

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „CAROL DAVILA”,
BUCUREȘTI ȘCOALA DOCTORALĂ
OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE**

*Tiparul cauzelor de infertilitate din România și deficitul de
implantare*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. PELTECU GHEORGHE

Student-doctorand:

FURTUNĂ MIRONA-ELENA

2022

CUPRINS

Introducere. Importanța problemei. Ipoteză. Scop si obiective.....	1
1. Infertilitatea de cuplu. Tiparele cauzelor de infertilitate.....	2
1.1. Infertilitatea. Caracteristici generale.....	2
1.2. Cauzele infertilității.....	2
1.3. Tiparele cauzelor de infertilitate la nivel mondial și în România.....	3
2. Deficitele de implantare și placentăție și ecoul lor obstetrical din perspectiva tratamentului de reproducere umană asistată.....	4
2.1. Deficitele de implantare si placentăție.....	4
2.2. Rolul markerilor de prim trimestru în depistarea precoce a sarcinilor cu risc crescut de complicații.....	4
3. Scop.....	6
4. Obiective.....	7
5. Material și metodă.....	7
5.1. STUDIUL 1. Identificarea tiparului cauzelor de infertilitate în populația de cupluri care se adresează spitalului Filantropia pentru infertilitate.....	7
5.1.1 Materiale si metode.....	7
5.1.2. Descrierea variabilelor analizate.....	7
5.1.3. Prelucrarea statistică a datelor.....	7
5.1.4. Rezultate și discuții.....	8
5.2. STUDIUL 2. Analiza comparată a sarcinilor obținute prin tehnici de reproducere asistată cu cele obținute spontan din prisma markerilor de prim trimestru	10
5.2.1 Materiale si metode.....	10
5.2.2. Descrierea variabilelor analizate.....	10
5.2.3. Prelucrarea statistică a datelor.....	11
5.2.4. Rezultate și discuții.....	11
5.3. STUDIUL 3. Analiza profilului complicațiilor obstetricale la sarcinile obținute prin proceduri de reproducere asistată versus sarcini obținute spontan.....	12
5.3.1. Material și metodă.....	12
5.3.2. Descrierea variabilelor analizate.....	12
5.3.3. Prelucrarea statistică a datelor.....	12
5.3.4. Rezultate și discuții.....	13
7. Concluzii. Contribuții personale.....	16

7.1. Concluzii. Noutatea cercetării. Limitele cercetării. Noi direcții.....	16
7.2. Contribuții personale.....	19
BIBLIOGRAFIE	21
Lista lucrări științifice.....	23

Introducere. Importanța problemei. Ipoteză. Scop si obiective.

Infertilitatea este o afecțiune de cuplu larg răspândită la nivel mondial care are grave consecințe medicale, economice și demografice. Având un determinism plurifactorial, este adeseori greu de definit ceea ce produce dificultăți în stabilirea și aplicarea unor metode de diagnostic și tratament unitare la nivel global. Cu toate acestea, **cauzele de infertilitate par a urma anumite tipare** care depind de dezvoltarea socio-economică a țării.

Pacientele care obțin sarcini prin proceduri de reproducere asistată au un risc mai crescut de complicații obstetricale în comparație cu gravidele care au obținut sarcina spontan. Acest fapt se datorează mai multor factori: sunt mai în vârstă, procedurile de reproducere asistată se soldează mai frecvent cu sarcini multiple, cauzele infertilității sunt generatoare de complicații și nu în ultimul rând embriogeneza, implantarea și placentarea pot fi afectate.

Implicate activ în procesele de implantare și placentare, moleculele semnal care apar încă din timpul ferestrei de implantare la nivelul endometrului fiind secretate și de către blastocist, β HCG-ul, PAAP-A și PIGF, sunt markeri a căror observație timpurie poate decela sarcinile cu anomalii genetice și pe cele care se vor complica cu: avort, preeclampsie, restricție de creștere intrauterină sau naștere prematură. **Infertilitatea afectează nu numai apariția sarcinii, dar și evoluția ei ulterioară, fapt ce poate fi decelat precoce prin analiza markerilor de prim trimestru.**

Profilul complicațiilor obstetricale depinde de modalitatea de concepție, acestea sunt mai frecvente la pacientele care au obținut sarcina în urma tratamentelor pentru infertilitate. Acesta este dependent nu numai de tratamentul de reproducere umană asistată în sine cât și de caracteristicile populației infertile, mai ales de cauzele infertilității. Ar trebui să existe o corelație între cele două tipare cel de infertilitate și cel de complicații obstetricale.

Scopul tezei este de a identifica dacă în populația de pacienți cu infertilitate care se adresează unei clinici de îngrijiri primare ce deservește populația generală neselectată, se poate identifica un tipar al cauzelor de infertilitate și dacă sarcinile obținute prin tehnici de reproducere asistată au o rată mai mare de complicații obstetricale ce pot fi identificate și prevenite prin intermediul screening-ului de prim trimestru.

Obiectivele tezei sunt:

1. identificarea tiparului cauzelor de infertilitate în populația de pacienți dintr-o clinică de îngrijiri primare

2. analiza markerilor de prim trimestru funcție de modalitatea de concepție
3. analiza comparată a evoluției sarcinilor funcție de modalitatea de concepție

1. Infertilitatea de cuplu. Tiparele cauzelor de infertilitate

1.1. Infertilitatea. Caracteristici generale

Infertilitatea este o boală cu importante consecințe medicale, psiho-sociale, demografice și economice la nivel mondial. Infertilitatea reprezintă un concept adeseori greu de definit întrucât se referă la o anomalie anatomică sau o afectare a unor procese fiziologice în care sunt implicate aparatele reproductive ale ambilor parteneri. Impactul major al infertilității asupra stării de sănătate a populației, mai ales în țările în curs de dezvoltare, a determinat ca Organizația Mondială a Sănătății să o considere o dizabilitate, a cincea la nivel mondial [1]. Infertilitatea afectează aproximativ 15% din cuplurile de vârstă fertilă [2,3,4].

Studiile au arătat că incidența și prevalența infertilității variază în timp și în funcție de sex, vârstă și de gradul de dezvoltare socio-economică al țării. Ratele sunt foarte discret modificate în comparație cu anul 1990 ceea ce sugerează că prevalența infertilității nu s-a modificat esențial în ultimele două decenii. Cele mai mari rate au fost identificate în Africa Sub-Sahariană, Orientul Mijlociu/Africa de Nord, Europa Centrală și de Sud-Est și Asia Centrală[11].

1.2. Cauzele infertilității

Deși este considerată o boală de cuplu, datele epidemiologice privind infertilitatea vizează în special partea feminină a acestuia. Prevalența infertilității masculine este dificil de studiat, majoritatea datelor provenind din anchete populaționale cu interviuri adresate cuplului sau doar femeii.

Cea mai prevalentă cauză de infertilitate feminină indiferent de localizarea geografică este reprezentată de disfuncția ovulatorie[2]. Cauzele infertilității feminine sunt dependente de vârstă. Studiile au identificat o schimbare a cauzelor infertilității începând cu vârsta de 35 de ani. Aceasta este vârsta reper de la care s-a constatat o scădere accelerată a cantității și calității ovocitelor. Nu există o distribuție unitară a cauzelor de infertilitate feminină la nivel mondial, fiecare populație prezentând propriile-i caracteristici dependente de gradul de dezvoltare socioeconomică.

Infertilitatea masculină se caracterizează prin alterarea parametrilor spermatici și tulburări de dinamica sexuală (disfuncții erectile, ejaculare prematură, ejaculare retrogradă

și frecvență scăzută a contactelor sexuale). Parametrii spermatici înregistrează variații geografice care par a ține de factori de mediu, socio-economici, nutriționali sau, în multe cazuri, rămân necunoscuți.

1.3. Tiparele cauzelor de infertilitate la nivel mondial și în România

Deoarece există o multitudine de variabile care trebuie luate în considerare, definițiile cauzelor infertilității putând fi diferite de la un studiu la altul, identificarea unui tipar al cauzelor infertilității poate deveni problematică.

Distribuția cauzelor de infertilitate în cuplu este extrem de heterogenă la nivel mondial vezi Tabelul I.1. [5,6,7,8,9,10,11,12,13,14]

Tabel I.1. Cauzele de infertilitate în cuplu

Cauze	Feminină	Masculină	Mixtă	Idiopatică
Bayagaslan 2004 Mongolia	45,8%	25,26%	18,8%	9,8%
Bablok 2011 Polonia	39,28%	55,73%	18,9%	15,99%
Farhi 2011 Israel	30,6%	29,2%	18,05%	20,7%
NICE 2013 Marea Britanie	55%	30%	40%	25%
Anghelescu 2014 Romania	71,86%	49,85%	18,83%	23,77%
Masoumi 2015 Iran	88,6%	66%	N/A	N/A
Lindsay 2015 SUA	45-58%	26-30%	40%	25-28%
Sigh Kalpana 2017 India	20,48%	22,46%	8,37%	22,46%
El Hussein 2019 Sudan	42,8%	35,5%	18,4%	3,4%
Zeng 2019 China	N/A	18,8%	N/A	8,6%
van Rode Noua Zeelandă 2015	16%	14%	5%	48%

2. Deficitele de implantare și placentă și ecoul lor obstetrical din perspectiva tratamentului de reproducere umană asistată

2.1. Deficitele de implantare și placentă

Infertilitatea integrează în definiția ei și deficitele de implantare și placentă, scopul procesului reproductiv fiind obținerea unui nou-născut viu. Specia umană este o specie imperfectă din punct de vedere reproductiv, fecundabilitatea umană, procentul de sarcini obținute/ciclu menstrual este de doar 20% [15].

Implantarea și placentă sunt considerate momentele cheie care asigură succesul unei sarcini. Multe dintre complicațiile precoce și tardive ale sarcinii își au originea în defecte de implantare și placentă. Dintre complicațiile precoce menționăm avortul recurent și avorturile produse peste vârsta de 12 săptămâni de sarcină. Restricția de creștere intrauterină, preeclampsia, nașterea prematură sunt complicații tardive ce par a fi explicate de aceleași defecte.

2.2. Rolul markerilor de prim trimestru în depistarea precoce a sarcinilor cu risc crescut de complicații

Comunicarea complexă între mamă și produsul de concepție începe încă din stadiul de blastocist prin intermediul unor molecule semnal. Dinamica secreției unora dintre aceste molecule semnal este factor predictiv pentru apariția complicațiilor mai sus menționate. Cele mai cunoscute molecule marker sunt gonadotropina corionică umană, proteina plasmatică asociată placentei (PAAP-A) și factorul de creștere placentar (PIGF).

Gonadotropina corionică umană (hCG) este un hormon din clasa glicoproteinelor produs de celulele trofoblastice încă din stadiul de morulă. Concentrația din serul matern precum și gradul de glicozilare al acestui hormon variază pe parcursul sarcinii și reprezintă elemente predictive pentru evoluția acesteia. Astfel gonadotropina corionică umană (hCG) este considerată marker de prim trimestru pe baza căruia se poate aprecia calitatea implantării și invaziei trofoblastice, fiind inclusă în algoritmul de screening pentru aneuploidii, preeclampsie și restricție de creștere [16,17].

PAAP-A este o moleculă produsă de placentă din stadiile precoce de apariție și dezvoltare ale acesteia, din stadiul de implantare. Deoarece nivelul ei seric se corelează cu apariția complicațiilor obstetricale, analiza PAAP-A face parte din modelele de calcul de risc pentru aneuploidii, avort, restricție de creștere intrauterină și preeclampsie din trimestrul I

de sarcină [16,17].

Factorul de creștere placentar (PIGF) este secretat de placentă, dar prezența lui a fost detectată la nivel celulelor glandulare și lumenale precum și la nivelul celulelor stromale din jurul arterelor spiralate încă din timpul ferestrei de implantare [18]. PIGF este mult scăzut în sarcinile cu preeclampsie, restricție de creștere intrauterină, trisomiile 21,13 și 18 [19,20].

2.3. Screeningul de prim trimestru. Comparație între sarcinile obținute spontan și cele obținute prin proceduri de reproducere asistată

Screening-ul de prim trimestru are la bază moleculele semnal implicate în procesele de implantare și placentare a căror secreție este vitală în instalarea și continuarea sarcinii. Întrucât infertilitatea poate fi un rezultat al acestor defecte, efectele ei se pot extinde și asupra acestor markeri. În consecință, ne așteptăm ca populația de gravide cu sarcini obținute prin reproducere asistată să aibă valori diferite ale markerilor de prim trimestru.

Anomaliile genetice

Meta-analiza realizată de Hunt și colab. a stabilit că PAAP-A are valori mai scăzute în populația de paciente cu FIV. Dintre acestea, valori semnificativ reduse au fost înregistrate în subpopulația cu ICSI. Tipul de embriotransfer, cu embrioni proaspeți sau congelați nu a influențat semnificativ această reducere [21]. Autorii au încercat să găsească explicații pentru aceste particularități emițând mai multe ipoteze: diferențele de datare între procedura FIV și analizoare, nivelul supraoptimal de hormoni estrogeni care deși determină dilatația arteriolelor de la nivelul interfeței dintre endometru și placentă determină o placentare suboptimală cu un nivel scăzut de PAAP-A, expunerea la infertilitate pe o durată mai lungă de 2 ani. Meta-analiza stabilește ca valorile β HCG liber nu sunt modificate la pacientele cu FIV/ICSI comparativ cu populația generală [21]. Din cauza acestor anomalii numărul de cazuri fals pozitive de sindrom Down a crescut atrăgând de la sine și creșterea de numărului de analize genetice non-invazive sau invazive inutile. Pentru a corecta erorile apărute, societățile de profil au stabilit că valorile markerilor trebuie ajustate funcție de modalitatea de concepție și raportate la particularitățile fiecărei populații analizate în parte. Astfel, în condițiile unei sarcini unice obținute prin FIV/ICSI cu ovocite proprii valorile PAAP-A trebuie ajustate. Restul markerilor, respectiv β -hCG și translucența nucală rămân nemodificați [22].

Riscul de **avort** la pacientele cu sarcini obținute prin reproducere asistată este de aproximativ trei ori mai mare comparativ cu populația generală [23]. Riscul de avort poate ajunge până la 45% în jurul vârstei de 6 săptămâni, în primul trimestru este de maximum

7%, iar după 20 de săptămâni scade sub 2% [23,24]. Evoluția PAAP-A și a β -hCG- liber au valoare predictivă mică pentru avort.

La nivel global, sarcinile obținute prin proceduri de reproducere asistată au un risc de trei ori mai mare de a se complica cu **preeclampsie** [25,26]. Incidența preeclampsiei în sarcinile obținute spontan ajunge la 2% în timp ce în sarcinile obținute prin FIV/ICSI aceasta poate crește până la 6% [27].

Riscul de apariție al **restricției de creștere intrauterine** este mai mare la sarcinile obținute prin FIV/ICSI. Cauza apariției acestei complicații este momentan necunoscută. În primul trimestru PAAP-A este scăzut la pacientele care au trecut printr-un proces de stimulare ovariană. Această scădere reflectă o implantare afectată [28]. Screening-ul de prim trimestru cu folosirea unui algoritm care include caracteristicile materne, PI-ul pe artera uterină, PAAP-A și PIGF are o rată de detecție a RCIU apărute înainte de termen de aproximativ 55%, iar pentru RCIU la termen de doar 44% [29]. Astfel, o parte dintre aceste potențiale RCIU vor beneficia de rolul profilactic al aspirinei. Pentru restul de RCIU, ecografia de trimestrul al doilea realizează o nouă stratificare care identifică acele paciente care vor fi monitorizate frecvent și vor naște înainte de termen în timp ce masa mare a pacientelor cu RCIU tardivă va fi identificată de un screening combinat realizat în trimestrul al treilea, la 35-36 de săptămâni [30]. Aceste paciente au fost încadrate într-o grupă de risc scăzut în trimestrul al doilea, dar reprezintă aproximativ 90% dintre pacientele cu nou-născuți cu greutate mică la naștere[30].

Riscul de **naștere prematură** este de aproximativ două ori mai mare la gravidele cu sarcină obținută prin FIV/ICSI [31,32,33]. Nu există încă un algoritm cu putere de predicție mare pentru nașterea prematură. Cel bazat pe evaluarea markerilor serici de prim trimestru la care se asociază factorii materni are o valoare predictivă pozitivă de doar 20% în timp ce rata de rezultate fals pozitive este de 10% [34]. Cea mai mare rată de detecție a nașterii premature se obține prin analiza combinată între factorii materni (vârstă, înălțime, rasă, paritate) și măsurarea ecografică a lungimii colului la 11-13 săptămâni. Rata de detecție ajunge în acest caz la 55% cu o rată a cazurilor fals pozitive de 10% [35].

3. Scop

Scopul principal al tezei de doctorat este de a analiza caracteristicile populației infertile care se adresează Spitalului Filantropia. Acesta este considerat din punct de vedere epidemiologic și medical o clinică de îngrijiri primare pentru infertilitate, cuplurile

provenind din populația generală, neselectată. Analiza acestei populații poate identifica un tipar al cauzelor de infertilitate ce permite optimizarea demersurilor terapeutice.

4. Obiective

Obiectivele tezei sunt următoarele:

1. Identificarea tiparului cauzelor de infertilitate în populația de cupluri care se adresează Spitalului Filantropia pentru infertilitate.
2. Analiza comparată a sarcinilor obținute prin tehnici de reproducere asistată cu cele obținute spontan din prisma markerilor de prim trimestru.
3. Analiza profilului complicațiilor obstetricale la sarcinile obținute prin proceduri de reproducere asistată versus sarcini obținute spontan.

5. Material și metodă

În vederea realizării acestor obiective am conceput trei studii observaționale retrospective transversale.

5.1. STUDIUL 1: *Identificarea tiparului cauzelor de infertilitate în populația de cupluri care se adresează spitalului Filantropia pentru infertilitate*

5.1.1 Materiale si metode

Este un studiu observațional, transversal, retrospectiv, randomizat, în care am analizat datele provenite de la 67 de cupluri infertile care s-au prezentat în Spitalul Clinic Filantropia pentru infertilitate în perioada 01.01.2019-01.03.2020.

5.1.2 Descrierea variabilelor analizate

Au fost analizate caracteristicile socio-demografice, biometrice și medicale relevante pentru diagnosticul de infertilitate precum: vârsta, mediul de proveniență, indicele de masă corporală, durata și cauzele infertilității. Aceștia li s-au adăugat studiul factorilor de risc care pot reduce șansele de reușită ale tratamentelor de reproducere asistată: fumatul, consumul de alcool, cafea, droguri, medicația cronică și, nu în ultimul rând, stresul.

5.1.3. Prelucrarea statistică a datelor

Datele colectate au fost introduse și sistematizate în programul Microsoft Excel 2016. Pentru prelucrare statistică baza de date a fost convertită în programul IBM SPSS (The Statistical Package for the Social Sciences) Statistics versiunea 20. Pentru analiza descriptivă a variabilelor introduse s-au utilizat media, deviația standard, minimum și maximum, eroarea standard a mediei. Pentru analiza asocierilor dintre variabilele numerice s-a utilizat

testul de corelație bivariată Pearson's r (regression), iar pentru analiza asocierilor între variabilele calitative s-a utilizat testul Chi Square. Atunci când valoarea p a fost semnificativă statistic s-a verificat puterea asocierii prin indicatorii Phi și Cramer V. Variabilele categorice au fost analizate și prin testul non-parametric Kruskal-Wallis. Corelația dintre variabilele nominale și variabilele categorice a fost testată independent sample t-test și prin coeficientul eta pentru a măsura mărimea efectului.

5.1.4. Rezultate și discuții

5.1.4.1. *Variabilele socio-demografice: vârsta, mediul de proveniență, nivelul de școlarizare*

Vârsta întregului lot a aparținut intervalului cuprins între 23 și 56 de ani (Deviația standard (DS) = 5.599), cu media de vârstă de 33.49 ani, dintre care 67 de participanți au fost femei și 67 de participanți au fost bărbați reprezentând partenerii de cuplu ai lotului de femei.

Vârsta femeilor din eșantionul de studiu a fost cuprinsă între 23 și 45 de ani, cu o medie de vârstă de 32.33 (DS – 4.765) iar pentru bărbați, intervalul de vârstă a fost cuprins între 25 și 56 de ani, cu o medie de vârstă de 34.64

5.1.4.2. *Variabilele biometrice ale lotului de femei: înălțime, greutate indicele de masă corporală (IMC)*

IMC-ul (indicele de masă corporală) a variat între 17.2 și 48.1 cu o medie de 23.913 (SD – 5.3237)

5.1.4.3. *Variabilele – factori de risc generali identificați în lotul de studiu:*

Pentru lotul de femei factorii de risc verificați au fost infecția cu *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, patologii hormonale asociate, tratamente cronice, alergii, consumul de tutun, consumul de alcool, nivel de stres.

Pentru bărbați, factorii de risc cuantificați au fost: mediul de lucru, varicocelul, traumatismele, consumul de tutun, de alcool, alergii, nivelul de stres.

5.1.4.4. *Variabile clinice cantitative pentru eșantionul de femei.*

Ele sunt reprezentate de durata infertilității, disfuncția ovariană, prezența factorului tubar, anomalii congenitale, factor cervical, prezența leiomiomatozei, endometrioza.

În lotul studiat, timpul mediu până la prezentarea femeilor pentru evaluarea de specialitate a infertilității este de 2.596 ani, cu o valoare minimă de 6 luni și o valoare maximă de 11 ani (DS – 2.1469)

În Tabelul V.2. sunt prezentate prevalențele cauzelor de infertilitate feminină:

Tabel V.2. Cauze de infertilitate la femei indentificate în lotul de studiu

	Număr	Procent %	Total
Infertilitate anovulatorie	32	49.2%	65
Insuficiență ovariană	11	16.4%	67
Factor tubar	18	34%	53
Anomalii Mulleriene	5	7.5%	67
Leiomiomatoză	9	13.4%	67
Factor cervical	4	6.7%	60
Endometrioză	17	26.15%	12.7

S-au studiat asocierile și mărimea efectului între factorii de risc stres și cauzele feminine de infertilitate, cu următoarele rezultate: factorul cervical s-a asociat semnificativ statistic, $p = 0.044$, cu nivelul de stres, cu o mărime a efectului, moderată ($Eta = 0.338$), pentru restul parametrilor nu s-au obținut rezultate semnificativ statistic.

În eșantionul de femei, infertilitatea anovulatorie și disfuncția ovariană s-au corelat semnificativ statistic cu medicația cronică ($p=0.308$ respectiv $p=0.010$). Factorul tubar s-a asociat cu infecția cu *Ureaplasma urealyticum*, $p = 0.000$. De asemenea, durata, cauzele infertilității feminine și factorii de risc nu s-au asociat cu mediul de proveniență și nivelul de studii.

În lotul de bărbați s-a testat asocierea între vârstă, durata infertilității în ani, spermogramă și prezența tulburării de dinamică sexuală fără rezultate semnificativ statistice cu excepția asocierii dintre anomaliile de dinamică sexuală și vârstă, variabile cu asociere semnificativă, $p = 0.017$. Durata infertilității nu s-a asociat cu mediul de proveniență ($p = 0.499$) și nici cu nivelul de studii ($p = 0.223$). S-au testat asocierile între parametrii spermatici și factorii de risc identificați cu următoarele rezultate: anomaliile de număr se asociază cu stresul, $p = 0.029$, anomaliile de motilitate se asociază cu traumatismele genitale, $p = 0.036$, anomaliile morfologice se asociază cu medicația cronică, $p = 0.040$ și cu varicocelul, $p = 0.036$, combinațiile de anomalii se asociază cu traumatismele, $p = 0.012$, anomaliile de dinamică sexuală se asociază cu medicația, $p = 0.025$.

La nivel de cuplu, studiul a permis realizarea unui tipar de distribuție a cauzelor infertilității reprezentat în Fig. 5.1.

PROFILUL CAUZELOR DE INFERTILITATE (%)

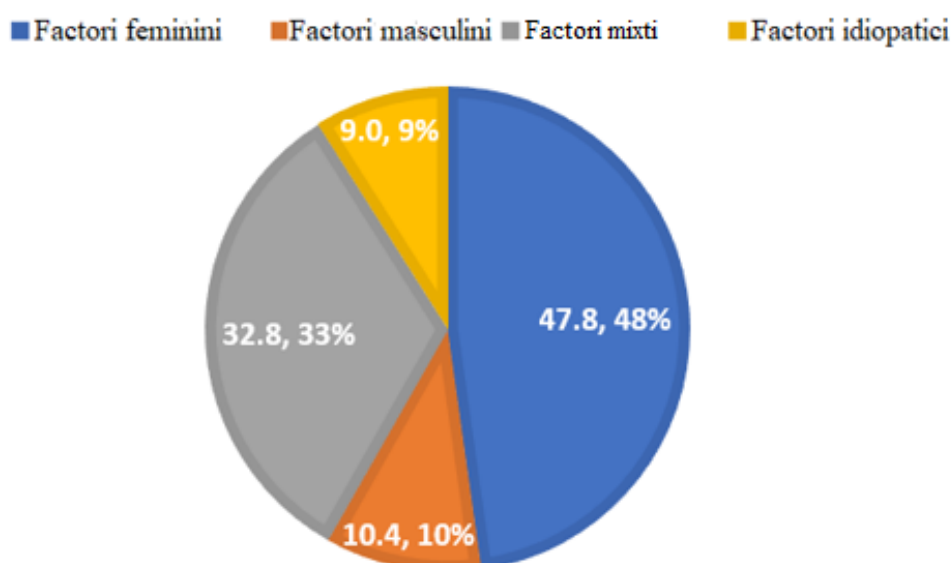


Fig. 5.1. Profilul cauzelor de infertilitate în populația de cupluri infertile care s-a adresat spitalului Filantropia, centru de îngrijiri primare în infertilitate

5.2. STUDIUL 2. Analiza comparată a sarcinilor obținute prin tehnici de reproducere asistată cu cele obținute spontan din prisma markerilor de prim trimestru

5.2.1. Material si metodă

Cel de-al doilea studiu descriptiv, transversal, retrospectiv, are la baza un eșantion format dintr-un număr total de 5566 paciente (evaluate în spitalul clinic Filantropia în perioada 01.01.2014-31.12.2018 cu acordul Comisiei de Etica a spitalului și respectarea normelor de confidențialitate ce au precedat accesarea arhivei de date). Eșantionul cuprinde un lot de paciente care au obținut sarcina spontan (în număr de 5454), reprezentând de asemenea și lotul martor. Al doilea lot este format dintr-un număr de 31 de paciente care au obținut sarcina prin inducția ovulației, iar al treilea lot este format dintr-un număr de 81 de paciente care au obținut sarcina prin fertilizare in vitro (FIV).

Studiul își propune să verifice dacă markerii folosiți în screening-ul de prim trimestru sunt influențați de modalitatea de concepție.

5.2.2. Descrierea variabilelor

Variabilele analizate au fost: datele biometrice ale mamei (vârsta, rasa, înălțimea, greutatea), biomarkerii serici (β -hCG, PAAP-A, PIGF), parametrii ecografici și clinici: translucența nucală, lungimea cranio-caudală (LCC) precum și tensiunea arterială medie.

Unitățile de măsură pentru o parte dintre acești parametri sunt exprimate în multiplii de mediană (MoM).

5.2.3. Prelucrarea statistica a datelor

Analiza statistica a fost efectuată în programul IBM SPSS Statistics versiunea 20. S-au efectuat statistici descriptive și teste de semnificație. Intervalul de încredere a fost setat la 95%. S-a efectuat testul Shapiro-Wilk pentru testarea normalității. Pentru verificarea asocierilor intervariabile s-au utilizat testele de corelație Pearson, Testul T pentru variabile independente, iar atunci când condiția normalității distribuirii datelor nu s-a validat s-au utilizat testul non-parametric Mann Whitney U. Pentru compararea loturilor în funcție de tipul de concepție s-a utilizat testul Kruskal-Wallis.

5.2.4. Rezultate și discuții

5.2.4. Rezultate statistice pentru comparația celor 3 loturi

Corelațiile între loturile de studiu funcție de tipul de concepție sunt prezentate în tabelul V.3.

Tabel V.3. Corelații între loturile de studiu în funcție de tipul de concepție.

	Sarcină spontană	Inducție ovulație	FIV	Coeficient p (df)	Chi-Square
Vârsta - medie (DS)	30.10 (4.454)	30.31 (3.681)	34.8 (3.950)	p < 0.001 (2)	80.725
Fumătoare	24.1%	22.6%	12.3%	p = 0.048 (2)	6.067
Paritate					29.680
- nulipare	60.3%	67.7%	88.9%	p = 0.02	
- multipare	39.7%	32.3%	11.1%	(16)	
BMI	/	24.948 (4.1611)	23.294 (3.2729)	p = 0.134 (1)	2.247
Greutate (medie, DS)	63.462, (12.1952)	/			
Înălțime (medie, DS)	164.81, (6.089)	/			
LCC (medie, DS)	69.077, (7.7484)	67.619, (6.9847)	67.398 (8.0295)	p = 0.121 (2)	4.217

TN (medie, DS)	1.895, (0.4310)	1.1815, (0.2863)	1.8451 (0.38997)	p = 0.485 (2)	1.449
β-hCG liber MoM (medie, DS)	1.2253, (0.818624)	1.1683, (0.73494)	1.12105 (0.58432)	p = 0.090 (2)	2.871
PAPP-A MoM (medie, DS)	1.22979, (0.876596)	1.019, (0.424449)	1.38134 (0.58432)	p = 0.022 (2)	7.643
PIGF MoM (medie, DS)	1.13031, (0.47336)	/	0.7617 (0.2321)	p = 0.090 (2)	2.871
TAM (medie, DS)	87.295, (9.0404)	90.483, (8.2901)	90.421 (9.5219)	p = 0.112 (2)	4.377
TAM MoM (medie, DS)	1.0355, (0.10093)				
Echivalent		1.0558, (0.08017)	1.0738 (0.1024)	p = 0.556 (2)	0.347

5.3. STUDIUL 3. Analiza profilului complicațiilor obstetricale la sarcinile obținute prin proceduri de reproducere asistată versus sarcini obținute spontan

5.3.1. Material și metodă

Studiul prezentat în continuare este un studiu observațional, retrospectiv, transversal efectuat pe un număr de 10190 paciente care s-au prezentat și au născut în spitalul Filantropia în perioada 01.01.2016-31.12.2018 cu acordul Comisiei de Etica a spitalului și respectarea normelor de confidențialitate ce au precedat accesarea arhivei de date. Eșantionul cuprinde un lot de paciente ce au obținut sarcina spontan, în număr de 10190, reprezentând de asemenea și lotul martor. Al doilea lot este format dintr-un număr de 94 de paciente ce au obținut sarcina prin FIV.

Scopul studiului a fost de a analiza dacă exista diferențe între profilul complicațiilor din cursul sarcinii și la naștere între pacientele care au obținut sarcina spontan și cele care au apelat la tehnici de reproducere umana asistată.

5.3.2. Descrierea variabilelor

Variabilele analizate au fost: vârsta mamei, paritatea, vârsta gestațională la naștere, scorul Apgar la 1 minut respectiv la 5 minute, greutatea la naștere și prezența hipertensiunii arteriale.

5.3.3. Prelucrarea statistica a datelor

Analiza statistica a fost efectuată cu aceleași coordonate de calcul folosite în studiul 2.

5.3.4. Rezultate și discuții

Analiza descriptivă a datelor funcție de modalitatea de concepție

În eșantionul studiat, vârsta maternă diferă semnificativ statistic în funcție de tipul de concepție, astfel vârsta este mai înaintată în lotul de concepții prin FIV. Vârsta mediană pentru sarcinile spontane este de 29 ani, comparativ cu 34 de ani la sarcinile obținute prin FIV. Cuplurile infertile din România se adresează târziu specialiștilor de medicină reproductivă. Întârzierile apar din varii motive: amânarea concepției, infertilitatea ca o stigmă, refuzul de a accepta tratamentul specific și nu în ultimul rând motivele financiare.

Vârsta gestațională la naștere diferă de asemenea în funcție de concepție, sarcinile prin FIV fiind mai predispuse la nașteri premature. Riscul de naștere prematură este mai mare la sarcinile obținute prin FIV.(Tabel V.4.)

Tabel V.4. Analiza descriptivă a datelor în funcție de modalitatea de concepție

		Concepție					
		spontană			FIV		
		Grad sarcină			Grad sarcină		
		unică	gemelară		unică	gemelară	
			DCDA	MCDA		DCDA	MCDA
Nr (%)	Nr (%)	Nr (%)	Nr (%)	Nr (%)	Nr (%)		
VG	< 28 săpt	58 (0.6%)	6 (4.8%)	2 (7.1%)	0	0	0
	29-34 săpt	258 (2.6%)	30 (24%)	13 (46.4%)	3 (4.8%)	5 (16.1%)	0
	35-37 săpt	879 (8.8%)	57 (45.6%)	11 (39.3%)	8 (12.9%)	16 (51.6%)	1 (100%)
	> 38 săpt	8841 (88.1%)	32 (25.6%)	2 (7.1%)	51 (82.3%)	10 (32.3%)	0

Legenda: MC-Monocorionica; DA- Diamniotica; DC- dicorionica; VG-varsta gestationala

Sarcinile gemelare sunt semnificativ mai frecvente în lotul de concepții prin FIV. Aparent nu se observă tendința de a adera la politica transferului unic, dar, dacă ne uităm cu atenție la vârsta pacientelor din grupul FIV, observăm ca vârsta medie e de 35 de ani. De la această vârstă se permite transferul în siguranță a câte 2 embrioni pentru a crește șansele de succes.(Tabel V.5.)

Tabel V.5. Analiza descriptivă a datelor funcție de modalitatea de concepție

	Concepție		p
	Spontană	FIV	
Vârsta (mediană,IQR)	29 (7)	35 (6)	< 0.001
VG (mediană,IQR)	39 (2)	38 (3)	< 0.001
Categoriile de risc VG	extremă = 0.6% severă = 3% ușoară = 9.3% la termen = 87.1%	extremă = 0 severă = 8.5% ușoară = 26.6% la termen = 64.9%	< 0.001
Paritate (medie,IQR)	1.52 (1)	1.18 (0)	< 0.001
Grad sarcină	unică = 98.5% DCDA = 1.2% MCDA = 0.3%	unică = 66% DCDA = 33% MCDA = 1.1%	< 0.001
APGAR 1' făt 1(medie,IQR)	8.52 (1)	8.51 (1)	0.407
APGAR 5' făt 1(medie,IQR)	9.08 (1)	9.02 (0)	0.173
APGAR 1' făt 2(medie,IQR)	7.46 (2)	8.13 (1)	0.073
APGAR 5' făt 2(medie,IQR)	7.84 (1)	8.56 (1)	0.026
Greutate făt 1 (mediană,IQR)	3300 (650)	3100 (613)	< 0.001
Greutate făt 2 (mediană,IQR)	2300 (850)	2450 (713)	0.156
Mod naștere	Cezariană = 46.8% SP/OP = 49.6% Naștere instrumentală = 3.7%	Cezariană = 85.1% SP/OP = 9.6% Naștere instrumentală = 5.3%	< 0.001

Greutatea la naștere diferă în funcție de tipul de concepție și gradul sarcinii, $p = 0.003$, astfel, sarcinile gemelare tind să aibă o greutate mai mare dacă sunt obținute prin FIV, iar sarcinile unice au greutate similară FIV versus spontan.

Vârsta gestațională la naștere diferă în funcție de tipul de concepție și gradul sarcinii, $p = 0.001$. În sarcinile prin FIV, vârsta gestațională scade pentru sarcinile unice, dar crește pentru sarcinile gemelare.

Sarcinile obținute prin FIV sunt mai predispuse la nașteri premature. Riscul de naștere prematură este de 3 ori mai mare la sarcinile obținute prin FIV.

Scorul APGAR la 1' diferă în funcție de gradul sarcinii și modalitatea de concepție. Sarcinile gemelare au un scor mai mic atât în lotul de concepții spontane cât și în lotul de concepții prin FIV. Scorul APGAR la 5' diferă în funcție de gradul sarcinii și modalitatea de concepție. Sarcinile gemelare au un scor mai mic atât în lotul de concepții spontane cât și în lotul de concepții prin FIV.

Incidența afecțiunilor hipertensive este influențată de modalitatea de concepție. Acestea apar cu o frecvență de 3 ori mai mare în cazul sarcinilor obținute prin FIV comparativ cu cele spontane, vezi Tabel V.6.

Tabel V.6. Incidența afecțiunilor hipertensive în funcție de modalitatea de concepție

Afecțiuni hipertensive	TOTAL	384	populație	%
	FIV	12	n=94	12.76596
	spontan	372	n=10190	3.650638

Modalitatea de naștere este influențată de modalitatea de concepție, sarcinile obținute prin FIV au o șansa aproape dublă de a se finaliza prin operație cezariană (79% versus 46%). Doar 8% din sarcinile obținute prin FIV s-au finalizat cu naștere vaginală, în timp ce 50% din sarcinile spontane se nasc pe cale vaginală. Prevalența nașterilor instrumentale este mai mare la sarcinile obținute prin FIV versus nașteri spontane (8,1% versus 3,7%), justificată de gradul mai mare de anxietate care încarcă supravegherea unei sarcini obținute prin FIV.

În cazul sarcinilor gemelare, nașterea prin operație cezariană devine regula, doar 23% din sarcinile spontane DC/DA respectiv 3,2% din sarcinile obținute prin FIV se vor naște pe cale vaginală

7. Concluzii. Contribuții personale

7.1. Concluzii. Noutatea cercetării. Limitele cercetării. Noi direcții

Cercetarea și-a propus și a reușit să identifice dacă există un tipar al cauzelor de infertilitate în populația generală a țării. S-a pornit de la premisa că spitalul Filantropia este primul filtru al acestui tip de pacienți, iar un tipar/profil asociat acestei populații se poate extrapola populației generale.

Tiparul cauzelor de infertilitate al cuplurilor din populația generală care se adresează unei clinici de îngrijiri primare pornește de la prevalența acestora în combinație cu asocierea cu diferiți factori de risc.

Studiul identifică următorul profil de **prevalențe ale cauzelor de infertilitate feminină**: 49.2% au prezentat infertilitate anovulatorie, la 34% a fost prezent factorul tubar, 25.37% au fost diagnosticate cu endometrioză, 16.4% au prezentat insuficiență ovariană, 13.4% au prezentat leiomiomatoză, la 6.7% a fost identificat un factorul cervical.

Infertilitatea este o boala plurifactorială în cadrul căreia mici defecte și factori de risc se asociază și împiedică apariția sarcinii. De aceea în cursul procesului de diagnostic trebuie analizat și integrat fiecare factor, trebuie realizat un tablou de ansamblu și stabilit care este cea mai bună opțiune de tratament. Factorii de risc cercetați sunt: vârsta, durata infertilității, indicele de masă corporală, fumatul, consumul de cafea, alcoolul, drogurile și stresul.

Principalul factor de risc asociat diagnosticului de infertilitate este **vârsta**. Acest parametru se corelează cu majoritatea factorilor de risc care caracterizează cuplul infertil.

Vârsta medie a femeilor care apelează la servicii de reproducere asistată este de 32 de ani în timp ce vârsta medie a partenerilor lor este de 34 de ani.

Diferența dintre mediile de vârstă între sexe este semnificativă statistic, vârsta medie a bărbaților fiind mai mare decât vârsta medie a femeilor.

Durata infertilității este un parametru esențial care orientează diagnosticul și tratamentul infertilității. În lotul studiat, timpul mediu până la prezentarea femeilor pentru evaluarea de specialitate a infertilității este de 2.596 ani, cu o valoare minimă de 6 luni și o valoare maximă de 11 ani.

În lotul studiat, vârsta ambilor parteneri s-a corelat semnificativ statistic cu durata infertilității. Cu cât vârsta este mai înaintă cu atât ne așteptăm ca durata infertilității să fie mai mare, cauza de fond mai severă și tratament mai agresiv.

Studiul deosebește o asocieră semnificativă statistic între infertilitatea anovulatorie și insuficiența ovariană și vârstă.

Dintre ceilalți factori de risc menționăm că factorul tubar s-a asociat cu Ureaplasma. Leiomiomatoza s-a asociat cu hipotiroidismul.

În lotul de bărbați, diagnosticul infertilității s-a bazat pe analiza **spermogramei**, astfel 9,8% au prezentat anomalii de număr, 33,3% anomalii de motilitate, 37,3% anomalii morfologice și 21,6% au avut combinații de anomalii. 10,4% dintre parteneri au avut spermocultura pozitivă.

Anomaliile spermogramei și disfuncțiile de dinamică sexuală s-au corelat cu factorii de risc. Există o asocieră semnificativă între anomaliile de număr și stres. Traumatismele genitale se asociază cu anomaliile de motilitate spermatică, de morfologie cât și cu combinațiile de anomalii. Medicația cronică afectează morfologia spermatozoizilor și produce tulburări de dinamică sexuală. Varicocelul se asociază cu anomaliile morfologice.

Studiul identifică următorul profil al cauzelor de infertilitate în cuplu: 48% cauză exclusiv feminină, 10% strict masculine, 33% cauze mixte și 9% idiopatice. Profilul corespunde unei clinici de îngrijiri primare căreia se adresează populația generală neselectată de cupluri infertile.

Limitele cercetării sunt reprezentate de numărul relativ mic de cupluri analizate și de durata limitată în timp a studiului. Un astfel de studiu este dificil de realizat, infertilitatea fiind o boală plurifactorială ce necesită diagnostic integrat, nu de puține ori costisitor și mare consumator de timp pentru cupluri. Menținerea complianței acestora poate deveni uneori o provocare din ambele sensuri. Nu se pot face aprecieri dacă aceste tipare nu sunt dependente de factorul timp, sunt necesare studii populaționale largi pe perioade de timp consistente care să urmărească evoluția lor.

Cercetarea se continuă cu al doilea obiectiv, acela de a analiza rezultatul tratamentelor de reproducere asistată, sarcina, din prisma markerilor de prim trimestru. Acești markeri apar încă din perioada de implantare și placentare și pot orienta eventualele intervenții profilactice terapeutice.

Vârsta pacientelor prezintă o tendință de creștere în funcție de modalitatea de concepție, tendință validată statistic prin analiza loturilor din cadrul celui de-al doilea studiu. Dacă primul studiu al tezei a descoperit că vârsta medie la care pacienții infertili se adresează instituțiilor de specialitate din România este de 32 ani, cu o durată medie de obținere a unei sarcini de aproximativ 3 ani, cel de-al doilea studiu validează această constatare identificând vârsta de 35 de ani ca vârstă medie a pacientelor cu sarcini obținute prin FIV.

Dintre factorii de risc analizați, fumatul înregistrează ce mai mică prevalență la pacientele cu sarcini obținute prin FIV, probabil datorită conștientizării efectelor nocive ale acestuia asupra fertilității.

Paritatea variază funcție de tipul de concepție. Pacientele FIV sunt preponderent nulipare, constatare care se poate datora însă numărului mic de proceduri FIV realizate în România până în prezent.

Nu s-au constatat diferențe semnificative statistic între lungimea cranio-caudală, transluența nucală și valoarea β -hCG în funcție de modalitatea de concepție.

PAPP-A MoM este aparent mai mare la pacientele care au obținut sarcina prin FIV fapt explicat de numărul mare de sarcini gemelare din acest lot, corelația nu se mai menține după ajustarea funcție de gradul sarcinii.

Cercetarea a constatat că **sarcinile obținute prin tehnici de reproducere asistată prezintă profil asemănător cu cele obținute spontan din prisma markerilor de prim trimestru.**

Cel de-al treilea studiu validează descoperirea că vârsta maternă variază semnificativ statistic cu modalitatea de concepție. Vârsta medie a pacientelor care au obținut o sarcină prin FIV este semnificativ mai mare comparativ cu ce a pacientelor care au obținut sarcina spontan, 35 ani comparativ 29 de ani. Cuplurile din România acceptă cu greu diagnosticul de infertilitate, se adresează târziu serviciilor medicale de specialitate, chiar au dificultăți în a accepta tratamentul în sine, motive care întârzie suplimentar obținerea unei sarcini cu cel puțin 2-3 ani. Motivele pentru care ajung în această situație sunt de ordin social și economic: amânarea concepției până la construirea carierei, infertilitatea este considerată în continuare nu o boală ci o stigmă și, nu în ultimul rând, tratamentele de reproducere asistată sunt costisitoare financiar și subfinanțate de asigurările de sănătate.

Studiul al 3-lea identifică un **risc de naștere prematură de 3 ori mai mare la pacientele FIV comparativ cu cele spontane** (8.5% versus 3% prematuritate severă, 26.6% versus 9.3% prematuritate ușoară).

Vârsta gestațională la naștere a pacientelor cu FIV este mai scăzută comparativ cu cele spontane din cauza prevalenței crescute a operației cezariene în acest grup. Pacientele cu sarcini gemelare obținute prin FIV nasc mai târziu comparativ cu cele care au sarcini gemelare spontane.

Conform studiului, **afecțiunile hipertensive apar de 4 ori mai frecvent în sarcinile FIV**, (12.76%) comparativ cu 3,6% prevalența hipertensiunii în sarcinile obținute spontan.

Greutatea la naștere depinde de modul de concepție și de gradul sarcinii doar în cazul sarcinilor gemelare. Nou-născuții din sarcinile gemelare obținute prin FIV au tendința de a avea o greutate mai mare față de cei obținuți spontan.

Starea nou-născutului imediat post-partum, reflectată prin scorul Apgar la 1min respectiv 5 min, variază funcție de modalitatea de concepție și de gradul sarcinii. Scorul Apgar (1min/5min), nu este influențat de modul de concepție, în sarcinile unice. În sarcinile gemelare, scorul Apgar(1min/5min) pentru cel de-al 2 lea făt are tendința de a fi mai scăzut în sarcinile FIV comparativ cu cele spontane.

Jumătate din sarcinile FIV se finalizează prin operație cezariană. Incidența nașterii pe cale vaginală la pacientele cu sarcina obținută prin FIV a fost de 8% comparativ cu 50% în lotul de sarcini spontane. Nașterile instrumentale sunt mai frecvente în lotul cu sarcini FIV.

Gradul sarcinii se asociază semnificativ statistic cu modalitatea de naștere. În cazul sarcinilor gemelare cezariana devine regula indiferent de modalitatea de concepție.

Din prisma celui de-al treilea obiectiv, cercetarea validează constatarea că **sarcinile obținute prin FIV au risc mai mare de complicații obstetricale, risc de naștere prematură și afecțiuni hipertensive.**

Cercetarea nu a reușit să identifice riscul de restricție intrauterină din cauza datelor neomogene, definiții non-unitare.

Cea mai mare dificultate întâmpinată a fost incapacitatea de a realiza o bază de date unitară care să urmărească evoluția prospectivă a pacienților. În România, aceștia își pot alege clinica unde să realizeze tratamentul de reproducere asistată precum și spitalul unde vor fi monitorizați și vor naște. În majoritatea cazurilor toate cele trei instituții sunt diferite.

Pentru a alege orice direcție de cercetare se impune crearea unei astfel de baze de date ce permite analiza comparată și identificarea unei multitudini de patologii care își au punctul de plecare încă din faza de implantare. Dintre direcții, cercetarea sugerează crearea unor studii care să urmărească evoluția sarcinilor funcție de cauza infertilității și de tipul de embriotransfer, proaspăt sau congelat sau funcție de tipul de preparare al endometrului pentru embriotransfer , ciclul natural sau ciclul artificial, cu sau fără prezența unui corp galben.

7.2.Contribuții personale

Am realizat cercetarea expusă în teză pe parcursul a 4 ani, în perioada cuprinsă între anii 2018-2020. Datele utilizate în cercetare au provenit din documentele medicale ale pacientelor spitalului Filantropia.

Am fost implicată direct în procesul de creare a design-ului studiilor, colectarea datelor din fișele de prezentare și foile de observație precum și în prelucrarea statistică a acestora.

În cazul cuplurilor infertile am realizat anamneza completă, am conceput un plan de investigații pe baza căruia am putut elabora diagnosticul integrat al cauzelor de infertilitate. Am creat astfel o bază de date cu toate caracteristicile acestei populații, fapt ce mi-a permis crearea unui profil/tipar care poate fi folosit pentru selecția tratamentului optim care scurtează timpul scurs până la obținerea sarcinii. Pentru populația de gravide, am analizat bazele de date ale spitalului și am creat baze specifice pentru obiectivele urmărite. Am verificat foile de observație și fișele de prezentare pentru completarea diferitelor rezultate lipsă din bazele de date deja existente.

Am realizat o analiză extensivă a literaturii de specialitate pentru identificarea tiparelor cauzelor de infertilitate și a efectelor lor asupra sarcinilor obținute. Am redactat personal teza.

BIBLIOGRAFIE

1. Infertility Definitions and Terminology, Sexual Reproductive Health, www.who.int
2. Gurunath S, Pandian Z, Anderson RA, Bhattacharya S. Defining infertility--a systematic review of prevalence studies. *Hum Reprod Update*. 2011;17(5):575-588. doi:10.1093/humupd/dmr015
3. Kurabayashi T, Mizunuma H, Kubota T, Hayashi K. Ovarian infertility is associated with cardiovascular disease risk factors in later life: A Japanese cross-sectional study. *Maturitas*. 2016; 83:33–39. 10.1016/j.maturitas.2015.08.015
4. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA (2012) National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLOS Medicine* 9(12): e1001356. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001356>
5. Elhussein OG, Ahmed MA, Suliman SO, Yahya LI, Adam I. Epidemiology of infertility and characteristics of infertile couples requesting assisted reproduction in a low-resource setting in Africa, Sudan. *Fertil Res Pract*. 2019;5:7. Published 2019 Jul 18. doi:10.1186/s40738-019-0060-1
6. Bayasgalan G, Naranbat D, Tsedmaa B, et al. Clinical patterns and major causes of infertility in Mongolia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2004;30(5):386-393. doi:10.1111/j.1447-0756.2004.00217.x
7. Bablok L, Dziadecki W, Szymusik I, et al. Patterns of infertility in Poland - multicenter study. *Neuro Endocrinol Lett*. 2011;32(6):799-804.
8. Farhi J, Ben-Haroush A. Distribution of causes of infertility in patients attending primary fertility clinics in Israel. *Isr Med Assoc J*. 2011;13(1):51-54.
9. Anghelescu I, Coricovac I, Dracea L, Codreanu D, Marinescu B, factorii de mediu si infertiliattea-aspecte particulare in populatia romana *Acta medica Transilvanica Iunie* 2014;2(2):9-12
10. Masoumi SZ, Parsa P, Darvish N, Mokhtari S, Yavangi M, Roshanaei G. An epidemiologic survey on the causes of infertility in patients referred to infertility center in Fatemeh Hospital in Hamadan. *Iran J Reprod Med*. 2015;13(8):513-516.
11. Lindsay T, Vitrika K, Wvaluation and Treatment of Infertility *Am Fam Physician*. 2015 Mar 1;91(5):308-314.
12. Singh, K., Kumari, R., Ranjan, A., & Bharti, G. (2017). Analysis of causes and clinical pattern of infertility in couples coming to a tertiary care centre in Bihar, India. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 6(6), 2279-2283. doi:<http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20172118>
13. Zheng D, Zhou Z, Li R, et al. Consultation and treatment behaviour of infertile couples in China: a population-based study. *Reprod Biomed Online*. 2019;38(6):917-925. doi:10.1016/j.rbmo.2018.11.034
14. van Roode T, Dickson NP, Righarts AA, Gillett WR. Cumulative incidence of infertility in a New Zealand birth cohort to age 38 by sex and the relationship with family formation. *Fertil Steril*. 2015;103(4):1053-1058.e2. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.12.121
15. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems*; Royal College of Obstetricians & Gynaecologists: London, UK, 2013.
16. Poon LC, Nicolaides KH. First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. *Prenat Diagn*. 2014;34(7):618-627. doi:10.1002/pd.4397
17. Poon LC, Galindo A, Surbek D, et al. From first-trimester screening to risk stratification of evolving pre-eclampsia in second and third trimesters of pregnancy: comprehensive approach. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(1):5-12. doi:10.1002/uog.21869
18. Binder NK, Evans J, Salamonsen LA, Gardner DK, Kaitu'u-Lino TJ, Hannan NJ. Placental Growth Factor Is Secreted by the Human Endometrium and Has Potential Important Functions during Embryo Development and Implantation. *PLoS One*. 2016;11(10):e0163096. Published 2016 Oct 6.
19. Nucci M, Poon LC, Demirdjian G, Darbouret B, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor (PIGF) isoforms 1 and 2 at 11-13 weeks' gestation in normal and pathological pregnancies. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(2):106-116. doi:10.1159/000357842

20. Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, Griffin M, Myers J, Mackillop L, Simpson N, Waugh J, Anumba D, Kenny LC, Redman CW. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation*. 2013 Nov 5;128(19):2121-31.
21. Hunt LP, McInerney-Leo AM, Sinnott S, et al. Low first-trimester PAPP-A in IVF (fresh and frozen-thawed) pregnancies, likely due to a biological cause. *J Assist Reprod Genet*. 2017;34(10):1367-1375. doi:10.1007/s10815-017-0996-1
22. Bellver J, Casanova C, Garrido N, et al. Additive effect of factors related to assisted conception on the reduction of maternal serum pregnancy-associated plasma protein A concentrations and the increased false-positive rates in first-trimester Down syndrome screening. *Fertil Steril*. 2013;100(5):1314-1320. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.06.045
23. Farr SL, Schieve LA, Jamieson DJ. Pregnancy loss among pregnancies conceived through assisted reproductive technology, United States, 1999-2002. *Am J Epidemiol*. 2007;165(12):1380-1388. doi:10.1093/aje/kwm035
24. Wang L, Lv S, Mao W, Bai E, Yang X. Fecundity disorders in older women: declines in follicular development and endometrial receptivity. *BMC Womens Health*. 2020;20(1):115. Published 2020 Jun 1. doi:10.1186/s12905-020-00979-7
25. Xiong, F., Hu, L., Zhang, Y., & Xiao, X. (2017). Correlation of hypertensive disorders in pregnancy with procedures of in vitro fertilization and pregnancy outcomes. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 14(6), 5405-5410.
26. Thomopoulos C, Salamalekis G, Kintis K, et al. Risk of hypertensive disorders in pregnancy following assisted reproductive technology: overview and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19(2):173-183. doi:10.1111/jch.12945
27. Gui, J., Ling, Z., Hou, X., Fan, Y., Xie, K., & Shen, R. (2020). In vitro fertilization is associated with the onset and progression of preeclampsia. *Placenta*, 89, 50-57.
28. Amor DJ, Xu JX, Halliday JL, et al. Pregnancies conceived using assisted reproductive technologies (ART) have low levels of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) leading to a high rate of false-positive results in first trimester screening for Down syndrome. *Hum Reprod*. 2009;24(6):1330-1338. doi:10.1093/humrep/dep046
29. Poon LC, Syngelaki A, Akolekar R, Lai J, Nicolaides KH. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11-13 weeks. *Fetal Diagn Ther*. 2013;33(1):16-27. doi:10.1159/000341712
30. Ciobanu A, Rouvali A, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Prediction of small for gestational age neonates: screening by maternal factors, fetal biometry, and biomarkers at 35-37 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(5):486.e1-486.e11. doi:10.1016/j.ajog.2019.01.227
31. McDonald SD, Han Z, Mulla S, et al. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;146(2):138-148. doi:10.1016/j.ejogrb.2009.05.035
32. Cavoretto P, Candiani M, Giorgione V, et al. Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment: meta-analysis of cohort studies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(1):43-53. doi:10.1002/uog.18930
33. Qin J, Liu X, Sheng X, Wang H, Gao S. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril*. 2016;105(1):73-85.e856. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.09.007
34. Beta, J., Bredaki, F. E., Calvo, J. R., Akolekar, R., & Nicolaides, K. H. (2011). Maternal serum α -fetoprotein at 11–13 weeks' gestation in spontaneous early preterm delivery. *Fetal diagnosis and therapy*, 30(2), 88-93.
35. Greco, E., Gupta, R., Syngelaki, A., Poon, L. C., & Nicolaides, K. H. (2012). First-trimester screening for spontaneous preterm delivery with maternal characteristics and cervical length. *Fetal diagnosis and therapy*, 31(3), 154-161.

Listă lucrări științifice

1. **Mirona Furtună**, Anca Panaitescu, Ana Huszti, Corina Gică, Nicolae Gică, Gheorghe Peltecu Patterns of Infertility-a Primary Care Clinic Study *Obstetrica și Ginecologia*. Revista Societății Române de Obstetrică și Ginecologie. Vol LXVIII. Nr. 2, aprilie-iunie 2020. DOI: 10.26416/OBSGIN.68.2.3859. Revista este indexată în baza de date Index Copernicus International, impact factor 2016: 5.656, SJR 2016: 2.899BDI (Capitol 5)
2. **Mirona Furtună**, Anca Panaitescu, Andreea Elena Dumitru, Gheorghe Peltecu, Anca Maria Ciobanu, Radu Botezatu, Nicolae Gică Free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A levels—late markers of abnormal implantation and placentation. Comparison between spontaneous and IVF singleton pregnancies, *Obstetrica și Ginecologia*. Revista Societății Române de Obstetrică și Ginecologie. Vol LXVIII. Nr. 3, iulie-septembrie 2020. Revista este indexată în baza de date Index Copernicus International, impact factor 2016: 5.656, SJR 2016: 2.899 DOI: 10.26416/ObsGin.68.3.2020.4014. BDI. (Capitol 2)