp ce protocolul MS (17.3% vs. 3.1%) și CN (11.7% vs. 3.1%) s-a asociat semnificativ mai frecvent cu absența sarcinii clinice (**p=0.022**).

**Studiul II: Comparație între tipurile de gonadotropine folosite în cadrul
protocolului scurt cu antagonist la pacientele cu răspuns ovarian scăzut**

Tabel II. Descrierea caracteristicilor lotului studiat (protocol scurt – SP)

Parametru (Medie ± SD, Mediană – IQR, Min-Max / Nr. , %)	Valoare
Vârstă (N=243)	36.79 ± 4.47, 37 (34-40), 24-47
AMH (N=243)	1.87 ± 3.02, 1.3 (0.7-2.09), 0.04-37.97
Grupuri Poseidon (N=243)	9 (3.7%) 1A, 38 (15.6%) 1B, 12 (4.9%) 2A, 76 (31.3%) 2B, 24 (9.9%) 3, 84 (34.6%) 4
Patologie feminină (N=243)	
Dismenoree	114 (46.9%) Absentă, 129 (53.1%) Prezentă
Patologie tubară	161 (66.3%) Absentă, 82 (33.7%) Prezentă
ECITB/Salpingectomie	192 (79%) Absentă, 51 (21%) Prezentă
Intervenție chirurgicală pe ovar	212 (87.2%) Absentă, 31 (12.8%) Prezentă
Endometrioză	215 (88.5%) Absentă, 28 (11.5%) Prezentă
Tiroidită autoimună	232 (95.5%) Absentă, 11 (4.5%) Prezentă
Trombofilie	224 (92.2%) Absentă, 19 (7.8%) Prezentă
Fibrom uterin	233 (95.9%) Absent, 10 (4.1%) Prezent
Fibrom submucos, polip, sinechie	196 (80.7%) Absent, 47 (19.3%) Prezent
Patologie masculină (N=300)	137 (45.67%) Absentă, 163 (54.33%) Prezentă
Tratament medicamentos (N=300)	
Gonal	149 (49.7%) Absent, 151 (50.3%) Prezent
Menopur	31 (10.3%) Absent, 269 (89.7%) Prezent
Puregon	246 (82%) Absent, 54 (18%) Prezent
Elonva	251 (83.7%) Absent, 49 (16.3%) Prezent
Rekovele	273 (91%) Absent, 27 (9%) Prezent

Letrozole	284 (94.7%) Absent, 16 (5.3%) Prezent
Clostirbegyt	296 (98.7%) Absent, 4 (1.3%) Prezent
Pergoveris	297 (99%) Absent, 3 (1%) Prezent
Cetrotide	48 (16%) Absent, 252 (84%) Prezent
Orgalutran	261 (87%) Absent, 39 (13%) Prezent
Diphereline/Gonapeptyl	295 (98.3%) Absent, 5 (1.7%) Prezent
Ovitrelle	30 (10%) Absent, 270 (90%) Prezent
Diphe/Gonapeptyl	204 (68%) Absent, 96 (32%) Prezent
Pregnyl	282 (94%) Absent, 18 (6%) Prezent
Parametri de stimulare (N=300)	
<i>Nr. ovocite colectate</i>	4.57 ± 2.64, 5 (2-6.75), 0-9
<i>Nr. ovocite mature</i>	3.6 ± 2.24, 4 (2-5), 0-9
<i>Nr. embrioni</i>	3.04 ± 1.92, 3 (1-4), 0-9
<i>Nr. embrioni transferați fresh</i>	1.22 ± 0.811, 1 (1-2), 0-3
<i>Embriotransfer decongelat – prim</i>	45 (42.5%) HRT, 41 (38.7%) NC, 17 (16%) MNC, 3 (2.8%) HRT+Diphe
<i>Embriotransfer decongelat – secund</i>	14 (41.2%) HRT, 15 (44.1%) NC, 4 (11.8%) MNC, 1 (2.9%) HRT+Diphe
<i>Embriotransfer decongelat – terț</i>	5 (35.7%) HRT, 6 (42.9%) NC, 2 (14.3%) MNC, 1 (7.1%) TSH
<i>Sarcină (fresh/prin decongelare)</i>	182 (60.7%) Absentă, 118 (39.3%) Prezentă
<i>Tip de sarcină</i>	73 (61.9%) Fresh, 45 (38.1%) Prin decongelare
<i>Sarcină biochimică</i>	185 (61.7%) Absentă, 115 (38.3%) Prezentă
<i>Sarcină clinică</i>	205 (68.4%) Absentă, 95 (31.6%) Prezentă
<i>Naștere</i>	238 (79.4%) Absentă, 62 (20.6%) Prezentă

Datele din **Tabelul II** reprezintă descrierea caracteristicilor lotului studiat (protocol scurt – SP). Studiul s-a efectuat pe 243 de paciente, numărul total de cazuri investigate fiind de 300.

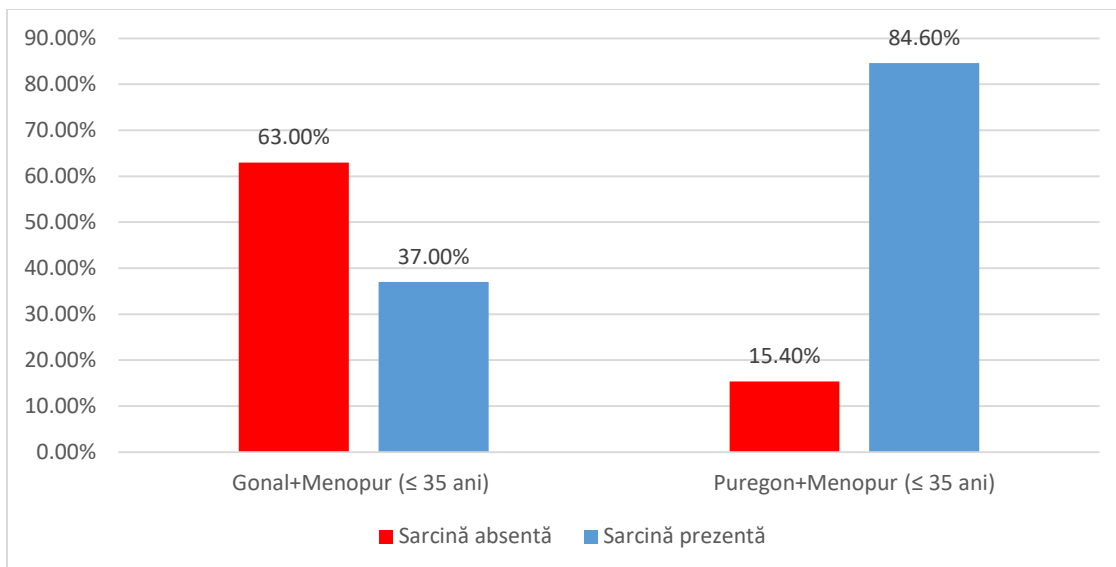


Figura 7. Distribuția ratei cumulate de sarcină în cazurile de protocol scurt (SP) și vârstă mai mică sau egală cu 35 de ani raportată la gonadotropinele folosite (Gonal+Menopur vs. Puregon+Menopur)

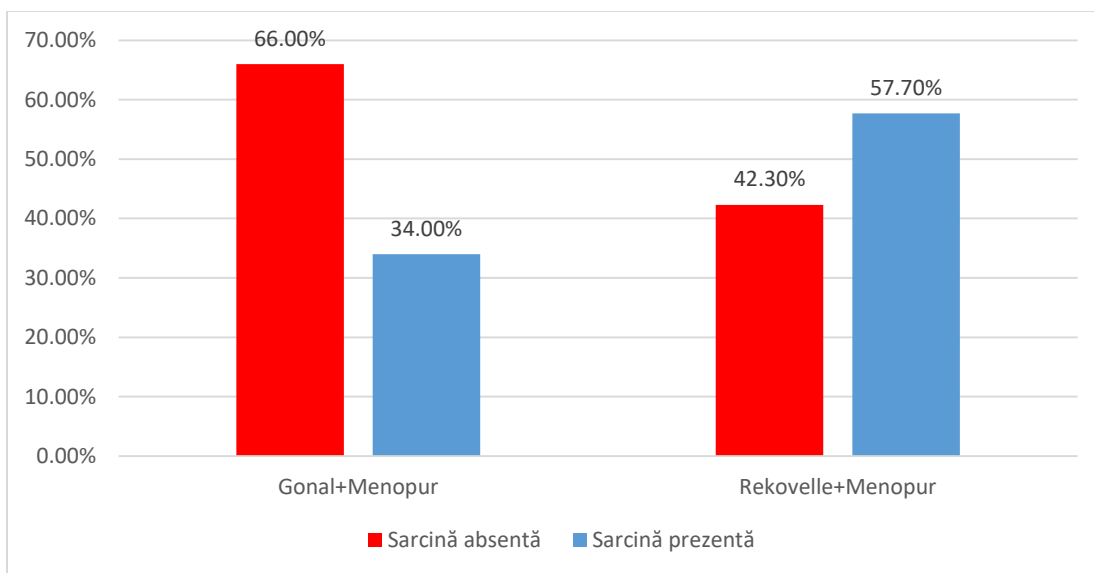


Figura 8. Distribuția ratei cumulate de sarcină în cazurile de protocol scurt (SP) raportată la gonadotropinele folosite (Gonal+Menopur vs. Rekovelle+Menopur)

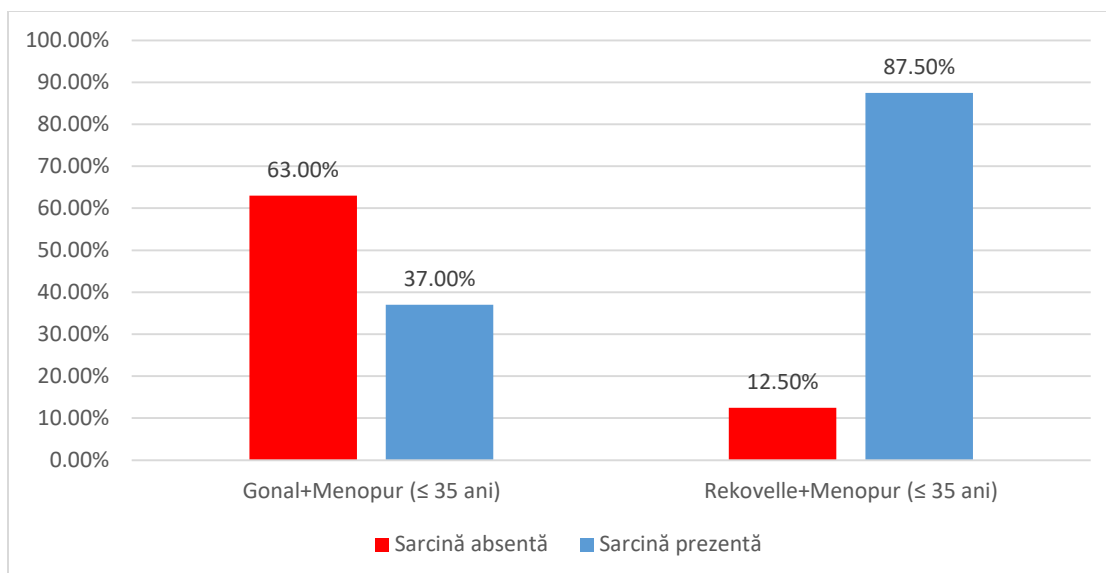


Figura 9. Distribuția ratei cumulate de sarcină în cazurile de protocol scurt (SP) și vârstă mai mică sau egală cu 35 de ani raportată la gonadotropinele folosite (Gonal+Menopur vs. Rekovelle+Menopur)

Datele din **Figurile 7-9** reprezintă compararea ratei cumulate de sarcină în cazurile de protocol scurt (SP) raportată la *gonadotropinele folosite*. Rezultatele arată o rată de sarcină semnificativ mai mare în următoarele cazuri:

- La Puregon+Menopur (84.6%) comparativ cu Gonal+Menopur (37%) (la vârsta ≤ 35 ani) (**p=0.004**);
- La Rekovelle+Menopur (57.7%) comparativ cu Gonal+Menopur (34%) (la lotul total) (**p=0.028**);
- La Rekovelle+Menopur (87.5%) comparativ cu Gonal+Menopur (37%) (la vârsta ≤ 35 ani) (**p=0.017**).

Studiul III. Influența patologiei asociate asupra ratei de sarcină la pacientele cu răspuns ovarian scăzut

**Tabel III. Compararea ratei cumulate de sarcină în grupul total și în grupele POSEIDON
în funcție de frecvența patologiilor investigate.**

Sarcină / Patologie	DYS	TUB	OS	E	AIT	TP	UL	ENDP
Lot total - NP	135(65.2%) - /152(65.8) +	186(65.3%) - /101(66%) +	255(66.4%) - /32 (59.3%) +	249(65.5%) - /38(65.5%) +	276(77%) - /11(55%) +	269(66.1%) - /18 (58.1%) +	274(65.9%) - /13(59.1%) +	233(64.4%) - /54(71.1%) +
Lot total - P	72(34.8%) - /79 (34.2%) +	99(34.7%) - /52(34%) +	129(33.6%) - /22 (40.7%) +	131(34.5%) - /20(34.5%) +	142(34%) - /9(45%) +	138(33.9%) - /13 (41.9%) +	142(34.1%) - /9(40.9%) +	129(35.6%) - /22(28.9%) +
Poseidon 1A - NP	6(60%) - /5 (71.4%) +	8(61.5%) - /3 (75%) +	9(81.8%) - /2 (33.3%) +	10(71.4%) - /1 (33.3%) +	11(64.7%) - /0 (0%) +	11(64.7%) - /0 (0%) +	11(64.7%) - /0 (0%) +	11(64.7%) - /0 (0%) +
Poseidon 1A - P	4(40%) - /2 (28.6%) +	5(38.5%) - /1 (25%) +	2(18.2%) - /4 (66.7%) +	4(28.6%) - /2 (66.7%) +	6(35.3%) - /0 (0%) +	6(35.3%) - /0 (0%) +	6(35.3%) - /0 (0%) +	6(35.3%) - /0 (0%) +
Poseidon 1B - NP	4(23.5%) - /6 (25%) +	7(28%) - /3 (18.8%) +	9(25%) - /1 (20%) +	5(15.2%) - /5 (62.5%) +	10(25.6%) - /0 (0%) +	8(22.2%) - /2 (40%) +	10(24.4%) - /0 (0%) +	8(22.2%) - /2 (40%) +
Poseidon 1B - P	13(76.5%) - /18 (75%) +	18(72%) - /13 (81.2%) +	27(75%) - /4 (80%) +	28(84.8%) - /3 (37.5%) +	29(74.4%) - /2 (100%) +	28(77.8%) - /3 (60%) +	31(75.6%) - /0 (0%) +	28(77.8%) - /3 (60%) +
Poseidon 2A - NP	22(69%) - /21 (72.4%) +	31(67.5%) - /10 (83.3%) +	39(72.2%) - /2 (50%) +	36(75%) - /5 (50%) +	39(70.9%) - /2(66.7%) +	40(75.5%) - /1 (20%) +	38(71.7%) - /3 (60%) +	36(69.2%) - /5 (83.3%) +
Poseidon 2A - P	9(31%) - /8 (27.6%) +	15(32.6%) - /2 (16.7%) +	15(27.8%) - /2 (50%) +	12(25%) - /5 (50%) +	16(29.1%) - /1(33.3%) +	13(24.5%) - /4 (80%) +	15(28.3%) - /2 (40%) +	16(30.8%) - /1 (16.7%) +
Poseidon 2B - NP	21(58.3%) - /23 (54.8%) +	27(57.4%) - /17 (54.8%) +	42(57.5%) - /2 (40%) +	41(56.9%) - /3 (50%) +	42(56%) - /2 66.7%) +	40(56.3%) - /4 (57.1%) +	41(55.4%) - /3 (75%) +	35(55.6%) - /9 (60%) +
Poseidon 2B - P	15(41.7%) - /19 (45.2%) +	20(42.6%) - /14 (45.2%) +	31(42.5%) - /3 (60%) +	31(43.1%) - /3 (50%) +	33(44%) - /1(33.3%) +	31(43.7%) - /3 (42.9%) +	33(44.6%) - /1 (25%) +	28(44.4%) - /6 (40%) +
Poseidon 3 - NP	13(65%) - /21 (70%) +	19(67.9%) - /15 (68.2%) +	30(66.7%) - /4 (80%) +	29(67.4%) - /5 (71.4%) +	32(68.1%) - /2(66.7%) +	32(66.7%) - /2 (100%) +	33(67.3%) - /1 (100%) +	27(65.9%) - /7 (77.8%) +
Poseidon 3 - P	7(35%) - /9 (30%) +	9(32.1%) - /7 (31.8%) +	15(33.3%) - /1 (20%) +	14(32.6%) - /2 (28.6%) +	15(31.9%) - /1(33.3%) +	16(33.3%) - /0 (0%) +	16(32.7%) - /0 (0%) +	14(34.1%) - /2 (22.2%) +
Poseidon 4 - NP	71(74.7%) - /76 (76.8%) +	94(74.6%) - /53 (77.9%) +	126(76.4%) - /21 (72.4%) +	128(75.3%) - /19 (79.2%) +	142(76.8%) - /5 (55.6%) +	138(75.8%) - /9 (75%) +	141(77.5%) - /6 (50%) +	116(75.8%) - /31 (75.6%) +
Poseidon 4 - P	24(25.3%) - /23 (23.2%) +	32(25.4%) - /15 (22.1%) +	39(23.6%) - /8 (27.6%) +	42(24.7%) - /5 (20.8%) +	43(23.2%) - /4(44.4%) +	44(24.2%) - /3 (25%) +	41(22.5%) - /6 (50%) +	37(24.2%) - /10 (24.4%) +

P - sarcină, NP - fără sarcină, + cu patologie asociată, - fără patologie asociată, DYS - dismenorrhea, TUB - patologie tubară, OS - chirurgie ovariană, END - endometrioză, AIT - tiroidită autoimună, TP - trombofilie, UL - leiomiom uterin, ENDP - leiomiom submucos, polipi endometriali sau sinechie uterină.

Tabel IV. Compararea ratei de sarcină cumulată/biochimică/clinică și a nașterilor raportate la vârstă și AMH

Sarcină cumulată / Vârstă	< 35 de ani		≥ 35 de ani		p*
	Nr.	%	Nr.	%	
Fără sarcină	55	50.9%	232	70.3%	<0.001
Cu sarcină	53	49.1%	98	29.7%	
Sarcină biochimică / Vârstă	< 35 de ani		> 35 de ani		p*
	Nr.	%	Nr.	%	
Fără sarcină	56	51.9%	235	71.2%	<0.001
Cu sarcină	52	48.1%	95	28.8%	
Sarcină clinică / Vârstă	< 35 de ani		> 35 de ani		p*
	Nr.	%	Nr.	%	
Fără sarcină	59	54.6%	261	79.1%	<0.001
Cu sarcină	49	45.4%	69	20.9%	
Nașteri / Vârstă	< 35 de ani		> 35 de ani		p*
	Nr.	%	Nr.	%	
Naștere absentă	67	62%	290	87.9%	<0.001
Naștere prezentă	41	38%	40	12.1%	
Sarcină cumulată / AMH	≥ 1.2 ng/ml		< 1.2 ng/ml		p*
	Nr.	%	Nr.	%	
Fără sarcină	106	54.6%	181	74.2%	<0.001
Cu sarcină	88	45.4%	63	25.8%	
Sarcină biochimică / AMH	≥ 1.2 ng/ml		< 1.2 ng/ml		p*
	Nr.	%	Nr.	%	
Fără sarcină	107	55.2%	184	75.4%	<0.001
Cu sarcină	87	44.8%	60	24.6%	
Sarcină clinică / AMH	≥ 1.2 ng/ml		< 1.2 ng/ml		p*
	Nr.	%	Nr.	%	
Fără sarcină	122	62.9%	198	81.1%	<0.001
Cu sarcină	72	37.1%	46	18.9%	
Nașteri / AMH	≥ 1.2 ng/ml		< 1.2 ng/ml		p*
	Nr.	%	Nr.	%	
Naștere absentă	141	72.7%	216	88.5%	<0.001
Naștere prezentă	53	27.3%	28	11.5%	

*Fisher's Exact Test

Datele din **Tabelul IV** reprezintă compararea ratei de sarcină cumulată/ biochimică/ clinică și a nașterilor raportate la vârstă și AMH. În toate cazurile diferențele dintre grupuri sunt semnificative statistic conform testelor **Fisher (p <0.001)** astfel că:

- Vârsta sub 35 de ani se asociază cu o frecvență semnificativ mai mare a sarcinii cumulate (49.1% vs. 29.7%), a sarcinii biochimice (48.1% vs. 28.8%), a sarcinii clinice (45.4% vs. 20.9%) și a nașterilor (38% vs. 12.1%);
- Valoarea AMH ≥ 1.2 ng/ml se asociază cu o frecvență semnificativ mai mare a sarcinii cumulate (45.4% vs. 25.8%), a sarcinii biochimice (44.8% vs. 24.6%), a sarcinii clinice (37.1% vs. 18.9%) și a nașterilor (27.3% vs. 11.5%).

DISCUȚII

După cum putem observa, cele mai multe paciente se încadrează în grupul Poseidon 4 (care reprezintă pacientele cu prognosticul cel mai slab (vârstă peste 35 de ani și rezervă ovariană scăzută – AMH sub 1,2 ng/ml), urmate de grupul 2 (33,4% - vârstă peste 35 de ani și rezervă ovariană normlă) care este de asemenea caracterizat de un prognostic scăzut (vârstă peste 35 de ani). [17]

Cel mai utilizat protocol este SP, cum era de așteptat, acest lucru poate fi datorat ușurinței utilizării și obișnuinței folosirii lui. [77]

În protocolul SP sau LP numărul de embrioni a fost semnificativ mai mare (mediana = 3 embrioni) comparativ cu protocolul MS (mediana = 1 embrion) ($p < 0.001/p = 0.001$) sau cu protocolul CN (mediana = 1 embrion) ($p = 0.001/p = 0.002$). Datele sunt conforme cu rezultatele din literatura de specialitate. [69, 78]

Rata de sarcini biochimice în lotul total este de 33,6%, iar rata de sarcini cinice 26,9%.

Cazurile din grupul Poseidon 2B se asociază semnificativ mai frecvent cu protocolul SP (23%) decât MS sau CN (0% / 0%) în timp ce cazurile din grupul Poseidon 4 se asociază semnificativ mai frecvent cu protocolul MS (70.7%) decât SP (38%). Utilizarea mai frecventă a stimulării ușoare la grupul Poseidon 4 poate fi explicată prin prognosticul rezervat al acestui grup atât din perspectiva vârstei cât și a rezervei ovariene. După cum știm, tratamentul de COS urmărește recrutarea tuturor foliculilor disponibili (foliculi antrali), iar în cazul grupului Poseidon 4, nu s-ar justifica utilizarea unor doze mai mari de gonadotropine, în primul rând din perspectiva prețului și apoi din perspectiva rezultatului (pare a fi similar). [79-81]

Numărul de ovocite mature nu a variat semnificativ între protocoalele SP / LP / LUT nici în lotul total, nici în oricare grup Poseidon ($p > 0.05$). Numărul de embrioni nu a variat semnificativ între protocoalele SP / LP / LUT nici în lotul total, nici în oricare grup Poseidon ($p > 0.05$). În lotul total de paciente, în urma folosirii protocoalelor SP și LUT rata de sarcină cumulată a fost semnificativ mai mare. Protocoalele MS și CN s-au asociat mai frecvent cu absența sarcinii ($p < 0.001$);

Datele din literatura de specialitate arată însă rezultate similare pentru rata de sarcină cumulată la pacientele ROS în ceea ce privește LP și SP.

ESHRE nu recomandă utilizarea LUT din perspectiva lipsei de studii randomizate care să-i arate eficiența. Acest lucru este valabil și pentru studiul meu, care are un număr insuficient de paciente la care s-a folosit LUT. [69]

CN și MS sunt două protocoale în care datele din studiu corespund cu datele din literatură: rată cumulată de sarcini mică. Deși, pentru grupul Poseidon 4 această abordare ar putea fi cea mai favorabilă din perspectiva costurilor și dozelor reduse. [78]

În grupurile Poseidon 3 și 4 în urma utilizării protocolul SP rata de sarcină cumulată a fost semnificativ mai mare ($p=0.039$ vs. $p=0.001$).

Grupurile Poseidon 3 și 4 sunt grupuri cu prognostic scăzut care au în comun rezerva ovariană scăzută. Rezultatele studiului meu arată că pentru pacientele sub 35 de ani cu rezervă ovariană scăzută, SP este asociat cu o rată mai bună de sarcină cumultă.

Similar, în grupul Poseidon 4 rata de sarcină cumulată a fost mai mare atunci când s-a folosit protocolul LUT decât atunci când s-a folosit MS sau CN. Acest lucru poate fi explicat și de faptul că cele mai multe paciente la care s-a folosit LUT sunt din grupul 4. Rezultatele sunt similare și atunci când vorbim de rata de sarcini biochimice.

Totuși atunci când vorbim de rata de sarcini clinice, atât în lotul total cât și în grupul Poseidon 4, SP este protocolul cu cel mai bun rezultat. Trebuie menționat și că SP este cel mai uzitat protocol.

Atunci când comparăm diverse tipuri de gonadotropine rezultatele sunt următoarele:

La pacientele cu vârsta ≤ 35 ani perioada de stimulare a fost semnificativ mai mare la cazurile cu Puregon și Menopur decât la cazurile cu Gonal și Menopur.

Diferențele dintre medicații raportate la numărul ovocitelor mature și la numărul de embrioni nu au fost semnificative statistic ($p > 0.05$) nici în lotul total, nici în categoriile de vârstă investigate. Acest rezultat este similar cu rezultatele unui studiu din 2020 în care s-a comparat Rekovelle cu Gonal și Puregon. Diferența este că în studiul din 2020 sunt incluse atât paciente normo – cât și hipresponder.

Rezultatele arată o rată cumulată de sarcini semnificativ mai mare atunci când s-a folosit Puregon+Menopur comparativ cu Gonal+Menopur la pacientele cu vârsta sub 35 ani. Acest lucru s-ar putea datora nu doar medicației ci și numărului mai mare de zile de stimulare la aceste paciente. Un studiu din 2008 care compară Gonal-F cu Puregon la paciente cu prognostic

favorabil arată că există o ușoară diferență în termeni de sarcini clinice în favoarea Gonal-F. [82, 83]

Atunci când am comparat Rekovelle+Menopur comparativ cu Gonal+Menopur în lotul total de paciente și la pacientele cu vârsta ≤ 35 ani am observat de asemenea o rată cumulată de sarcini semnificativ mai mare în favoarea gupurilor cu Rekovelle.

Deoarece utilizarea Rekovelle este relativ recentă, puține studii compară eficiența acesteia cu gonadotropinele mai vechi. Studii recente (din 2021) arată că nu există diferențe semnificative în ceea ce privește rezultatele clinice ale stimulării, ci doar în ceea ce privește numărul de zile de stimulare, care este mai mic atunci când se folosește Rekovelle. De asemenea aceste studii sunt efectuat pe loturi heterogene de paciente (nu se referă doar la pacientele ROS). [84, 85]

Atunci când vorbim de rata de sarcini clinice, nu au existat diferențe între gonadotropinele folosite din cauza numărului mic de sarcini clinice analizate în aceste condiții.

Referitor la ultimul studiu, rezultatele obținute sunt concordante cu literatura de specialitate și anume că principalii determinanți ai ratei de sarcini sunt vârsta și AMH-ul. Declinul succesului în FIV este proporțional cu vârsta și este direct influențat de calitatea și cantitatea ovocitară. [86-89]

Singura excepție, în care rata cumulată de sarcini este modificată, este subgrupul Poseidon 1b unde se observă o rată cumulată de sarcini semnificativ mai mică în rândul cazurilor la care a existat endometrioză.

Teoriile clasice prin care endometrioza determină infertilitate și rate scăzute de sarcină sunt: că aderențele pot împiedica mecanic ovulația, eliberarea de substanțe proinflamatorii care intoxică embrionii, ovocitele și spermatozoizii și afectarea implanțării prin deficitul unei enzime care blochează legarea embrionilor. [90-93]

Motivul pentru care în restul grupurilor nicio patologie nu are o influență semnificativă asupra ratei de sarcină ar putea fi explicat prin alegerea corectă a protocolului de stimulare, al tipului de gonadotropine, al dozelor de gonadotropine și a individualizării tratamentului de stimulare.

Studii randomizate sunt necesare pentru confirmarea acestor ipoteze dar și a rezultatului.

Vârsta sub 35 de ani și AMH ≥ 1.2 ng/ml se asociază cu o frecvență semnificativ mai mare a sarcinii cumulate, a sarcinii biochimice, a sarcinii clinice și a nașterilor. Aceste date subliniază încă o dată realitatea cu care ne confruntăm în practica clinică.

CONCLUZII

Evaluarea *managementului optim* al pacientelor cu răspuns ovarian scăzut la stimularea ovariană controlată fac obiectul cercetării doctorale. Scopul cercetării a fost analiza caracteristicilor clinice și paraclinice a pacientelor cu ROS cu gruparea lor conform clasificării Poseidon, identificarea unor modalități clinice practice de îmbunătățire a răspunsului la stimularea ovariană controlată și estimarea corectă a ratelor de sarcină ca măsură a succesului în FIV.

Altfel spus, atunci când m-am gândit la tema pentru cercetarea doctorală mi-am propus să răspund la două întrebări, ambele fiind părți ale aceluiași scenariu desprins din practica clinică curentă:

1. Atunci când am în față o pacientă cu ROS care este protocolul pe care îl aleg și ce tip de gonadotropine voi folosi?
2. Care va fi răspunsul meu atunci când pacienta diagnosticată cu ROS va întreba ce șanse are să obțină o sarcină?

Conform acestor date pot fi trase următoarele concluzii finale și recomandări de management al pacientelor cu ROS:

1. Sarcina s-a obținut în 34.5% din cazuri, mai frecvent fresh (64.2%). Rata de sarcini biochimică este 33.6% și cea clinică 26.9% în grupul total de paciente. Rata de nașteri vii este de 18.5% în lotul total de paciente.
2. Dintre pacientele care au efectuat ET, 35.5% au obținut o sarcină clinică, iar în 24.2% din cazuri a existat o naștere. Din această comparație dintre grupul total și pacientele care au ajuns la ET reiese clar necesitatea obținerii unui embrion pentru ET.
3. Atunci când am comparat protocoalele SP, LP și LUT rezultatele au fost similare în termen de număr de ovocite sau de număr de embrioni atât în lotul total de paciente cât și în grupurile Poseidon. În lotul total de paciente, în urma folosirii protocoalelor SP și LUT rata de sarcină cumulată a fost semnificativ mai mare. În grupurile Poseidon 3 și 4 în urma utilizării protocolul SP rata de sarcină cumulată a fost semnificativ mai mare. În grupul Poseidon 4 rata de sarcină cumulată a fost mai mare atunci când s-a folosit protocolul LUT. Totuși atunci când vorbim de rata de sarcini clinice, atât în lotul total cât și în grupurile Poseidon, SP este protocolul cu cel mai bun rezultat.

4. Atunci când alegem tipul de gonadotropine, diferențele dintre medicații raportate la numărul ovocitelor mature și la numărul de embrioni nu au fost semnificative statistic nici în lotul total, nici în categoriile de vârstă investigate. Rezultatele arată o rată cumulată de sarcini semnificativ mai mare atunci când s-a folosit Puregon+Menopur comparativ cu Gonal+Menopur la pacientele cu vârstă sub 35 ani. Atunci când am comparat Rekovelle+Menopur comparativ cu Gonal+Menopur în lotul total de paciente și la pacientele cu vârstă ≤ 35 ani am observat de asemenea o rată cumulată de sarcini semnificativ mai mare în favoarea gupurilor cu Rekovelle. Atunci când vorbim de rata de sarcini clinice, nu au existat diferențe între gonadotropinele folosite din cauza numărului mic de sarcini clinice analizate în aceste condiții.
5. Atunci când explicăm pacientelor care sunt șansele de reușită prin FIV, principalii factori de care trebuie să ținem cont sunt vârsta și rezerva ovariană. Endometrioza este singura patologie care influențează rata de sarcini la pacientele tinere, cu rezervă ovariană normală, dar cu ROS.

Bibliografie selectivă

1. Alhassan A, Ziblim AR, Muntaka S. A survey on depression among infertile women in Ghana. *BMC Womens Health* 2014;14:42.
2. Hammerli K, Znoj H, Berger T. What are the issues confronting infertile women? A qualitative and quantitative approach. *Qual Rep* 2010;15:766-82.
3. U.S. National Center for Health Statistics. Health and Injury Chartbook. In U.S. National Center for Health Statistics, National Vital Statistics Report, vol. 50, no. 5. Hyattsville, Md.: Centers for Disease Control and Prevention, 2002.
4. Fertility Matters – What is at stake across Europe regarding fertility for the years to come”, Fertility Europe estimation, 2013.
5. Tolunay EH (2017) Treatment Modalities in Poor Responder Patients Undergoing Assisted Reproductive Techniques. *Rep Sys Sex Dis Int J* 1(1): 00006. DOI: 10.15406/rssdij.2017.01.00006.
6. Wood J.W. Fecundity and natural fertility in humans. *Oxf Rev Reprod Biol.* 1989; 11: 61-109.
7. Van Kooij R.J et al. Age dependent decrease in embryo implantation rate after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1996; 66: 769-775.
8. Piette C. et al In-vitro fertilization influence of woman’s age on pregnancy rates. *Hum Reprod.* 1990; 5: 56-59.
9. Devroey P et al. Female age predicts embryonic implantation after ICSI a case-controlled study. *Hum Reprod.* 1996; 11: 1324-1327.
10. Hansen K.R. et al., A new model of reproductive aging: the decline in ovarian nongrowing follicle number from birth to menopause. *Hum Reprod.* 2008; 23: 699-708.
11. Spira, A. (1988) The decline of fecundity with age. *Maturitas*, (Suppl. 11), 15–22.
12. Garcia J.E., Jones G.S., Acosta A.A., Wright G., Jr., 1983. Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin follicular maturation for oocyte aspiration: phase II, 1981. *Fertil. Steril.* 39, 174–179.
13. A.P. Ferraretti, A. La Marca, B.C.J.M. Fauser, B. Tarlatzis, G. Nargund, L. Gianaroli on behalf of the ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition, ESHRE consensus on the definition of ‘poor response’ to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria, *Human Reproduction*, Volume 26, Issue 7, 1 July 2011, Pages 1616–1624.
14. Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, Bontis J. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2003;9:61–76.
15. Fasouliotis SJ, Simon A, Laufer N. Evaluation and treatment of low responders in assisted reproductive technology: a challenge to meet. *J Assist Reprod Genet* 2000;17:357–73.
16. Papanthasiou A, Searle BJ, King NM et al. Trends in ‘poor responder’ research: lessons learned from RCTs in assisted conception. *Hum Reprod Update.* 2016;22(3).
17. Poseidon Group (Patient-Oriented Strategies Encompassing IndividualizeD Oocyte Number) Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, Conforti A, De Placido G et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertil Steril.* 2016;105(6):1452–1453.
18. Vaiarelli A, Cimadomo D, Ubaldi N, Rienzi L, Ubaldi FM. What is new in the management of poor ovarian response in IVF? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2018 Jun;30(3):155-162.
19. Surrey E.S. and Schoolcraft W.B. Evaluating the strategies for improving ovarian response of the poor responders undergoing assisted reproduction techniques. *Fertil Steril.* 2000.
20. Levi AJ, Raynault MF, Bergh PA, Drews MR, Miller BT, Scott RT., Jr Reproductive outcome in patients with diminished ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2001.

21. M.M. Biljan, W.M. Buckett, N. Dean, S.J. Phillips, S.L. Tan. The outcome of IVF- embryo transfer treatment in patients who develop 3 follicles or less *Hum. Reprod.*, 15 (2000), pp. 2140-2144.
22. P. De Sutter, M. Dhont, Poor response after hormonal stimulation for in vitro fertilization is not related to ovarian ageing *Fertil. Steril.*, 79 (2003), pp. 1294-1298.
23. G.B. Inge, P.R. Brinsden, K.T. Elder Oocyte number per live birth in IVF. Were Steptoe and Edwards less wasteful? *Hum. Reprod.*, 20 (2005), pp. 588-592.
24. Z. Veleva, I.Y. Jarvela, S. Nuojua- Huttunen, H. Martikainen, J.S. Tapanainen. An initial low response predicts poor outcome in invitro fertilization/intra cytoplasmic sperm injection despite improved ovarian response in consecutive cycles, *Fertil. Steril.*, 83 (2005), pp. 1384-1390.
25. Patrizio P, Vaiarelli A, Levi Setti PE, Tobler KJ, Shoham G, Leong M, Shoham Z, How to define, diagnose and treat poor responders? Responses from a worldwide survey of IVF clinics, *Reprod Biomed Online*. 2015 Jun;30(6):581-92. Epub 2015 Mar 16.
26. El-Toukhy T, Khalaf Y, Hart R, Taylor A, Braude P. Young age does not protect against the adverse effects of reduced ovarian reserve - an eight-year study. *Hum Reprod* 2002;17:1519–1524
27. Heffner LJ. Advanced maternal age – how old is too old? *N Engl J Med* (2004) 351:1927–9.10.1056/NEJMp048087.
28. Hassold T, Hunt P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. *Nat Rev Genet* (2001).
29. Hassold T, Hall H, Hunt P. The origin of human aneuploidy: where we have been, where we are going. *Hum Mol Genet* (2007).
30. Kostas Pantos, M.D., Ph.D. et al. Influence of advanced age on the blastocyst development rate and pregnancy rate in assisted reproductive technology. VOLUME 71, ISSUE 6, P1144-1146, JUNE 01, 1999.
31. Sills, E. S., Alper, M. M., & Walsh, A. P. H. (2009). Ovarian reserve screening in infertility: Practical applications and theoretical directions for research. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*.
32. Fanchin R. et al. High reproducibility of serum anti-müllerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Hum Reprod.* 2005; 20: 923-927.
33. de Vet A. et al. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril.* 2002; 77: 357-362.
34. Bancsi L.F. et al. Impact of repeated antral follicle counts on the prediction of poor ovarian response in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2004; 81: 35-41.
35. Frattarelli J.L. et al A prospective assessment of the predictive value of basal antral follicles in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril.* 2003; 80: 350-355.
36. Nelson LM. Primary ovarian insufficiency. *New Eng J of Med.* 2009;360:606–614. doi: 10.1056/NEJMcp0808697.
37. Fusco F, Paciolla M, Chen E, Li X, Genesio R, Conti A, et al. Genetic and molecular analysis of a new unbalanced X;18 rearrangement: localization of the diminished ovarian reserve disease locus in the distal Xq POF1 region. *Hum Reprod.* 2011.
38. Zama AM, Uzumcu M. Epigenetic effects of endocrine-disrupting chemicals on female reproduction: an ovarian perspective. *Front Neuroendocrinol.* 2010.
39. Nilsson E, Larsen G, Manikkam M, Guerrero-Bosagna C, Savenkova MI, Skinner MK. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of ovarian disease. *PLoS One.* 2012.
40. Jasti S, Warren BD, McGinnis LK, Kinsey WH, Petroff BK, Petroff MG. The autoimmune regulator prevents premature reproductive senescence in female mice. *Biol Reprod.* 2012.
41. Morita Y, Tilly JL. Oocyte apoptosis: like sand through an hour glass. *Dev Biol.* 1999;213:1–17. doi: 10.1006/dbio.1999.9344.

42. Hsin-Ju Chiang et al. The impact of previous ovarian surgery on ovarian reserve in patients with endometriosis. *BMC Womens Health*. 2015.
43. Giuliano Bedoschi et al. Chemotherapy-induced damage to ovary: mechanisms and clinical impact. *Future Oncol*. 2016.
44. Jennifer Y. Wo et al. The Impact of Radiotherapy on Fertility, Pregnancy, and Neonatal Outcomes of Female Cancer Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009.
45. A El-Nemr et al. Effect of smoking on ovarian reserve and ovarian stimulation in in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod*. 1998.
46. Jennifer R. Badik et al. Ovarian function in Duarte galactosemia. *Fertil Steril*. 2011.
47. 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 hormonal treatment. *J Assist Reprod Genet*. 2013;30:35–41.
48. Xu H., Ouyang N., Li R., Tuo P., Mai M., Wang W. The effects of anxiety and depression on in vitro fertilization outcomes of Chinese women. *Psychol Health Med*. 2017;22:37–43.
49. 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:d223.
50. Pasch LA., Gregorich SE., Katz PK., et al. Psychological distress and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. 2012;98(2):459–464.
51. Pedro J1,2, Sobral MP1, Mesquita-Guimarães J3, Leal C3, Costa ME1,2, Martins MV, Couples' discontinuation of fertility treatments: a longitudinal study on demographic, biomedical, and psychosocial risk factors, *J Assist Reprod Genet*. 2017 Feb;34(2):217-224.
52. Olivius C, Friden B, Borg G, Bergh C. Why do couples discontinue in vitro fertilization treatment? A cohort study. *Fertil Steril* 2004a;81:258 – 261.
53. Verhagen TEM, Dumoulin JCM, Evers JLH, Land JA. What is the most accurate estimate of pregnancy rates in IVF drop outs? *Hum Reprod* 2008;23:1793 – 1799.
54. Brandes, M., van der Steen, J. O. M., Bokdam, S. B., Hamilton, C. J. C. M., de Bruin, J. P., Nelen, W. L. D. M., & Kremer, J. A. M. (2009). When and why do subfertile couples discontinue their fertility care? A longitudinal cohort study in a secondary care subfertility population. *Human Reproduction*, 24(12), 3127–3135.
55. Oudendijk JF, Yarde F, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, Broer SL. The poor responder in IVF: is the prognosis always poor?: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2012;18(1):1–11.
56. Nikolaos P Polyzos et al, Live birth rates in Bologna poor responders treated with ovarian stimulation for IVF/ICSI, *Reprod Biomed Online*. 2014 Apr;28(4):469-74.
57. Leijdekkers JA, Eijkemans MJC, van Tilborg TC, et al. Cumulative live birth rates in low-prognosis women. *Hum Reprod*. 2019;34(6):1030-1041. doi:10.1093/humrep/dez051.
58. Yates AP, Rustamov O, Roberts SA, Lim HY, Pemberton PW, Smith A, Nardo LG. Anti-Mullerian hormone-tailored stimulation protocols improve outcomes whilst reducing adverse effects and costs of IVF. *Hum Reprod*. 2011 Sep;26(9):2353-62.
59. Martazanova, Bella et al. EMBRYOLOGICAL OUTCOME AND HORMONAL PROFILE AFTER DOUBLE STIMULATION IN PATIENTS WITH POOR PROGNOSIS: INTRA-PATIENT PAIRED STUDY. *Fertility and Sterility*, Volume 114, Issue 3, e462, 2020.
60. Wald K et al. Changing stimulation protocol on repeat conventional ovarian stimulation cycles does not lead to improved laboratory outcomes. *Fertil Steril*. 2021; 116: 757-765.
61. Alexander M. Quaas, M.D., Ph.D. Ovarian stimulation protocols: Don't immediately change a losing team, *VOLUME 116, ISSUE 3, P664-665, SEPTEMBER 01, 2021*.

62. Meng Wang, M.D. et al. Cumulative live birth rates do not increase after 4 complete cycles in women with poor ovarian response: a retrospective study of 1,825 patients. VOLUME 2, ISSUE 2, P201-208, JUNE 01, 2021.
63. Ding N. et al. Dual trigger of final oocyte maturation with a combination of GnRH agonist and hCG versus a hCG alone trigger in GnRH antagonist cycle for in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017; 218: 92-98.
64. Baerwald, Angela et al. Synchronization of ovarian stimulation with follicle wave emergence in patients undergoing in vitro fertilization with a prior suboptimal response: a randomized, controlled trial. Fertility and Sterility, Volume 98, Issue 4, 881 - 887.e2.
65. Gibson DA, Simitsidellis I, Kelepouri O, Critchley HOD, Saunders PTK. Dehydroepiandrosterone enhances decidualization in women of advanced reproductive age. Fertility and Sterility. 2018.
66. Caballero, T. et al. Dietary supplementation with coenzyme Q10 in poor responder patients undergoing IVF-ICSI Treatment. Fertility and Sterility, 2016.
67. Prakash Chand Jindal et al. HOW TESTOSTERONE THERAPY IS ADVANTAGEOUS IN IMPROVING THE ART OUTCOME IN POOR OVARIAN RESPONDERS UNDERGOING IVF-ICSI CYCLES, Fertility and Sterility 2021.
68. Cozzolino, Mauro et al. Growth hormone cotreatment for poor responders undergoing in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis. Fertility and Sterility, 2020.
69. ESHRE Reproductive Endocrinology Guideline Group. OVARIAN STIMULATION FOR IVF/ICSI - Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. OCTOBER 2019.
70. Yigit Cakiroglu et al. IVF OUTCOMES IN 510 WOMEN WITH POOR OVARIAN RESPONSE (POR) TREATED WITH INTRAOVARIAN INJECTION OF AUTOLOGOUS PLATELET RICH PLASMA (PRP). Fertility and Sterility, 2021.
71. Yuka Tanaka et al. Surgical approaches of drug-free in vitro activation and laparoscopic ovarian incision to treat patients with ovarian infertility. Fertility and Sterility, 2020.
72. Anna Buigues et al. Pathways and factors regulated by bone marrow-derived stem cells in human ovarian tissue, Fertility and Sterility, 2021.
73. Marie-Madeleine Dolmans et al. Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: a review of five leading European centers, Fertility and Sterility, 2021.
74. Pandian Z. et al. Interventions for "poor responders" to controlled ovarian hyper stimulation (COS) in in-vitro fertilisation (IVF). Cochrane Database Systematic Rev. 2010.
75. Sunkara, Sesh Kamal et al. Long gonadotropin-releasing hormone agonist versus short agonist versus antagonist regimens in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. Fertility and Sterility, Volume 101, Issue 1, 147 – 153.
76. Raffaella Depalo et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). Reprod Biol Endocrinol. 2012.
77. Wang R, Lin S, Wang Y, Qian W, Zhou L. Comparisons of GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with normal ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2017;12(4):e0175985 10.1371/journal.pone.0175985.
78. Comparison of pregnancy rates for poor responders using IVF with mild ovarian stimulation versus conventional IVF: a guideline Fertility and Sterility, Volume 109, Issue 6, 993 – 999, 2018.
79. Datta AK, Maheshwari A, Felix N, et al.. Mild versus conventional ovarian stimulation for IVF in poor, normal and hyper-responders: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2021; 27: 229–253.
80. Nargund G, Datta AK, Fauser BCJM. Mild stimulation for in vitro fertilization. Fertil Steril 2017; 108: 558–567.
81. Adrija Kumar Datta et al. Reproductiv eBiomedicine Online. VOLUME 41, ISSUE 2, P225-238, AUGUST 01, 2020.

82. Raoul Orvieto et al. Follitropin- α (Gonal-F) versus follitropin- β (Puregon) in controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization: is there any difference?, *Fertility and Sterility* VOLUME 91, ISSUE 4, SUPPLEMENT, 1522-1525, APRIL 01, 2009.
83. Lien Van den Haute et al, FOLLITROPIN ALFA (OVALEAP®) COMPARED WITH FOLLITROPIN BETA (PUREGON®) IN WOMEN UNDERGOING A FIRST GnRH ANTAGONIST CYCLE FOR ICSI: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY, *Fertility and Sterility* VOLUME 114, ISSUE 3, SUPPLEMENT, E324, SEPTEMBER 01, 2020.
84. Peter Kovacs, MD, PhD and Steven R. Lindheim, M.D., MMM, A RETROSPECTIVE COMPARISON OF IVF-ET OUTCOMES IN THOSE USING FOLLITROPIN- Δ AND FOLLITROPIN-A IN ROUTINE CLINICAL PRACTICE, *Fertility and Sterility* VOLUME 116, ISSUE 3, SUPPLEMENT, E257, SEPTEMBER 01, 2021.
85. Olga Haakman, M.D. et al In vitro fertilization cycles stimulated with follitropin delta result in similar embryo development and quality when compared with cycles stimulated with follitropin alfa or follitropin beta, *Fertility and Sterility*, VOLUME 2, ISSUE 1, P30-35, MARCH 01, 2021.
86. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2006 Nov-Dec;12(6):685-718. doi: 10.1093/humupd/dml034. Epub 2006 Aug 4. PMID: 16891297.
87. Broer S, Mol B, Hendricks D, Broekmans F. The role of anti mullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with antral follicle count. *Fertil Steril*. 2009;91:705–713. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.12.013.
88. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. AMH defines, independent of age, low versus good live-birth chances in women with severely diminished ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2010;94:2824–2827. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.04.067.
89. Hendricks D, Mol B, Bancsi L, teVelde E, Broekmans F. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian reserve and pregnancy after in-vitro fertilization: a meta-analysis & comparison with basal FSH level. *Fertil Steril*. 2005;83:291–301. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.10.011.
90. Chenken RS, Asch RH, Williams RF, Hodgen GD. Etiology of infertility in monkeys with endometriosis: luteinized unruptured follicles, luteal phase defects, pelvic adhesions, and spontaneous abortions. *Fertil Steril* 1984;41:122–30.
91. Kissler S, Hamscho N, Zangos S, Gatje R, Muller A, Rody A, et al. Diminished pregnancy rates in endometriosis due to impaired uterotubal transport assessed by hysterosalpingoscintigraphy. *BJOG* 2005;112:1391–6.
92. Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, Goldberg JM, Attaran M, Nelson DR, et al. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod* 2002;17:426–31.
93. Genbacev OD, Prakobphol A, Foulk RA, Krtolica AR, Ilic D, Singer MS, et al. Trophoblast L-selectin-mediated adhesion at the maternal-fetal interface. *Science* 2003;299:405–8.

LISTA DE PUBLICAȚII

ISI, ISI publications in extenso, Pub Med, BDI, CNCSIS

- 1. Alina-Elena Bordea**, Andreea Carp-Velișcu, Elvira Brătilă, Diana Mihai. How does pathology influence cumulative pregnancy rate in poor responder patients? Revista Societății Române de Obstetrică și Ginecologie Vol. LXIX Nr. 1 ianuarie-martie 2021, pag 23-28. DOI: 10.26416/OBSGIN. 69.1.2021. ISSN 1220-5532, articol publicat in revista indexată BDI categoria B+(CNCSIS). <https://www.medichub.ro/reviste-de-specialitate/obstetrica-si-ginecologia>
- 2. DIANA MIHAI**, Elvira BRĂȚILĂ, Claudia Mehedințu, Cristina Diana Pomană, **Alina Elena Bordea**. Influence of the clinical and paraclinical variables of the patient in the failure to achieve a pregnancy after embryo transfer: statistical analysis evaluation. Revista Societății Române de Obstetrică și Ginecologie Vol. LXIX Nr. 1 ianuarie-martie 2021, pag 16-22. DOI: 10.26416/OBSGIN.69.1.2021. ISSN 1220-5532 articol publicat in revista indexată BDI categoria B+(CNCSIS). <https://www.medichub.ro/reviste-de-specialitate/obstetrica-si-ginecologia>
- 3. Ioana Iordache**, Cristiana Odukoya, Andreea Carp-Veliscu, Coresp author **Alina Elena Bordea**, Elvira Bratila, Experience of the “Prof. Dr. Panait Sarbu” Hospital in Oncofertility among Breast Cancer Patients, Chirurgia Vol. 116 No.2 Supplemt April 2021, DOI: 10.21614/chirurgia.116.2 suppl.S105. ISSN 1221-9118 ISSN (online): 1842-368X articol publicat in revista indexată BDI categoria B+(CNCSIS). <https://www.revistachirurgia.ro/>
- 4. Diana Mihai**, Andreea Velișcu, Diana Comandașu, Cătălin Coroleucă, Ciprian Coroleucă, Claudia Mehedințu, **Alina Elena Bordea**, Braga Mihaela, Elvira Brătilă. Embriotransferul proaspat versus crioconservat: avantaje si dezavantaje. Revista Ginecologia.ro. Summaries of the “Vasile Dobrovici” Conference, 26-28 November 2020. Year VIII No. 30 (4) 2020, Supl. 2 e-ISSN 2457-3566, pag. 16, articol publicat in reviste cotate ISI fara factor de impact. <https://www.medichub.ro/reviste-de-specialitate/ginecologia-ro-mid-453-cmsid-65>

5. **Elena Alina Bordea**, Mihalea Cosma, Diana Mihai, Raluca Dragomir, Andreea Carp-Veliscu, Bogdan Marinescu, Elvira Bratila, Recurrent endometrial polyps – influencing factors and treatment. Revista Ginecologia.ro Year VII No. 23 (I) Martie 2019 pag. 8-12, DOI: 10.26416/Gine.23.1.2019 ISSN: 2344-2301 e-ISSN: 2457-3566 ISSN-L: 2344-2301, articol publicat in revista indexata BDI. <https://medichub.ro/reviste-de-specialitate/ginecologia-ro>

6. **Elena Alina Bordea**, Andreea Carp-Velişcu, Cristiana Odukoya, Diana Mihai, Bogdan Marinescu, Elvira Brătilă, Actual considerations concerning the contribution of hysteroscopy to diagnosis and treatment of adenomyosis in infertile patients, Revista Ginecologia.ro Year VII No. 25 (3) 2019) pag. 36-40, DOI: 10.26416/Gine.25.3.2019 ISSN: 2344-2301 e-ISSN: 2457-3566 ISSN 2344-2301 – articol publicat in revista indexate BDI , IBI factor 3.43 <https://www.medichub.ro/reviste-de-specialitate/ginecologia-ro-mid-341-cmsid-65>

7. Diana Mihai, Andreea Velişcu, Diana Comandaşu, Cătălin Coroleucă, Ciprian Coroleucă, Claudia Mehedinţu, **Alina Elena Bordea**, Mihaela Braga, Elvira Brătilă. FREEZE-ALL STRATEGY: PREGNANCY RATE, OBSTETRICAL PROGNOSIS AND ETHICAL CONSIDERATIONS – REVIEW EVALUATING 278.000 NEWBORNS AFTER ART. Publicat in extenso in Research and Science Today Journal. Supplement 2/2019. Pag 102-119. ISSN-E: 2344-0007, articol publicat in revista indexata BDI si CNCSIS. <https://www.rstjournal.com/wp-content/uploads/2019/07/RST-Supplement-2-2019.pdf>

8. Diana Mihai, Andreea Velişcu, Diana Comandaşu, Cătălin Coroleucă, Ciprian Coroleucă, Claudia Mehedinţu, **Alina Elena Bordea**, Mihaela Braga, Elvira Brătilă. Strategia „freeze-all”: rata de sarcini şi prognosticul obstetrical comparativ cu metoda clasică. Al II-lea Congres Naţional al Societăţii de Endometrioză şi Infertilitate Est-Europeană. Revista Societăţii Române de Obstetrică şi Ginecologie Vol. LXVII Nr. 2 martie-mai 2019 pagina 75. ISSN 1220-5532. DOI: 10.26416/OBSGIN.67.2.2019, articol publicat in revista indexată

BDI categoria B+ (CNCSIS) <https://www.medichub.ro/reviste-de-specialitate/obstetrica-si-ginecologia-mid-306-cmsid-103>

9. Diana Mihai, Andreea Velişcu, Claudia Mehedinţu, Costin Berceanu, Diana Comandaşu, Ciprian Coroleucă, Mihaela Cosma, **Bordea Alina**, Elvira Brătilă. Endometriosis and infertility - the need for social freezing. Revista Ginecologia.ro. Anul VI Nr. 20 (2) 2018, Supl. 2 Pag. 35 DOI: 10.26416/Gine.20.2.2018 ISSN 2457-5666, articol publicat in revista indexate BDI. <http://revistaginecologia.ro/system/revista/38/1-36.pdf>

10. MIHAI Diana, VELIŞCU Andreea, COMANDAŞU Diana, **BORDEA Alina Elena**, COSMA Mihaela, COROLEUCĂ Ciprian, BRATU Ovidiu, MEHEDINŢU Claudia, BERCEANU Costin. Surgery in infertile patients with endometriosis - when is it really necessary? ISI Proceeding at the 17th National Congress Of the Romanian Society of Obstetrics and Gynaecology, 20-22 Sept 2018, Iasi, Romania. Pag 445-451. Filodiritto Editore – Proceedings. ISBN 978-88-85813-33-5, articol in extenso publicate in reviste cotate ISI fara factor de impact.
https://www.filodiritto.com/proceedings?field_cat_proceedings_target_id=All&page=6

11. C. Mehedinţu, E. Bratila, L. A. Brinduse, M.M. Cirstoiu, C. Berceanu, **A. Bordea**, D.E. Comandasu, A. Carp-Veliscu, O. Bratu, C. Sava, A. G. Bumbu, Controlled ovarian stimulation with urinary gonadotrophins and recombinant gonadotrophins in current practice, Chemistry Magazine, Vol. 69, No 12, December 2018, 3611-3615. DOI: doi.org/10.37358/RC.69.18.12. ISSN: 0034-7752, ISSN online: 2668-8212, articol publicat in revista indexată ISI, Impact Factor 2019: 1.755. <http://www.revistadechimie.ro>

Lucrări științifice prezentate în cadrul congreselor

1. **Alina-Elena Bordea** (speaker), Mihaela Braga, Ioana Iordache, Cristiana Odukoya, Andreea Carp-Velişcu, Elvira Bratila, Poor responders: What is new in 2021? Are we rising to the challenge? - The Third National Congress of ESEI, Poiana Braşov, 1-3 iulie 2021.

2. **Alina-Elena Bordea** (speaker), Mihaela Braga, Ioana Iordache, Cristiana Odukoya, Elvira Bratila, Andreea Carp-Velişcu, Progesterone priming in controlled ovarian stimulation, Hot Topics in OG – Forum Ginecologia, Online, 25 - 26 martie 2021
3. **Elena Alina Bordea** (speaker), Mihaela Braga, Cristiana Odukoya, Ioana Iordache, Andreea Carp-Velişcu, Prof. Elvira Brătilă, Rezerva ovariană scăzută și implicațiile în conduita terapeutică în fertilizarea in vitro, Hot Topics in OG – Forum Ginecologia, Online, 3-4 iulie 2020.
4. **Dr. Elena-Alina Bordea** (speaker), Asist. Univ. Dr. Andreea Velişcu, Prof. Dr. Bogdan Marinescu, Prof. Dr. Elvira Brătilă, Corectia histeroscopica a nisei post operatie cezariana in tratamentul infertilitatii secundare, Zilele Spitalului Clinic de Obstetrica si Ginecologie “Prof. Dr. Panait Sarbu”, Bucuresti, 18-19 octombrie 2019
5. **Alina Elena Bordea** (speaker), Andreea Carp-Velişcu, Mihaela Cosma, Diana Mihai, Bogdan Marinescu, Elvira Brătilă. Rolul histeroscopiei în diagnosticul și tratamentul adenomiozei la pacientele infertile. The second National Congres of EESEI, Sinaia, Romania 20-22 iunie 2019
6. **Alina Elena Bordea** (speaker), Nicoleta Cartas, Mihaela Cosma, Andreea Velişcu, Bogdan Marinescu, Elvira Bratila, Ana-Maria Ciubara, Psychological impact of infertility and infertility treatments among infertile couples, Conferința Europeană de Psihiatrie și Sănătate Mintală „Galatia 2019”, ediția-a III-a, Galati, Romania, 8-12 mai 2019
7. **E. A. Bordea** (speaker), M. Cosma, D. Mihai, Prof. B. Marinescu, Prof. E. Brătilă, A. Carp-Velişcu Luteal phase ovarian stimulation in poor responders – National Congress of Obstetrics and Gynecology Society, Iasi, 19-20 September 2018

8. **E. A. Bordea** (speaker),, M. Cosma, D. Mihai, Prof. B.Marinescu, Prof. E. Brătilă, A. Carp-Velişcu Inositol treatment in the management of poor responder patients. The 14th edition of the National Conference "Vasile Dobrovici Medical Days", 20-21 April 2018, Iasi, Romania. Organised by The Romanian Society of Obstetrics and Gynecology, The Romanian Society of Reproductive Medicine, UMF "Grigore T. Popa" Iasi, Romania.
9. **E. A. Bordea** (speaker),, M. Cosma, M. Neagu, Prof. B.Marinescu, Prof. E. Brătilă, A. Carp-Velişcu Embrioreducția în sarcinile multiple obținute în urma tehnicilor de reproducere umană asistată. The 14th edition of the National Conference "Vasile Dobrovici Medical Days", 20-21 April 2018, Iasi, Romania. Organised by The Romanian Society of Obstetrics and Gynecology, The Romanian Society of Reproductive Medicine, UMF "Grigore T. Popa" Iasi, Romania.

Lucrări științifice prezentate în cadrul congreselor (coautor)

1. Andreea Carp-Velişcu, Mihaela Braga, Cristiana Odukoya, Ioana Iordache, Prof. Bogdan Marinescu, **Elena Alina Bordea**, Management of cesarean scar defect in infertility treatment, Hot Topics in OG – Forum Ginecologia, Online, 3-4 iulie 2020.
2. Carp-Velişcu Andreea, Cosma Mihaela, Odukoya Cristiana, **Bordea Alina**, "Do"’s and dont’'s" în infertilitate, Zilele Spitalului Clinic de Obstetrica si Ginecologie "Prof. Dr. Panait Sirbu", Bucuresti, 18-19 octombrie 2019.
3. Carp-Velişcu Andreea, Cosma Mihaela, Marinescu Bogdan, Brătilă Elvira, **Bordea Alina**, Indicațiile prezervării fertilității. Importanța laparoscopiei, Zilele Spitalului Clinic de Obstetrica si Ginecologie "Prof. Dr. Panait Sirbu", Bucuresti, 18-19 octombrie 2019.
4. Diana Mihai, Andreea Velişcu, Diana Comandaşu, **Alina Elena Bordea**, Ciprian Coroleucă, Mihaela Cosma, Claudia Mehedințu, Costin Berceanu, Elvira Brătilă. Prezervarea fertilității:

o abordare sigură ce ar trebui să devină standard la pacientele cu cancer. Al 17-lea Congres national al Societatii de Obstetrică si Ginecologie din Romania 20-22 septembrie 2019, Iași, Romania.

5. Diana Mihai, Andreea Velișcu, Diana Comandașu, Cătălin Coroleucă, Ciprian Coroleucă, Claudia Mehedințu, **Alina Elena Bordea**, Mihaela Braga, Elvira Brătilă. Strategia „freeze-all”: rata de sarcini și prognosticul obstetrical comparativ cu metoda clasică. The second National Congress of EESEI, Sinaia, Romania, 20-22 iunie 2019.
6. Andreea Carp-Velișcu, Mihaela Cosma, **Elena Alina Bordea**, Prof. Bogdan Marinescu, Prof. Elvira Brătilă, Pregătirea endometrului în procedurile de FIV, încă o enigmă?, National Congress of Obstetrics and Gynecology Society, Iasi, 20-22 September 2018.
7. Diana Mihai, Andreea Velișcu, Diana Comandașu, **Alina Elena Bordea**, Mihaela Cosma, Ciprian Coroleucă, Costin Berceanu, Claudia Mehedințu. Surgery in infertile patients with endometriosis - when is it really necessary? The 17th National Congress Of the Romanian Society of Obstetrics and Gynaecology, 20-22 Sept 2018, Iasi, Romania.
8. Diana Mihai, Andreea Velișcu, Diana Comandașu, **Alina Elena Bordea**, Ciprian Coroleucă, Mihaela Cosma, Claudia Mehedințu, Costin Berceanu, Elvira Brătilă. Prezervarea fertilității: o abordare sigură ce ar trebui să devină standard la pacientele cu cancer. Al 17-lea Congres national al Societatii de Obstetrică si Ginecologie din Romania 20-22 sept 2018 Iași, Romania.
9. Diana Mihai, Andreea Velișcu, Claudia Mehedințu, Costin Berceanu, Diana Comandașu, Ciprian Coroleucă, Mihaela Cosma, **Bordea Alina**, Elvira Brătilă. Endometriosis and infertility - the need for social freezing. First National Romanian Conference of Endometriosis, organised by The Est European Society of Endometriosis and Infertility. 14-16th June 2018. Sinaia, Romania.

10. Diana Mihai, Andreea Velişcu, Diana Comandaşu, Cătălin Coroleucă, Ciprian Coroleucă, Claudia Mehedinţu, **Alina Elena Bordea**, Cosma Mihaela, Elvira Brătilă. The risk of monozygotic monochorionic twin pregnancy after fresh or cryopreserved single embryo transfer. · The 14th edition of the National Conference "Vasile Dobrovici Medical Days", 20-21 April 2018, Iasi, Romania. Organised by The Romanian Society of Obstetrics and Gynecology, The Romanian Society of Reproductive Medicine, UMF "Grigore T. Popa" Iasi, Romania.
11. Diana Mihai, Andreea Velişcu, Diana Comandaşu, Cătălin Coroleucă, Ciprian Coroleucă, Claudia Mehedinţu, **Alina Elena Bordea**, Cosma Mihaela, Elvira Brătilă. The risk of placenta accreta after frozen embryo transfer. The 14th edition of the National Conference "Vasile Dobrovici Medical Days", 20-21 April 2018, Iasi, Romania. Organised by The Romanian Society of Obstetrics and Gynecology, The Romanian Society of Reproductive Medicine, UMF "Grigore T. Popa" Iasi, Romania.
12. M. Cosma, A. Carp-Velişcu, **E. A. Bordea**, Prof. B. Marinescu, Prof. E. Brătilă Diagnostic și tratament al uterului dismorfic. Uterul în T. The 14th edition of the National Conference "Vasile Dobrovici Medical Days", 20-21 April 2018, Iasi, Romania. Organised by The Romanian Society of Obstetrics and Gynecology, The Romanian Society of Reproductive Medicine, UMF "Grigore T. Popa" Iasi, Romania. A. Carp-Velişcu, E. A. Bordea, M. Cosma, Prof. B. Marinescu, Prof. E. Brătilă Autologous platelet-rich plasma in endometrial growth: our clinical experience - - Actualități în Obstetrică și Ginecologie – Forum Ginecologia.ro, București, 2018
13. Carp-Velişcu, **E. A. Bordea**, M. Cosma, Prof. B. Marinescu, Prof. E. Brătilă Corecția histeroscopică a uterului în T - A - Actualități în Obstetrică și Ginecologie – Forum Ginecologia.ro, București, 2018

14. A. Carp-Velișcu, **E. A. Bordea**, M. Cosma, Prof. B. Marinescu, Prof. E. Brătilă Diagnosticul uterului în “T” cu ajutorul ultrasonografiei 3D. Al VI lea Congres al Societății de Ultrasonografie în Obstetrică și Ginecologie, București, 2018

Co-autor într-o carte națională

1. Capitolele 1, 8, 10, 14 din Noțiuni de Reproducere Umană Asistată, Autori Andreea Carp-Veliscu, Bogdan Marinescu, Editura Medicala Universitara (ISBN 978-973-106-305-8), Craiova 2019

<https://www.libriadelin.ro/carte/notiuni-de-reproducere-umana-asistata-andreea-carp-veliscu-bogdan-marinescu--i60802>

Premii în cadrul congreselor

Special award of recognition – Prof. Univ Dr. Marin Burlea Award „Galatia 2019” - 12.05.2019
- Psychoemotional impact of infertility and infertility treatments among infertile couples -
BORDEA Alina Elena, CARTAS Nicoleta, BRAGA Mihaela, CARP-VELIȘCU Andreea
MARINESCU Bogdan, BRĂTILĂ Elvira, CIUBARĂ Ana-Maria.