

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
MEDICINĂ GENERALĂ  
NEONATOLOGIE

*IMPLICAȚIILE FERTILIZĂRII IN VITRO ASUPRA  
SARCINII ȘI PROGNOSTICULUI NEONATAL*

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

Conducător de doctorat:  
**PROF. UNIV. DR. SIMONA VLĂDĂREANU**

**Student-doctorand:  
ANDREEA MĂDĂLINA BĂNICĂ**

## Cuprins

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Introducere .....</b>  | <b>1</b>  |
| <b>2. Ipoteza și obiectivele studiului .....</b>   | <b>4</b>  |
| <b>3. Metodologia cercetării.....</b>  | <b>5</b>  |
| <b>4. Rezultate .....</b>  | <b>6</b>  |
| <b>4.1 Analiza descriptivă a lotului de pacienți.....</b>  | <b>6</b>  |
| <b>4.2 Analiza caracteristicilor și complicațiilor materne din grupul FIV versus concepție spontană.....</b>   | <b>6</b>  |
| <b>4.3 Analiza caracteristicilor și complicațiilor neonatale din grupul FIV versus concepție spontană.....</b>   | <b>7</b>  |
| <b>4.4 Analiza investigațiilor și tratamentului neonatal din grupul FIV versus concepție spontană.....</b>   | <b>8</b>  |
| <b>4.5 Analiza caracteristicilor FIV în sarcinile unice versus multiple .....</b>  | <b>9</b>  |
| <b>4.6 Analiza relației dintre tipul de ovocit utilizat și caracteristicile/complicațiile materne .....</b>  | <b>10</b> |
| <b>4.7 Analiza relației dintre tipul de ovocit utilizat și caracteristicile/complicațiile neonatale .....</b>  | <b>11</b> |
| <b>4.8 Analiza relației dintre tipul de ovocit utilizat și necesitatea investigațiilor și tratamentului neonatal.....</b>  | <b>11</b> |
| <b>4.9 Analiza logistică multivariabilă a FIV, nuliparității și vârstei materne &gt; 35 de ani pentru estimarea riscului de complicații materne și neonatale .....</b> | <b>12</b> |
| <b>5. Discuții .....</b>   | <b>14</b> |
| <b>6. Concluzii și perspective .....</b>   | <b>18</b> |
| <b>Bibliografie selectivă.....</b>   | <b>21</b> |
| <b>Lista lucrărilor științifice publicate.....</b>   | <b>23</b> |

## 1. Introducere

În ultimii ani, infertilitatea a devenit o problemă importantă de sănătate publică având impact semnificativ asupra calității vieții cuplurilor diagnosticate cu această afecțiune. Cauzele sunt multiple putând afecta atât pacienții de sex feminin, cât și pe cei de sex masculin. Având în vedere importanța publică a infertilității asociată diferitelor patologii, s-a investit foarte mult în cercetare cu scopul identificării unor soluții care să trateze și să îmbunătățească starea de sănătate a acestui grup de pacienți.

Metodele de reproducere asistată au dobândit un avans tehnologic impresionant de-a lungul timpului, în prezent existând o varietate de tehnici care pot fi adaptate individual, în funcție de patologia preexistentă care a determinat apariția infertilității. Cele mai frecvent descrise și utilizate sunt fertilizarea in vitro (FIV), inseminarea intracitoplasmatică a spermatozoidului, transferul intrafalopian al gameților și chiar obținerea unei sarcini prin intermediul ovocitelor donate.

După folosirea îndelungată a reproducerii asistate, studiile efectuate pe aceste loturi de pacienți au demonstrat că aceste sarcini asociază un risc mai mare de complicații, comparativ cu sarcinile obținute spontan. Cercetătorii au încercat să identifice factorii de risc care sunt asociați cu complicațiile raportate, însă au descoperit că nu poate fi stabilit cu exactitate un factor cauzal. Inițial, s-a considerat că tehnicile de reproducere asistată determină complicații în sarcină, ulterior însă, s-a luat în discuție dacă etiologia infertilității nu poate avea un efect sinergic cu metodele de tratament folosite. Totodată, avansul cercetării a dus la identificarea unor factori de risc adiționali, individuali pentru pacient, care par să influențeze prognosticul final al sarcinilor obținute prin reproducere asistată. În acest sens, vârsta maternă s-a considerat a fi un factor de risc important, deoarece s-a demonstrat că femeile cu vârsta avansată tind să opteze pentru aceste metode de tratament posibil și din cauza rezervei ovariene reduse, dar și din cauza comorbidităților preexistente. Ceilalți factori de risc identificați sunt nuliparitatea, indicele de masă corporală crescut, statutul de fumător, medicația cronică.

Complicațiile raportate în literatura de specialitate asociate metodelor de reproducere asistată pot fi subîmpărțite în complicații materne și neonatale. Din cele materne, cele mai frecvent descrise au fost hipertensiunea arterială indusă de sarcină, complicată de preeclampsie sau eclampsie, precum și anomaliile placentare, diabetul gestațional și afecțiuni biliare de tipul colestatizei de sarcină.

În ceea ce privește complicațiile neonatale raportate, printre acestea se numără rata crescută a prematurității, modificarea greutatei normale la naștere sau raportată la vârsta de gestație, prezența anomaliilor congenitale identificabile la naștere, creșterea internării în secțiile de terapie intensivă neonatală pentru monitorizare și tratament adecvat în funcție de complicațiile identificate.

Două subiecte care au dobândit interes în ultima perioadă de timp sunt protocolul de transfer embrionar utilizat și tipul de ovocit ales pentru obținerea unei sarcini.

Rata crescută a prematurității în rândul nou-născuților obținuți prin reproducere asistată a determinat cercetarea atentă a cauzelor care pot explica acest efect. Astfel, s-a constatat că o mare parte din sarcinile obținute prin reproducere asistată sunt sarcini multiple, ceea ce crește riscul de prematuritate indiferent de prezența infertilității, respectiv tratamentul acesteia.

Din acest motiv, s-a considerat necesară implementarea unor protocoale cu scopul reducerii numărului de embrioni transferați pentru îmbunătățirea prognosticului gravidelor și nou-născuților. În prezent, cel mai frecvent protocol utilizat de câteva țări din Europa este cel de transfer a unui singur embrion. Deși s-a observat că transferul unui singur embrion nu crește șansa de obținere a unei sarcini, acesta reduce riscurile asociate cu transferul unui număr > 3 embrioni.

În ceea ce privește tipul de ovocit utilizat pentru obținerea unei sarcinii, au fost identificate diferențe semnificative între utilizarea ovocitelor proaspete și tehnicile de crioprezervare. S-a demonstrat că ovocitele congelate prezintă beneficii importante pentru gravide în sensul că reduc incidența sindromului de hiperstimulare ovariană asociată cu transferul ovocitelor proaspete, pe de altă parte cresc riscul hipertensiv în sarcină.

Din punct de vedere al impactului neonatal, ovocitele congelate reduc incidența prematurității și a greutatei mici la naștere, însă, o parte din acești nou-născuți au risc crescut de greutate mare pentru vârsta de gestație. Din acest motiv, trebuie aleasă cu atenția populația de femei care se încadrează în protocolul de crioprezervare, având beneficii maxime și riscuri minime.

În România, din anul 2015 funcționează Programul Național de Reproducere Asistată, care sprijină financiar cuplurile infertile pentru obținerea unei sarcini. În acest program sunt incluse tehnicile de fertilizare in vitro, inseminare intrauterină, inseminare intracitoplasmică a spermatozoidului, screeningul și diagnosticul genetic preimplantare. Introducerea relativ recentă a acestui program poate explica numărul redus de studii pe acest grup populațional de pacienți.

Motivația alegerii temei reiese din lipsa statisticilor naționale în ceea ce privește prognosticul nou-născuților obținuți prin intermediul reproducerii asistate. Aceste statistici au

drept scop îmbunătățirea managementului acestor sarcini cunoscându-se impactul fiecărei proceduri de reproducere asistată asupra gravidei și nou-născutului. De asemenea, identificarea factorilor de risc asociați cu reproducerea asistată atenționează asupra necesității de monitorizare atentă a acestor sarcini precum și implementarea unor protocoale de follow-up a nou-născuților, respectiv populației pediatrice asociată FIV. Aceste protocoale sunt necesare întrucât au fost raportate complicații și malformații identificate la distanță de momentul nașterii. Urmărirea în dinamică a acestor pacienți permite identificarea precoce și tratarea corespunzătoare a pacienților pediatrici obținuți prin intermediul fertilizării in vitro.

## **2. Ipoteza și obiectivele studiului**

Infertilitatea captează tot mai mult atenția clinicienilor la nivel mondial din cauza reducerii semnificative a calității vieții pacienților secundar impactului psiho-socio-emoțional pe care îl are incapacitatea de a concepe un copil.

Din acest motiv, în ultimele decenii s-a investit tot mai mult în cercetare cu scopul de a identifica factori de risc care să poată explica complicațiile asociate cu procedurile de reproducere asistată. Aceștia pot fi pe de-o parte factori individuali, raportați la pacient, dar și factori care țin de tratamentul folosit pentru reducerea infertilității.

Majoritatea informațiilor cunoscute în prezent despre acest subiect provin din studii efectuate la nivel internațional, însă în România cercetarea în ceea ce privește complicațiile determinate de reproducerea asistată și mai ales, impactul asupra nou-născutului, sunt la început de drum. Nevoia urgentă de a cunoaște statistici naționale raportate la informațiile deja cunoscute au pus bazele lucrării de față.

Obiectivul principal al acestui studiu este demonstrarea unor corelații între utilizarea tehnicii de fertilizare in vitro și creșterea riscului de complicații materne și neonatale pe o cohortă de pacienți din România.

### 3. Metodologia cercetării

Studiul de față a fost realizat în perioada 2017-2021 și are un design observațional, analitic, de tip cohortă, datele utilizate fiind obținute atât retrospectiv, cât și prospectiv.

Cercetarea a fost efectuată în Spitalul Universitar de Urgență Elias, în cadrul Departamentului de Obstetrică-Ginecologie și Neonatologie.

Datele utilizate în acest studiu au fost obținute preponderent din foile de observație ale pacienților internați în perioada mai sus menționată în secțiile de Obstetrică-Ginecologie și Neonatologie, precum și anamnestice.

Pacienții care au îndeplinit criteriile de includere au constat în gravide care au obținut sarcini (unice sau multiple) prin intermediul fertilizării in vitro, gravide care au obținut o sarcină spontan, nou-născuții obținuți prin fertilizare in vitro și cei concepuți spontan.

Am exclus din acest studiu sarcinile obținute prin alte metode de reproducere asistată decât fertilizarea in vitro, cele obținute prin ovocite sau spermatozoizi donați și sarcinile care îndeplineau o parte din criteriile de includere dar cu date incomplete care nu ar fi permis realizarea analizei statistice.

Cele două loturi studiate – FIV versus control au fost subîmpărțite în sarcini unice versus multiple și au fost grupate în raport de 1:1 înainte de excluderea celor care nu îndeplineau criteriile necesare realizării acestui studiu.

Variabilele analizate au inclus date despre gravidă și date despre nou-născut. Pentru grupul de gravide s-au colectat informații demografice dar și date despre complicațiile apărute în sarcină.

Pentru nou-născut au fost colectate informații demografice care au cuprins vârsta de gestație, greutatea la naștere și modificările acesteia, riscul de prematuritate și complicațiile asociate nașterii premature, dar și tratamentul folosit.

Pentru analiza statistică au fost utilizate programele de statistică Microsoft Excel și IBM SPSS Statistics 20.0

## 4. Rezultate

### 4.1 Analiza descriptivă a lotului de pacienți

Baza de date a acestui studiu a inclus 177 nou-născuți incluși în lotul FIV și 200 nou-născuți incluși în lotul control. Ambele loturi analizate au inclus atât sarcini unice, cât și sarcini multiple (Tabel 4.1).

Tabel 4.1 Caracteristici materne și neonatale pentru grupul FIV/concepție spontană

| Variabila + lotul de studiu      | Nr  | Minimum | Maximum | Media   | Deviația standard | p Kruskal-Wallis |
|----------------------------------|-----|---------|---------|---------|-------------------|------------------|
| Vârsta maternă   Studiu Multiple | 77  | 25      | 50      | 34.70   | 5.73              | < 0.0001         |
| Vârsta maternă   Studiu Unice    | 100 | 26      | 50      | 35.75   | 5.46              |                  |
| Vârsta maternă   Control         | 200 | 19      | 44      | 30.63   | 5.11              |                  |
| VG   Studiu Multiple             | 77  | 26      | 38      | 35.86   | 2.07              | < 0.0001         |
| VG   Studiu Unice                | 100 | 33      | 40      | 37.94   | 1.73              |                  |
| VG   Control                     | 200 | 33      | 42      | 38.85   | 1.22              |                  |
| GN   Studiu Multiple             | 77  | 800     | 3080    | 2314.16 | 412.06            | < 0.0001         |
| GN   Studiu Unice                | 100 | 1580    | 4550    | 3056.30 | 562.33            |                  |
| GN   Control                     | 200 | 1530    | 4460    | 3266.75 | 418.52            |                  |

Analizând vârsta maternă, vârsta de gestație și greutatea la naștere prin intermediul testului Kruskal-Wallis am identificat diferențe semnificative între loturile analizate ( $p < 0.0001$ ).

### 4.2 Analiza caracteristicilor și complicațiilor materne din grupul FIV versus concepție spontană

Am inclus în studiu variabile care corespund caracteristicilor materne și care pot fi considerate factori de risc adiționali, precum vârsta maternă și paritatea. Analiza statistică a demonstrat că există diferențe semnificative statistic în ceea ce privește vârsta maternă <35 de ani între lotul de studiu și lotul control ( $p < 0.0001$ ), fără diferențe însă între cele două subploturi FIV ( $p=0.276$ ). De asemenea, am analizat pacientele incluse în studiu pentru riscul de complicații materne asociate și am identificat diferențe semnificative statistic pentru hipertensiunea arterială indusă de sarcină (HTA-IS) și pentru anomaliile placentare ( $p=0.0011$ , respectiv  $p=0.0113$ ). Aceste diferențe nu au fost demonstrate pentru sarcinile unice FIV versus sarcinile multiple FIV (Tabel 4.2).



Tabel 4.2 Caracteristicile și complicațiile materne din grupul FIV/concepție spontană

| Variabila              | p Chi2 total | p Chi2 Studiu Multiple vs Unice |
|------------------------|--------------|---------------------------------|
| Tipul sarcinii         | < 0.0001     | < 0.0001                        |
| Vârsta maternă <35 ani | < 0.0001     | 0.276                           |
| Gesta                  | 0.758        | 0.331                           |
| Para                   | < 0.0001     | < 0.0001                        |
| Diabet gestațional     | 0.272        | 0.181                           |
| HTA indusă de sarcină  | 0.0011       | 0.180                           |
| Anomalii placentare    | 0.0113       | 0.959                           |
| Preeclampsie           |              | 0.704                           |

#### 4.3 Analiza caracteristicilor și complicațiilor neonatale din grupul FIV versus concepție spontană

În ceea ce privește analiza caracteristicilor și complicațiilor neonatale din studiul de față (tabel 4.3), am identificat diferențe semnificative statistic pentru modul nașterii. Astfel, am demonstrat că sarcinile FIV tind să fie extrase frecvent prin operație cezariană comparativ cu lotul control ( $p < 0.0001$ ). De asemenea, diferențe semnificative statistic au fost identificate pentru riscul de internare în terapie intensivă neonatală (TINN,  $p < 0.0001$ ), riscul de prematuritate ( $p < 0.0001$ ), greutate mică la naștere ( $p < 0.0001$ ) și greutate mare la naștere ( $p = 0.034$ ) între lotul FIV versus lotul control. În ceea ce privește complicațiile neonatale apărute imediat postnatal, am identificat diferențe semnificative statistic pentru sindromul de detresă respiratorie (SDR,  $p < 0.0001$ ), apnee de prematuritate ( $p = 0.004$ ), hipotensiune arterială ( $p < 0.0001$ ) și variații ale glicemiei serice ( $p < 0.0001$ ).

Analiza complicațiilor neonatale între sarcinile unice FIV și cele multiple FIV (tabel 4.3) a demonstrat diferențe semnificative statistic pentru riscul de internare în TINN ( $p < 0.0001$ ), riscul de prematuritate ( $p < 0.0001$ ) și greutate mică la naștere ( $p < 0.0001$ ), riscul de restricție de creștere intrauterină (RCIU,  $p = 0.047$ ), riscul de a dezvolta SDR ( $p < 0.0001$ ), hipotensiune arterială ( $p < 0.010$ ) și variații ale glicemiei serice ( $p = 0,000$ ).

Tabel 4.3 Analiza caracteristicilor și complicațiilor neonatale din loturile de studiu

| Variabila                | p Chi2 total | p Chi2 Studiu Multiple vs Unice |
|--------------------------|--------------|---------------------------------|
| Modul nașterii           | < 0.0001     | 0.379                           |
| Sexul nou-născutului     | 0.869        | 0.737                           |
| Internare în TINN        | < 0.0001     | < 0.0001                        |
| Scor Apgar <7 (1 min)    | 0.826        | 0.791                           |
| Prematur                 | < 0.0001     | < 0.0001                        |
| LBW                      | < 0.0001     | < 0.0001                        |
| SGA                      | < 0.0001     | < 0.0001                        |
| LGA                      | 0.034        | 0.539                           |
| Macrosom                 | 0.227        | 0.076                           |
| RCIU                     | 0.085        | 0.047                           |
| Malformații              | 0.120        | 0.457                           |
| SDR                      | < 0.0001     | < 0.0001                        |
| Hipotensiune arterială   | < 0.0001     | 0.010                           |
| Apnee prematuritate      | 0.004        | 0.283                           |
| Variații glicemie serică | < 0.0001     | 0                               |

#### 4.4 Analiza investigațiilor și tratamentului neonatal din grupul FIV versus concepție spontană

Având în vedere că un număr semnificativ de nou-născuți au necesitat internare în TINN, am considerat oportună realizarea unei analize statistice pentru a evalua riscul de a necesita terapie intensivă în perioada neonatală în lotul FIV și lotul control (tabel 4.4).

Astfel, efectuând testul Chi pătrat am identificat diferențe semnificative statistic pentru riscul de a necesita suport respirator cu oxigenoterapie ( $p < 0.0001$ ), ventilație non-invazivă cu Neo-puff ( $p < 0.0001$ ), respectiv CPAP nazal ( $p = 0.001$ ). De asemenea, am identificat că nou-născuții incluși în lotul FIV au un risc mai mare de a necesita perfuzie de reechilibrare hidro-electrolitică ( $p < 0.0001$ ), medicație vaso-activă ( $p < 0.0001$ ) și antibioterapie ( $p < 0.0001$ ), comparativ cu lotul control. Analiza investigațiilor imagistice a identificat că pacienții din lotul FIV asociază un risc mai mare de malformații cerebrale față de pacienții incluși în lotul control ( $p = 0.0176$ ). Între grupul FIV de sarcini unice versus multiple am identificat diferențe semnificative pentru necesitatea de oxigenoterapie ( $p < 0.0001$ ), ventilație non-invazivă cu Neo-puff ( $p = 0.017$ ), perfuzie de reechilibrare hidro-electrolitică ( $p = 0,000$ ), medicație vaso-activă ( $p = 0.028$ ) și antibioterapie ( $p < 0.0001$ ).

Tabel 4.4 Analiza investigațiilor și tratamentului neonatal din loturile de studiu

| Variabila                  | p Chi2 total | p Chi2 Studiu Multiple vs Unice |
|----------------------------|--------------|---------------------------------|
| Necesitate oxigenoterapie  | < 0.0001     | < 0.0001                        |
| Neopuff                    | < 0.0001     | 0.017                           |
| CPAP nazal                 | 0.001        | 0.983                           |
| IOT – ventilație mecanică  | 0.063        | 0.953                           |
| Ecografie transfontanelară | 0.0176       | 0.02885                         |
| Ecocord – Malf. cardiace   | 0.105        | 0.57                            |
| Surfactant exogen          | 0.172        | 0.972                           |
| PEV                        | < 0.0001     | 0                               |
| Antibiototerapie           | < 0.0001     | < 0.0001                        |
| Medicație vaso-activă      | < 0.0001     | 0.028                           |
| Transfuzii sanguine        | 0.643        | 0.454                           |

#### 4.5 Analiza caracteristicilor FIV în sarcinile unice versus multiple

Întrucât am inclus în studiul de față o singură procedură de reproducere asistată, am obținut informații despre o parte din etapele fertilizării in vitro, mai exact despre tipul de ovocit utilizat și numărul de embrioni transferați pentru obținerea unei sarcini. Analiza statistică efectuată pe lotul FIV de sarcini unici, respectiv multiple (tabel 4.5) a demonstrat diferențe semnificative în ceea ce privește numărul de embrioni transferați ( $p < 0.0001$ ). Am constatat că 21% din sarcinile unice au beneficiat de transferul a 2 embrioni, fără menținerea viabilității ambilor embrioni până la finalul sarcinii. În acest caz, dacă ar fi luată în considerare teoria sindromului „geamănului dispărut”, aceasta ar putea explica o parte din complicațiile neonatale din sarcinile unice FIV (Fig. 4.1).

Tabel 4.5 Tipul de ovocit și numărul embrionilor transferați în sarcinile FIV

| Variabila                    | p Chi2 Studiu Multiple vs Unice |
|------------------------------|---------------------------------|
| Ovocit proaspăt/congelat     | 0.219                           |
| 1 embrion transferat - SET   | < 0.0001                        |
| 2 embrioni transferați - DET | < 0.0001                        |
| >2 embrioni transferați      | 0.972                           |

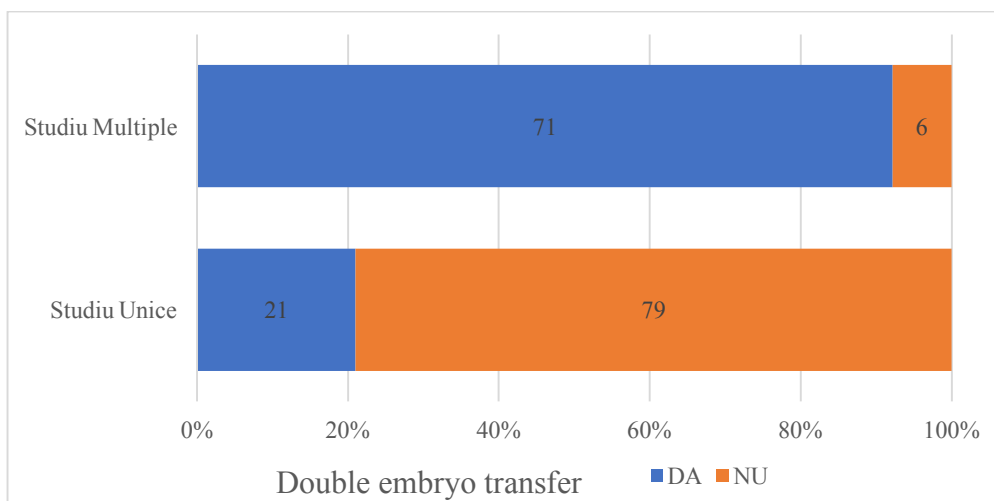


Fig. 4.1 Compararea distribuțiilor loturilor în funcție de transferul a doi embrioni

#### 4.6 Analiza relației dintre tipul de ovocit utilizat și caracteristicile/complicațiile materne

Conform literaturii de specialitate, tipul de ovocit utilizat în cadrul procedurii de reproducere asistată pentru obținerea unei sarcini poate influența prognosticul acelei sarcini prin creșterea sau reducerea riscului de complicații materne și neonatale.

Am realizat o analiză statistică pentru a demonstra o asocieră între tipul de ovocit utilizat și complicațiile materne apărute în cadrul lotului de pacienți incluși în acest studiu. În tabelul 4.6 putem observa că tipul de ovocit folosit, cu predilecție cel congelat, crește riscul de diabet gestațional ( $p=0.006$ ) și de anomalii placentare ( $p=0.032$ ) pentru gravidele din lotul FIV.

Tabel 4.6 Relația dintre tipul ovocitelor folosite și caracteristicile/complicațiile materne

| Variabila              | p Chi pătrat | Semnificație |
|------------------------|--------------|--------------|
| Vârsta maternă <35 ani | 0.256        | NS           |
| Diabet gestațional     | 0.006        | S            |
| HTA indusă de sarcină  | 0.172        | NS           |
| Anomalii placentare    | 0.032        | S            |
| Preeclampsie           | 0.198        | NS           |

#### 4.7 Analiza relației dintre tipul de ovocit utilizat și caracteristicile/complicațiile neonatale

De asemenea, am vrut să identificăm dacă tipul de ovocit utilizat influențează riscul de apariție a complicațiilor neonatale în lotul de pacienți obținuți prin FIV (tabel 4.7).

Analiza statistică utilizând testul Chi pătrat a identificat diferențe semnificative statistic pentru riscul de a avea un scor Apgar <7 la 1 minut de viață ( $p=0.005$ ), riscul de prematuritate ( $p=0.033$ ), SDR ( $p=0.000$ ), apnee de prematuritate ( $p=0.001$ ) și hipotensiune arterială ( $p=0.016$ ) în asociere cu ovocitele congelate.

Tabel 4.7 Relația dintre tipul ovocitelor folosite și caracteristicile/complicațiile neonatale

| Variabila                | p Chi pătrat | Semnificație |
|--------------------------|--------------|--------------|
| Sexul nou-născutului     | 0.593        | NS           |
| Internare în TINN        | 0.070        | NS           |
| Scor Apgar < 7 (1 min)   | 0.005        | S            |
| Prematur                 | 0.033        | S            |
| LBW                      | 0.547        | NS           |
| SGA                      | 0.967        | NS           |
| LGA                      | 0.503        | NS           |
| MACROSOM                 | 0.315        | NS           |
| RCIU                     | 0.249        | NS           |
| Malformații              | 0.846        | NS           |
| SDR                      | 0.000        | HS           |
| Hipotensiune arterială   | 0.016        | S            |
| Apnee prematuritate      | 0.001        | HS           |
| Variații glicemie serică | 0.120        | NS           |

#### 4.8 Analiza relației dintre tipul de ovocit utilizat și necesitatea investigațiilor și tratamentului neonatal

În tabelul 4.8 putem observa că utilizarea ovocitelor congelate crește riscul ca nou-născuții din grupul FIV să necesite ventilație non-invazivă cu Neo-puff ( $p=0.000$ ), respectiv CPAP nazal ( $p=0.000$ ), precum și riscul de a necesita administrare de surfactant exogen ( $p=0.000$ ), perfuzie de reechilibrare hidro-electrolitică ( $p=0.004$ ) și antibioterapie ( $p=0.007$ ). De asemenea, utilizarea ovocitelor congelate crește riscul de a identifica malformații cerebrale la nou-născuții din lotul FIV ( $p=0.034$ ).

Tabel 4.8 Relația dintre tipul ovocitelor folosite și necesitatea investigațiilor și tratamentului neonatal

| Variabila                  | p Chi pătrat | Semnificație |
|----------------------------|--------------|--------------|
| Necesitate oxigenoterapie  | 0.127        | NS           |
| Neopuff                    | 0.000        | HS           |
| CPAP nazal                 | 0.000        | HS           |
| IOT- ventilație mecanică   | 0.056        | NS           |
| Ecografie transfontanelară | 0.034        | S            |
| Ecocord- malf. cardiace    | 0.055        | NS           |
| Surfactant exogen          | 0.000        | HS           |
| PEV                        | 0.004        | S            |
| Antibioterapie             | 0.007        | S            |
| Medicație vaso-activă      | 0.055        | NS           |
| Transfuzii sanguine        | 0.294        | NS           |

#### 4.9 Analiza logistică multivariată a FIV, nuliparității și vârstei materne > 35 de ani pentru estimarea riscului de complicații materne și neonatale

Având în vedere faptul că prognosticul sarcinilor FIV este influențat și de alți factori de risc independenți de tehnica de reproducere asistată în sine, dar și de etiologia infertilității, am realizat o analiză multivariată pentru a identifica dacă cele trei variabile independente influențează riscul de apariție a complicațiilor materne și neonatale.

Astfel, în tabelul 4.9 putem observa că prezența simultană a celor trei variabile de predicție – FIV, nuliparitatea și vârsta maternă >35 de ani cresc semnificativ riscul de HTA-IS ( $p=0.0343$ ), anomalii placentare ( $p=0.0064$ ) și diabet gestațional ( $p=0.0470$ ).

Tabel 4.9 Influența celor trei variabile independente asupra riscului de complicații materne

| Variabila           | p Log (Likelihood Ratio) | p Score | p Wald | Semnificație model |
|---------------------|--------------------------|---------|--------|--------------------|
| HTA-IS              | 0.0398                   | 0.0343  | 0.0490 | S                  |
| Anomalii placentare | 0.0097                   | 0.0064  | 0.0170 | S                  |
| DG                  | 0.0337                   | 0.0470  | 0.0774 | S                  |

De asemenea, în tabelul 4.10 am demonstrat că prezența simultană a nuliparității, a vârstei materne avansate (>35 de ani) și procedura de fertilizare in vitro au influență înalt semnificativă asupra riscului de internare în TINN ( $p<0.0001$ ), de prematuritate ( $p=0.0004$ ) și greutate mică la naștere ( $p=0.0001$ ), riscului de SDR ( $p=0.0002$ ) și hipotensiune arterială

( $p=0.0043$ ). Am observat că cele trei variabile au semnificație statistică și asupra riscului de a necesita oxigenoterapie ( $p<0.0001$ ) și ventilație în sistem non-invaziv (Neo-puff –  $p=0.0035$ , CPAP nazal –  $p=0.0815$ ), perfuzie de reechilibrare hidro-electrolitică ( $p=0.0011$ ), antibioterapie ( $p=0.0014$ ) și medicație vaso-activă ( $p=0.0012$ ).

Tabel 4.10 Influența celor trei variabile independente asupra riscului de complicații neonatale

| Variabila             | p Log (Likelihood Ratio) | p Score  | p Wald   | Semnificație model |
|-----------------------|--------------------------|----------|----------|--------------------|
| TINN                  | < 0.0001                 | < 0.0001 | < 0.0001 | HS                 |
| Apgar <7 (1 min)      | 0.2222                   | 0.2090   | 0.2732   | NS                 |
| Prematur              | 0.0001                   | 0.0002   | 0.0004   | HS                 |
| LBW                   | < 0.0001                 | < 0.0001 | 0.0001   | HS                 |
| SGA                   | 0.5883                   | 0.5911   | 0.5950   | NS                 |
| LGA                   | 0.2895                   | 0.3003   | 0.3158   | NS                 |
| Macrosom              | 0.1474                   | 0.1437   | 0.1762   | NS                 |
| RCIU                  | 0.2789                   | 0.3549   | 0.4302   | NS                 |
| SDR                   | < 0.0001                 | < 0.0001 | 0.0002   | HS                 |
| Hipotensiune          | < 0.0001                 | < 0.0001 | 0.0043   | HS                 |
| Apnee prematur        | 0.1222                   | 0.1604   | 0.2477   | NS                 |
| Oxigenoterapie        | < 0.0001                 | < 0.0001 | < 0.0001 | HS                 |
| Neopuff               | 0.0002                   | 0.0005   | 0.0035   | HS                 |
| CPAP nazal            | 0.0210                   | 0.0317   | 0.0815   | S                  |
| Surfactant exogen     | 0.0652                   | 0.1769   | 0.8782   | NS                 |
| IOT-VM                | 0.1377                   | 0.1442   | 0.2038   | NS                 |
| PEV                   | 0.0003                   | 0.0006   | 0.0011   | HS                 |
| Antibioterapie        | 0.0002                   | 0.0006   | 0.0014   | HS                 |
| Medicație vaso-activă | 0.0006                   | 0.0005   | 0.0012   | HS                 |
| Transfuzii sanguine   | 0.6315                   | 0.6305   | 0.6356   | NS                 |

## 5. Discuții

În urma analizei statistice a celor trei loturi de pacienți (FIV – sarcini unice, sarcini multiple, lotul control), am constatat că utilizarea fertilizării in vitro crește riscul de complicații materne și neonatale pe această cohortă restrânsă de pacienți.

Din punct de vedere demografic am demonstrat că gravidele din grupul control tind să aibă vârsta < 35 de ani, comparativ cu lotul de studiu. Nou-născuții obținuți prin FIV tind să fie mai degrabă prematuri, având o vârstă de gestație medie de 35 de săptămâni pentru sarcinile multiple, respectiv 37 săptămâni pentru cele unice. De asemenea, pacienții din lotul FIV tind să aibă o greutate mică la naștere, sub 2500 de grame.

Analizând datele, am observat că femeile din grupul FIV tind să transfere un număr mediu de 2 embrioni pentru obținerea unei sarcini, ceea ce crește semnificativ procentul de sarcini multiple din lotul de studiu. Numărul sarcinilor multiple reprezintă aproximativ jumătate din numărul total al sarcinilor obținute prin FIV ceea ce poate explica vârsta de gestație medie încadrată în definiția prematurității.

Analizând factorii de risc individuali, precum paritatea femeilor incluse în studiu, am observat diferențe semnificative statistic între lotul FIV și lotul control. Astfel, am observat că femeile care suferă de infertilitate tind să fie nulipare față de cele care reușesc să obțină o sarcină prin concepție spontană. Aceste rezultate au fost identificate și în literatura de specialitate. [1]

În ceea ce privește complicațiile materne raportate în sarcinile din studiul de față, am identificat diferențe semnificative între lotul FIV și cel control pentru riscul de HTA-IS. Rezultatele au fost confirmate de studii din literatura de specialitate, în care utilizarea FIV crește riscul de complicații hipertensive în sarcină.[2,3] Riscul de a dezvolta HTA-IS se corelează cu impactul pe care această patologie îl are asupra vascularizației placentare, crescând semnificativ riscul de prematuritate.[4] De asemenea, la nivel general, dezvoltarea complicațiilor hipertensive apare odată cu înaintarea în vârstă, iar rezultatele studiului nostru demonstrează că pacientele FIV au mai frecvent vârstă avansată și dezvoltă mai frecvent HTA-IS. Un alt factor de risc asociat cu creșterea incidenței hipertensiunii în sarcinile FIV este utilizarea tehnicilor de crioprezervare [5], însă, studiul nostru nu a demonstrat acest risc.

O altă complicație maternă frecvent raportată la gravidele din lotul FIV este prezența anomaliilor placentare. Studii din literatura de specialitate au raportat că metodele de reproducere asistată pot altera dezvoltarea normală a placentei, ceea ce poate avea impact asupra creșterii și dezvoltării normale fetale. [6,7]



Având în vedere dificultatea de obținere a unei sarcini în rândul cuplurilor infertile, a fost observată o tendință generală ca sarcinile obținute prin reproducere asistată să fie extrase prin operație cezariană. [8] Acest lucru a putut fi demonstrat și în studiul nostru, în care 176/177 sarcini obținute prin FIV au fost extrase prin operație cezariană.

Deoarece majoritatea nou-născuților din lotul FIV au fost prematuri, am analizat riscul acestora de complicații asociate prematurității, riscul de anomalii congenitale și necesitatea tratamentului intensiv în perioada imediat postnatală.

Am identificat că un număr semnificativ de nou-născuți au necesitat internare în secția de terapie intensivă neonatală cel mai probabil din cauza prematurității.

Nașterea prematură în lotul FIV poate fi explicată pe de-o parte de numărul crescut al sarcinilor multiple, precum și de caracteristicile materne de tipul vârstei > 35 de ani și nuliparității. De asemenea, HTA-IS și anomaliile placentare pot grăbi nașterea înainte de termen, cu impact asupra prognosticului final al acestor nou-născuți. Toți acești factori au fost identificați și în studiile efectuate la nivel internațional [9], care au demonstrat în plus că, utilizarea altor metode de reproducere asistată, poate diminua numărul nașterilor premature asociate FIV. [10]

De asemenea, nou-născuții FIV ar fi putut prezenta semne de suferință fetală din cauza patologiilor materne din sarcină care ar fi putut avea impact asupra vascularizației placentare. Pentru analiza indirectă a suferinței fetale, am vrut să identificăm dacă nou-născuții obținuți prin FIV prezintă mai frecvent scor Apgar < 7 la un minut de viață comparativ cu cei obținuți spontan, însă rezultatele nu au prezentat semnificație statistică.

În lotul de studiu, am observat că greutatea la naștere este semnificativ influențată de utilizarea FIV, astfel, acești nou-născuți prezintă un risc crescut de greutate mică, respectiv greutate mare la naștere, comparativ cu lotul control. Reducerea greutății neonatale poate fi determinată de factori cu impact intrauterin asupra vascularizației placentare și reducerea consecutivă a nutriției fetale. De asemenea, această modificare a greutății poate fi „normală” pentru vârsta de gestație dacă nou-născutul este prematur. Stabilirea unor cauze precise pentru greutatea mică la naștere a acestor pacienți trebuie atent realizată, luând în considerare toți factorii de risc prezenți în acea sarcină.

În sens opus, greutatea mare la naștere ar fi putut fi explicată de două cauze majore analizate pe această cohortă de pacienți. Pe de-o parte este vorba de prezența cazurilor de diabet gestațional în lotul FIV, care ar fi putut avea impact direct asupra creșterii fetale prin intermediul hiperinsulinismului fetal, insulina fiind considerată factor de creștere. Însă, analiza statistică nu a demonstrat o asociere între FIV și creșterea riscului de diabet dobândit în sarcină.

Cealaltă ipoteză este corelația nou-născutului cu greutate mare la naștere cu utilizarea ovocitelor congelate pentru obținerea unei sarcini. Studiile au demonstrat că, pe lângă multiplele beneficii asociate cu crioprezervarea ovocitelor, acestea influențează riscul de greutate mare la naștere pentru nou-născuții FIV. [11,12]. Din păcate, aceste date nu au putut fi observate în studiul nostru deoarece nu a fost demonstrată o asociere semnificativă statistic între cele două variabile.

În ceea ce privește complicațiile respiratorii la nou-născuții obținuți prin FIV am demonstrat că aceștia asociază un risc crescut de sindrom de detresă respiratorie și apnee de prematuritate. Formele sindromului de detresă respiratorie neonatală au fost preponderent ușoare-moderate. Formele severe au fost diagnosticate la un număr scăzut de cazuri, iar acest lucru poate fi datorat utilizării triplei terapii de prevenție și management a SDR-ului neonatal. Aceasta constă în administrarea antenatală a corticoterapiei pentru maturarea pulmonară, utilizarea precoce, imediat postnatal, a ventilației non-invazive cu Neopuff sau CPAP nazal și administrarea de surfactant exogen, în cazuri selectate.

În studiul nostru nu am demonstrat diferențe semnificative statistic între lotul FIV și lotul control cu privire la administrarea de surfactant, iar aceste rezultate se corelează cu numărul redus de cazuri de SDR-formă severă.

Utilizarea oxigenoterapiei a prezentat diferențe semnificative între cele două loturi analizate, iar necesitatea ventilației non-invazive a fost semnificativ mai mare în lotul FIV față de lotul control. Ventilația mecanică a fost raportată la un număr redus de cazuri și nu a fost influențată de utilizarea FIV, rezultate în corelație tot cu numărul redus al nou-născuților cu SDR sever.

Din punct de vedere hemodinamic, hipotensiunea arterială a fost mai frecvent asociată cu FIV, iar acest lucru considerăm că poate fi determinat și de patologia hipertensivă maternă, respectiv placentară raportată la gravidele din lotul FIV. Tratamentul hipotensiunii arteriale prezintă diferențe semnificative statistic, astfel utilizarea medicației vaso-active a fost mai frecvent asociată cu FIV decât cu lotul control.

Deși diabetul gestațional nu a prezentat diferențe semnificative statistic între loturile analizate, nou-născuții din grupul FIV au prezentat mai frecvent variații ale glicemiei serice comparativ cu nou-născuții control. Aceste variații, cu predominantă hipoglicemia neonatală, poate fi explicată de prematuritate și de greutatea mică la naștere, sub <2500 de grame. Acești pacienți au necesitat mai frecvent perfuzie de reechilibrare hidro-electrolitică, cu diferențe semnificative statistic față de lotul control.

Studiile au demonstrat că utilizarea reproducerii asistate crește riscul de anomalii congenitale, raportate la majoritatea sistemelor din organism, dar preponderent anomalii

cardiace și cerebrale. [13,14] Am analizat incidența acestor anomalii în grupul FIV și am constatat diferențe semnificative pentru riscul de anomalii cerebrale și cardiace comparativ cu lotul control. Cea mai gravă anomalie cerebrală identificată a fost agenezia de corp calos, fără identificarea unei cauze specifice din datele colectate pentru acest studiu.

Deși în literatura de specialitate au fost raportate malformații și la nivelul sistemului digestiv, renal, musculo-scheletal, ocular [15,16], în studiul de față nu am putut să demonstrăm diferențe semnificative statistic pentru acestea în grupul FIV comparativ cu grupul control.

Nu în ultimul rând, nașterea prematură ar fi putut fi determinată de cauze infecțioase, iar acest lucru poate explica necesitatea crescută a antibioterapiei în grupul nou-născuților obținuți prin FIV.

Analiza tipului de ovocit utilizat pentru obținerea sarcinii prin intermediul FIV a demonstrat că majoritatea femeilor tind să utilizeze mai frecvent ovocite proaspete în detrimentul celor congelate în lotul de față. Analiza tipului de ovocit și impactul acestuia asupra riscului de complicații neonatale a demonstrat că ovocitele congelate cresc riscul de prematuritate, complicații respiratorii și hemodinamice care necesită tratament neonatal specific. Rezultatele nu sunt în concordanță cu datele raportate în literatura de specialitate care au demonstrat reducerea incidenței prematurității și a complicațiilor asociate. [11]

Pentru identificarea cauzei acestei discordanțe între rezultatele studiului nostru și cele raportate în studiile internaționale sunt necesare analize multivariate efectuate care să includă și factori de confuzie.

Ceilalți factori de risc incluși în studiul de față, fără legătură directă cu tipul de ovocite folosite, sunt nuliparitatea, vârsta maternă avansată și utilizarea FIV. Prezența simultană a acestor factori crește riscul de complicații materne, dar și neonatale. Acest lucru susține nevoia identificării și altor factori de confuzie pentru a putea prezice prognosticul unei sarcini FIV și a asigura managementul corespunzător al complicațiilor obstetricale și neonatale.

## 6. Concluzii și perspective

Rezultatele finale ale acestui studiu au demonstrat că sarcinile obținute prin fertilizare in vitro prezintă un risc mai mare de complicații materne și neonatale, în cadrul acestei cohorte de pacienți analizate, comparativ cu sarcinile obținute spontan.

Întrucât studiile pe acest subiect, efectuate în special pe populații neonatale, sunt reduse la acest moment în România, considerăm că studiul de față poate avea un impact semnificativ asupra practicii clinice în sensul orientării medicilor obstetricieni și neonatologi asupra managementului gravidelor și nou-născuților încadrați în această categorie de risc.

Concluziile studiilor de la nivel internațional pot fi de multe ori diferite, pe de-o parte din cauza designului ales, pe de altă parte din cauza lipsei de ajustare a rezultatelor finale pentru factorii de confuzie. Trebuie ținut cont de factori individuali precum vârsta maternă, statutul de fumător, indicele de masă corporală, paritatea, cauza infertilității, patologiiile preexistente sarcinii și tratamentul acestora. Cuplurile care suferă de infertilitate trebuie să beneficieze de consiliere înainte de a opta pentru una dintre procedurile de reproducere asistată, iar tratamentul și etapele din cadrul procedurii trebuie ajustate de la caz la caz, în funcție de statisticile naționale pentru acea populație de pacienți.

Analiza statistică din studiul nostru a relevat că gravidele din lotul FIV, comparativ cu cele din lotul de concepție spontană, au un risc mai crescut de a dezvolta HTA-IS și anomalii placentare. Aceste rezultate corespund cu cele descrise în literatura de specialitate.

De asemenea, crește și riscul de diabet gestațional atunci când sunt prezente simultan nuliparitatea, vârsta maternă > 35 de ani și utilizarea FIV pentru obținerea sarcinii.

În ceea ce privește cohorta de nou-născuți, am observat că jumătate din numărul sarcinilor FIV au fost sarcini multiple, aspect care poate explica incidența crescută a prematurității în lotul de studiu. Analizând distribuția numărului de embrioni transferați, am constatat că femeile care optează pentru obținerea unei sarcini prin reproducere asistată tind să transfere cel puțin doi embrioni, ceea ce explică numărul sarcinilor multiple. Este importantă susținerea implementării protocoalelor de transfer a unui singur embrion și în țara noastră, așa cum deja se practică în câteva țări din Europa. [17] Acest lucru este destul de important deoarece, deși putem considera că reduce șansa de obținere a unei sarcini per total, totuși, sarcinile unice obținute prin FIV asociază un prognostic neonatal mai bun comparativ cu sarcinile multiple.

Complicațiile neonatale raportate la nou-născuții din lotul FIV pot fi determinate, în mare parte, de nașterea prematură, în asociere cu patologia hipertensivă și placentară din sarcină. Astfel, am demonstrat că nou-născuții din lotul FIV sunt mai degrabă prematuri și necesită mai frecvent internare în TINN pentru simptomatologie respiratorie (sindrom de detresă respiratorie, apnee de prematuritate), manifestări hemodinamice de tipul hipotensiune arterială, dar și dezechilibre metabolice de tipul variațiilor glicemiei serice, cu predominanța hipoglicemiei neonatale. Prezența acestor manifestări justifică utilizarea mai frecventă a suportului respirator (oxigenoterapie, ventilație non-invazivă), suportului hemodinamic cu medicație inotrop pozitivă, suportului metabolic cu perfuzie de reechilibrare hidro-electrolitică și controlul infecțios cu antibioterapie.

Analiza restrânsă pentru tipul de ovocit utilizat și riscul asociat de complicații neonatale a demonstrat că ovocitele congelate cresc riscul de evoluție clinică nefavorabilă în perioada imediat postnatală. Acest lucru nu este în concordanță cu studiile internaționale și pentru a demonstra o cauzalitate sunt necesare studii ulterioare și analize multivariate care să includă ajustarea pentru factorii de confuzie.

Pentru cei trei factori de confuzie – variabile independente de predicție – prezente în cadrul lotului nostru de pacienți, am realizat o analiză multivariată și am demonstrat că prezența simultană a acestora crește riscul de complicații materne și neonatale.

Astfel, nuliparitatea, vârsta maternă avansată și utilizarea FIV crește riscul de HTA-IS, anomalii placentare și diabet gestațional, iar în cazul nou-născuților, crește riscul de prematuritate și complicații asociate, precum și utilizarea mai frecventă a tratamentului specific pentru managementul acestor afecțiuni.

Limitele studiului sunt reprezentate de caracterul parțial retrospectiv al studiului, ceea ce a limitat obținerea unor date care ar fi putut influența rezultatele finale ale studiului, dar care a dus și la excluderea unor pacienți cu date incomplete. De asemenea, cohorta de pacienți inclusă în studiu a fost destul de restrânsă, deși studiul a fost efectuat pe o durată de 4 ani. Nu am putut obține informații despre factori de risc individuali, adiționali, de la părinți, cât și date despre procedura de fertilizare in vitro utilizată – protocolul de stimulare ovariană folosit, mediul de cultură utilizat, stadiul embrionar la momentul transferului, utilizarea în antecedente a altor metode de reproducere asistată.

Deși rezultatele studiului nostru sunt, în mare parte, în concordanță cu cele publicate în studii internaționale, considerăm necesară realizarea unor studii multicentrice, prospective, pe loturi mari de pacienți, care să includă date despre factori de confuzie, cauzele de infertilitate,

populația de femei subfertile și procedura de reproducere asistată pentru a realiza statistici naționale care să orienteze medicii în practica clinică.

O altă perspectivă este realizarea unor studii care să includă urmărirea pe termen lung a acestor nou-născuți și sugari pentru a putea identifica complicații sau anomalii congenitale care nu au fost diagnosticate în perioada imediat postnatală. Rezultatele acestor studii pot duce ulterior la crearea unor protocoale standardizate de urmărire a acestor pacienți la risc.

În concluzie, considerăm că este dificil de stabilit o relație de cauzalitate între FIV și complicațiile din sarcină și neonatale, întrucât au lipsit informații importante care ar fi putut modifica statistica finală. Probabil că există factori care împreună cresc riscul de complicații, iar reproducerea asistată și infertilitatea pot avea efect sinergic în acest sens.

## Bibliografie selectivă

1. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(44):1641-1647.
2. Thomopoulos C, Tsioufis C, Michalopoulou H, Makris T, Papademetriou V, Stefanadis C. Assisted reproductive technology and pregnancy-related hypertensive complications: a systematic review. *J Hum Hypertens.* 2013;27(3):148-157
3. Shevell T, Malone FD, Vidaver J, Porter TF, Luthy DA, Comstock CH et al. Assisted reproductive technology and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1039 -1045.
4. Aiken Catherineem, Brockelsby Jeremyc. Fetal and maternal consequences of pregnancies conceived using ART. *Fetal and Maternal Medicine Review.* 2014;25(3-4):281-294.
5. Roque M, Valle M, Sampaio M, Geber S. Obstetric outcomes after fresh versus frozen-thawed embryo transfers: A systematic review and meta-analysis. *JBRA Assist Reprod.* 2018;22(3):253-260.
6. Manna C, Lacconi V, Rizzo G, De Lorenzo A, Massimiani M. Placental Dysfunction in Assisted Reproductive Pregnancies: Perinatal, Neonatal and Adult Life Outcomes. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 8;23(2):659.
7. Xiang M, Chen S, Zhang X, Ma Y. Placental diseases associated with assisted reproductive technology. *Reprod Biol.* 2021 Jun;21(2):100505.
8. Lodge-Tulloch NA, Elias FTS, Pudwell J, et al. Caesarean section in pregnancies conceived by assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):244.
9. Qin J-B, Sheng X-Q, Wu D, Gao S-Y, You Y-P, Yang T-B, Wang H. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2017;295: 285-301.
10. Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2013;19(2):87-104.
11. Maheshwari A, Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh

- embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2012;98(2):368-77.e779.
12. Litzky JF, Boulet SL, Esfandiari N, et al. Effect of frozen/thawed embryo transfer on birthweight, macrosomia, and low birthweight rates in US singleton infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(4):433.e1-433.e10.
  13. Wennerholm UB, Bergh C. Perinatal outcome in children born after assisted reproductive technologies. *Ups J Med Sci*. 2020;125(2):158-166.
  14. Giorgione V, Parazzini F, Fesslova V, et al. Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(1):33-42.
  15. Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, et al. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. *Hum Reprod*. 2009;24(2):360-366.
  16. Järvelä IY, Pelkonen S, Uimari O, et al. Controlled ovarian hyperstimulation leads to high progesterone and estradiol levels during early pregnancy. *Hum Reprod*. 2014;29(11):2393-2401.
  17. The European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), C Wyns, Ch De Geyter, C Calhaz-Jorge, M S Kupka, T Motrenko, J Smeenk, C Bergh, A Tandler-Schneider, I A Rugescu, S Vidakovic, V Goossens, ART in Europe, 2017: results generated from European registries by ESHRE, *Human Reproduction Open*, Volume 2021, Issue 3, 2021, hoab026.



## Lista lucrărilor științifice publicate

### 1. Articole din cercetarea doctorală publicate în reviste cotate în sistemul ISI

**1.1 Bănică AM**, Popescu SD, Vlădăreanu S. Maternal and neonatal outcomes following *in vitro* fertilization: A cohort study in Romania. *Exp Ther Med.* 2022;23(1):34. doi:10.3892/etm.2021.10956 **Impact factor: 2.447**

<https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2021.10956>

### 2. Articole din cercetarea doctorală publicate în reviste indexate în PubMed

**2.1 Bănică AM**, Popescu SD, Vlădăreanu S. Obstetric and Perinatal Complications Associated with Assisted Reproductive Techniques - Review. *Maedica (Bucur).* 2021;16(3):493-498. doi:10.26574/maedica.2020.16.3.493

[https://www.maedica.ro/articles/2021/3/2021\\_16\(19\)\\_No3\\_pg493-498.pdf](https://www.maedica.ro/articles/2021/3/2021_16(19)_No3_pg493-498.pdf)

**2.2 Bănică AM**, Popescu SD, Vlădăreanu S. Eye anomalies in children born through ART. *Rom J Ophthalmol.* 2021;65(4):310-314. doi:10.22336/rjo.2021.65

[https://rjo.ro/wp-content/uploads/2021/12/2.Andreea-Madalina-Banica\\_RJO\\_2021.pdf](https://rjo.ro/wp-content/uploads/2021/12/2.Andreea-Madalina-Banica_RJO_2021.pdf)