

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

Particularități ale asistenței perinatale a prematurilor obținuți prin fertilizare *in vitro*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:
PROF.UNIV. DR. NICOLAE SUCIU**

**DOCTORAND:
OCTAVIANA CRISTEA
MEDIC PRIMAR NEONATOLOGIE**

2024

Cuprinsul Tezei de Doctorat

Cuprins	iii
Lista cu lucrările științifice publicate	vii
Articol <i>in extenso</i> publicat în revistă indexată	
Web of Science cu factor de impact	vii
Articol <i>in extenso</i> publicat în revistă indexată	
în baze de date internaționale (BDI)	vii
Articole/studii publicate în volumele unor manifestări științifice internaționale	
recunoscute, din țară și din străinătate (cu ISSN sau ISBN).....	viii
Articole/studii publicate în forma de rezumat în reviste/volumele	
unor manifestări științifice cu ISBN/ISSN	viii
Cărți și capitole în cărți publicate.....	ix
Lista cu abrevieri și simboluri.....	x
Introducere	11
Partea Generală	14
Capitolul 1. Istoria fertilizării <i>in vitro</i>	14
1.1. Ultrasunetele	18
1.2. Crioprezervarea	19
Testarea pentru Boli Genetice	19
1.3. Maturarea <i>in vitro</i>	20
1.4. Transplant Uterin	20
1.5. În zilele noastre	20
Capitolul 2. Indicatori demografici în România	23
2.1. Natalitate	23
2.2. Fertilitate	25
2.3. Infertilitate.....	26
Etiologia infertilității.....	27
Capitolul 3. Evaluarea și pregătirea cuplului infertil pentru fertilizarea <i>in vitro</i>	29
3.1. Evaluarea calității ovocitelor.....	29
3.1.1. Identificarea subgrupurilor de pacienți ce necesită o abordare diferită a	
stimulării.....	30

3.1.2. Terapii adjuvante în stimularea ovariană	30
3.2. Evaluarea gametului masculin	31
3.3. Evaluarea factorilor care afectează implantarea	32
3.3.1. Fibroame uterine	33
3.3.2. Adenomioza	34
3.3.3. Obezitatea.....	34
Capitolul 4. Fertilizarea <i>in vitro</i>	37
4.1. Tehnici de reproducere umană asistată	37
4.2. Etapele procedurii de fertilizare <i>in vitro</i>	39
4.2.1. Protocoale de stimulare în FIV	40
4.2.2. Recoltarea gameților	42
4.2.3. Fertilizarea.....	43
Inseminarea sau injecția intracitoplasmatică a ovocitelor.....	43
Ziua 1 Scoringul la pronuclei	44
Ziua 2-3 de evoluție	44
Ziua 5-6 de evoluție	46
4.2.4. Embriotransferul (ET).....	47
4.2.5. Crioprezervarea	47
4.3. Screeningul genetic de preimplantare	49
4.4. Indicatori de performanță.....	50
Capitolul 5. Riscurile fertilizării <i>in vitro</i>	52
5.1. Riscurile medicației de stimulare	52
5.2. Riscuri ale sarcinii.....	52
Strategia transferului unui singur embrion.....	55
5.3. Riscuri materne	57
5.4. Riscuri obstetricale.....	58
Probleme psihosociale.....	61
5.5. Metode de finalizare a sarcinii FIV.....	61
5.6. Riscuri neonatale	66
5.6.1. Prematuritate și greutate mică la naștere.....	66
5.6.2. Anomalii congenitale	75
5.7. Fertilizarea <i>in vitro</i> și epigenetica	79

PARTEA ORIGINALĂ	72
CAPITOLUL 6. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVE.....	72
CAPITOLUL 7. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII	73
7.1. Metode de analiza statistică.....	73
CAPITOLUL 8. STUDIUL I. IMPACTUL FERTILIZĂRII IN VITRO ASUPRA EVOLUȚIEI NEONATALE	74
8.1 Introducere.....	74
8.1.1. Contextul fertilizării in vitro	74
8.1.2. Importanța studiului în contextul românesc.....	74
8.1.3. Obiectivele studiului	74
8.2. Material și metodă	74
8.2.1. Selecția și caracterizarea populației de studiu	74
8.2.2. Contextul studiului.....	75
8.2.3. Colectarea și analiza datelor	75
8.2.4. Metodologia statistică	75
8.3 Rezultate	75
8.4. Malformațiile congenitale la nou-născuții prin FIV	111
8.4.1. Malformații cardiace.....	115
8.5. Discuții.....	118
CAPITOLUL 9. STUDIUL II. PARTICULARITĂȚI ALE PREMATURILOR PROVENIȚI DIN SARCINI GEMELARE FIV	121
9.1. Introducere.....	121
9.2. Material și metodă	121
9.3. Rezultate	121
9.4. Incidența prematurității.....	131
9.5. Analiza comparativă a prematurilor târzii proveniți din sarcini gemelare FIV și non-FIV	150
Discuții.....	157
CAPITOLUL 10. CAZURI CLINICE	160
CAPITOLUL 11. Pandemia COVID 19 si FIV	188
CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE	194
Concluzii.....	194
Realizarea obiectivelor de cercetare	194

Avantajele și dezavantajele identificate	195
Originalitatea lucrării	196
Probleme nerezolvate și direcții viitoare de cercetare	197
Contribuții personale	197
Studii de caz și analiza lor	197
Identificarea tendințelor anuale ale nou-născuților FIV	198
Analiza comparativă între diferite categorii de vârstă gestațională	198
Identificarea factorilor de risc și a complicațiilor	198
Factorii de risc pentru necesitatea reanimării la naștere	198
Alte complicații asociate cu FIV	199
Propuneri pentru îmbunătățirea practicilor clinice	199
Standardizarea procedurilor de FIV	199
Monitorizarea riguroasă a sarcinilor FIV	199
Managementul personalizat al nașterii	199
Educație și suport pentru cupluri	199
Cercetare continuă și dezvoltare	200
BIBLIOGRAFIE	201

Introducere

În ultimele decenii, fertilizarea in vitro - domeniu fascinant al medicinei reproductive, a devenit o tehnică tot mai utilizată în tratamentul infertilității. Progresele continue în tehnologia FIV au condus la rate de succes crescute în tratament. De la îmbunătățirea tehnicilor de cultură celulară până la dezvoltarea metodelor de selecție a embrionilor, FIV-ul a devenit tot mai eficient și mai sigur pentru cuplurile care doresc să aibă copii.

Deși tehnicile au avansat foarte mult de la an la an, există încă riscuri legate de aceste proceduri. O consecință importantă a acestei tehnici este apariția copiilor născuți înainte de termen. Atât în România, cât și la nivel global, prematuritatea este o problemă semnificativă în rândul nou-născuților, particularitățile specifice ale prematurilor obținuți prin FIV rămân încă subiect de cercetare și dezbateră.

Prin analizarea acestor particularități, se urmărește înțelegerea mai profundă a impactului tehnologiei asupra dezvoltării și sănătății acestor copii în viitor. Astfel, această teză va prezenta contextul general al FIV-ului, evoluția sa în timp, evidențiind progresele și provocările întâmpinate în domeniul asistenței reproductive, ulterior importanța și necesitatea abordării specifice a prematurității.

Importanța actuală a problemei constă în incidența încă crescută a prematurității la nivel global în FIV, în mare parte datorită sarcinii multiple, a patologiei materne de sarcină, a riscului crescut de anomalii congenitale.

Fertilizarea in vitro (FIV) a devenit o opțiune tot mai populară pentru cuplurile infertile din România, dar, în același timp, trebuie să existe o preocupare legată de riscul de prematuritate asociat acestui tratament. În România, unde ratele de prematuritate sunt deja ridicate, această problemă este deosebit de relevantă. Desigur, beneficiile tratamentului FIV în tratarea infertilității sunt considerabile, dar este important ca pacienții și medicii să fie conștienți de riscurile asociate și să poată lua decizii informate. Îmbunătățirea accesului la îngrijire prenatală de calitate și monitorizarea atentă a sarcinilor rezultate în urma FIV sunt esențiale pentru reducerea riscului de prematuritate și pentru îmbunătățirea rezultatelor perinatale în România.

Conceptul multidimensional - calitatea în reproducerea umană asistată - include aspecte legate de eficacitatea tratamentului, impactul asupra sănătății ambilor parteneri și asupra copilului conceput, costurile tratamentului, în termeni de cheltuieli financiare și implicații în plan familial și uman.

Succesul FIV este reprezentat nașterea unui singur copil la termen, sănătos.

Alegerea temei de cercetare din cadrul acestei teze este motivată de incidența crescândă a infertilității cuplurilor la nivel global și de evoluția tehnologiilor de reproducere asistată. Considerând complexitatea și provocările cu care se confruntă cuplurile ce apelează la FIV, studiul vizează să ofere un tablou comprehensiv asupra impactului acestei proceduri în contextul socio-medical românesc.

Tema abordată se bucură de o importanță crescută în contextul actual, unde ratele de succes ale procedurilor FIV sunt în continuă monitorizare și optimizare. Noutatea studiului constă în analiza detaliată a datelor obținute dintr-unul dintre cele mai prestigioase centre de sănătate a mamei și copilului din România, Maternitatea Polizu, oferind o perspectivă actualizată asupra rezultatelor și tendințelor naționale.

Lucrarea se încadrează în preocupările internaționale și naționale de îmbunătățire a practicilor de FIV, aliniindu-se la studii comparabile la nivel mondial și contribuind la literatura de specialitate cu date valoroase și cu o analiză specifică pentru populația din România.

Ipoteza de cercetare presupune că optimizarea protocolului FIV și personalizarea îngrijirii pentru fiecare caz în parte pot conduce la o rată crescută de succes în concepția și nașterea nou-născuților sănătoși, chiar și în cazul sarcinilor cu risc, cum sunt cele rezultate din FIV.

Obiectivele științifice stabilite se concentrează pe identificarea și analiza factorilor ce influențează rezultatele FIV, evaluarea complicațiilor materne și neonatale și elaborarea unor recomandări pentru îmbunătățirea protocolului de FIV în România.

Metoda de cercetare adoptată include analiza retrospectivă a datelor clinice, utilizarea de modele statistice avansate pentru a evalua corelațiile și tendințele, cât și o abordare multidisciplinară pentru interpretarea rezultatelor într-un context mai larg socio-medical.

Cercetarea prezintă un caracter profund interdisciplinar, combinând datele clinice cu aspectele psihologice, sociale și economice, pentru a crea un cadru complet de înțelegere a impactului FIV asupra cuplurilor din România.

În ciuda relevanței și amploarea datelor analizate, cercetarea întâmpină limitări legate de variabilitatea intervențiilor clinice și de natura retrospectivă a studiului. Perspectiva de continuare a cercetărilor sugerează extinderea bazei de date pentru a include o serie longitudinală de cazuri și integrarea unor protocoale de intervenție standardizate, pentru a crește acuratețea și aplicabilitatea rezultatelor.

Reproducerea umană asistată este unul dintre domeniile medicinei cu cea mai rapidă dezvoltare, ajungând foarte departe de imaginația celor care au pionierat în această tehnică care a dus la nașterea lui Louise Brown.

Sir Robert Geoffrey Edwards a primit Premiul Nobel pentru Medicină în 2010 pentru dezvoltarea FIV-ului (Figura 1).

Peste 8 milioane de copii s-au născut în lume cu ajutorul FIV și numărul este în creștere. Tehnologia de reproducere artificială a parcurs un drum lung, cu mari avansuri în fiecare an.

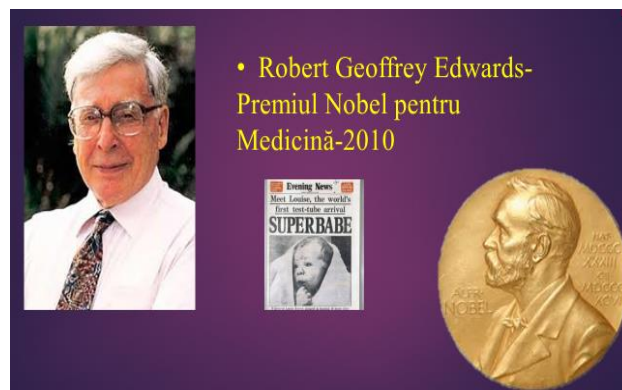


Figura 1. Sir Robert Geoffrey Edwards, laureat Nobel.

Istoria FIV în România este relativ recentă. Prima clinică de fertilizare *in vitro* din România a fost deschisă la Timisoara, sub coordonarea Academician Prof Dr Ioan Munteanu, considerat părintele FIV în România (Figura 2). În data de 6 februarie 1996 s-a născut prin operație cezariană primul copil din România conceput prin FIV, Daniel, țara noastră devenind la acel moment a optsprezecea țară din lume care reușea fertilizarea *in vitro*.



Figura 2. Academician Prof Dr Ioan Munteanu.

În București a fost înființată a doua clinică FIV de stat din România în cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică și Ginecologie Prof Dr Panait Sârbu, departament condus de Academician Prof Dr Bogdan Marinescu. În cadrul acestei clinici, în anul 2005 a născut cea mai în vârstă femeie (la acel moment) , obținând sarcina după un ciclu FIV cu gameti (ovocite și spermatozoizi) donați.

În prezent, în România se efectuează FIV în 22 clinici (20 private și 2 de stat), 13 dintre ele oferind posibilitatea efectuării FIV prin intermediul Programului național de fertilizare *in vitro* .

În ultimii 30 ani, România a înregistrat o scădere masivă a populației, principalele cauze fiind scăderea constantă a natalității și emigrările masive.

În timp ce natalitatea este în scădere, progresele medicale perinatale conduc la scăderea mortalității perinatale și creșterea supraviețuirii la vârste mici de gestație.

Factorii care influențează scăderea natalității în ultimii ani sunt scăderea fertilității, creșterea vârstei la care o femeie ramane însărcinată, interes crescut pentru educație avansată, amânarea căsătoriei, scăderea dimensiunii familiei, creșterea consumului de contraceptive.

Infertilitatea este o problemă de sănătate globală care afectează milioane de oameni din întreaga lume, aflați la vârsta reproductivă. Datele oferite de Organizația Mondială a Sănătății arată că 15 % dintre cupluri au probleme în a obține o sarcină. Global, 48 milioane de cupluri din toată lumea se confruntă cu infertilitatea, 1 din 4 cupluri din țările în curs de dezvoltare este afectat de infertilitate . Rata infertilității în România este de 1,6% pentru infertilitatea primară și 15,9% pentru cea secundară .

Reproducerea umană asistată vine în întâmpinarea cuplurilor infertile, oferindu-le șansa de a avea un copil. Evaluarea detaliată a cuplului infertil înainte de fertilizarea *in vitro* (FIV) este esențială pentru obținerea celor mai bune rezultate și pentru evitarea complicațiilor. Sunt evaluate calitatea ovocitelor, gametului masculin, sunt identificate subgrupurile de pacienți ce necesită o abordare diferită a stimulării. De asemenea sunt evaluați factorii care afectează implantarea și factorii importanți ai stilului de viață pentru maximizarea rezultatelor FIV.

De la nașterea primului copil FIV a avut loc perfecționarea rapidă a tehnicilor de reproducere asistată, astfel încât în prezent vorbim despre ICSI (*Intracytoplasmic Sperm Injection*), IMSI (*Intracytoplasmic morphologically Selected Sperm Injection*), IMV (*In vitro Maturation*), AH (*Assisted hatching*), toate fiind metode complementare ale FIV.

Etapele procedurii de fertilizare *in vitro* sunt

- Evaluarea și investigarea cuplului infertil în vederea identificării factorilor de risc,
- Precizarea planului de tratament și consilierea cuplului infertil , Stimularea ovariană controlată pentru obținerea unui număr suficient de ovocite recoltate prin puncție ovariană,
- Recoltarea gameților prin puncție ovariană pentru recoltarea ovocitelor (aspirație foliculară); prelevarea eșantionului de spermă, prepararea spermatozoizilor pentru fertilizare.
- Fertilizarea ovocitelor- FIV convențional sau folosirea tehnicilor ICSI în ziua 0
- Evaluarea fertilizării prin analiza morfologiei ovocitelor și scoringul fertilizării în ziua 1
- Cultivarea în vitro a embrionilor în ziua 2, ziua 3,4, ziua 5,6. Evaluarea embrionilor și selecționarea acestora pentru embriotransfer. Criogenarea /vitrificarea embrionilor supranumerari .
- Embriotransferul

Performanța în reproducerea umană asistată se traduce prin maximizarea șanselor de succes în obținerea sarcinii, minimizarea apariției sarcinii multiple și a riscului de complicații. Pentru controlul și asigurarea calității se folosesc indicatori clasificați în trei categorii- indicatori de performanță, indicatori operaționali, indicatori de intrare în proces.

Ca orice tratament medical sau chirurgical, FIV comportă o serie de riscuri și complicații, unele legate de procedură, altele de rezultatul nașterii [136]. Posibilele complicații sunt o provocare majoră și omniprezentă pentru medicii care au în grijă pacienți atât în timpul procedurii, cât și post FIV. Riscurile sunt prezente la fiecare etapă a procesului, plecând de la faza medicamentoasă (sindromul de hiperstimulare, efectele adverse ale medicamentelor) faza de recoltare a ovocitelor (hemoragie, infecție), faza sarcinii (sarcina multiplă, inserție velamentoasă de cordon ombilical, sarcina ectopică/ heterotopică) până la riscul crescut de naștere prematură și de nou-născuți cu malformații congenitale.

Societatea Europeană de Reproducere Umană și Embriologie (ESHRE) recomandă ca selecția embrionilor în vederea transferului să fie făcută în principal în funcție de stadiul de dezvoltare și aspectele morfologice.

ESHRE recomandă transferul unui singur embrion pentru a evita sarcinile multiple. Decizia numărului de embrioni transferați trebuie să se bazeze pe calitatea embrionilor, stadiul de dezvoltare, vârsta femeii, răspunsul ovarian și rangul procedurii.

Complicațiile pacientelor cu sarcini multiple sunt reprezentate de risc crescut diabet gestational, afecțiuni hipertensive (hipertensiune indusă de sarcină, hipertensiune cronică, preeclampsie, sindrom Hellp, steatoză hepatică), naștere prin operație cezariană, anemie, membrane rupte prematur, contracții și travaliu prematur, naștere prematură, dezlipire de placentă, hemoragie postpartum. Riscul de a dezvolta hipertensiune, preeclampsie și eclampsie este de trei ori mai mare în sarcinile gemelare și de 9 ori mai mare în sarcinile cu tripleți. Mortalitatea maternă asociată nașterii multiple este de 2.5 ori mai mare decât în nașterile unice.

Dintre complicațiile fetale de menționat sunt riscul crescut de anomalii anatomice și genetice, tulburări de creștere, prematuritatea cu toate complicațiile asociate, probleme legate de monocorionicitate (sindrom transfuzor-transfuzat).

Transferul unui singur embrion, cu crioprezervarea embrionilor rămași ar trebui să fie strategia perfectă.

Obiectivul tratamentelor FIV este obținerea sarcinii unice. Scopul este maximizarea probabilității de sarcină și menținerea la minim a riscului de sarcină multiplă, singurul mod eficient fiind transferul unui singur embrion.

Încă din momentul diagnosticului de infertilitate se produce un impact psihic atât la nivel individual cât și la nivelul cuplului. Suportul psihologic și consilierea în timpul tratamentului de reproducere asistată sunt ferm recomandate de cercetători și clinicieni. În ultimii ani s-au efectuat numeroase studii privind nivelul psihosocial și impactul asupra vieții cuplurilor care practică tehnici de reproducere umană asistată. Antepartum, femeile infertile supuse tratamentului repetat de FIV au un risc mai ridicat de depresie și stres, acest lucru datorându-se procesului anevoios prin care trec în vederea obținerii unei sarcini prin FIV (tratamente de lungă durată, multe vizite medicale, costuri mari, diferite operații traumatice, rezultate nesigure).

Între 1 și 6% dintre copii în țările industrializate se nasc în urma tehnicilor de reproducere asistată FIV/ICSI, tehnici asociate cu rată crescută a nașterii prin operație cezariană comparativ cu copiii concepuți natural.

Rata operației cezariene electivă este mai mare în FIV decât rata operației cezariene de urgență, comparativ cu cezarienele în cazul sarcinilor obținute natural. Această tendință este

evidență și în cazul FIV/ICSI cu embrioni congelați sau proaspeți comparativ cu sarcinile obținute natural .

Rata crescută a operației cezariene în FIV este dată în primul rând de incidența crescută a sarcinii multiple, care se finalizează de cele mai multe ori prin operație cezariană.

Femeile care recurg la fertilizare *in vitro* sunt de obicei mai în vârstă (peste 35 ani), au risc mai mare de a dezvolta patologie care duce la indicația de operație cezariană. În cazul sarcinii obținute natural, există alte complicații antenatale care duc la indicația de operație cezariană cu incidență mai mare decât în cazul FIV (Tabelul 1) .

Indicațiile operației cezariene	
SARCINA OBȚINUTĂ PRIN FIV	SARCINA OBȚINUTĂ NATURAL
Diabet gestational	Disproporie cefalo-pelvica
Hipertensiune indusa de sarcina	Travaliu disfuncional
Preeclampsie	Travaliu prelungit
Sangerari antenatal	Febra
Complicatii placentare (placenta praevia, vasa praevia, decolare de placenta)	Suferinta fetala
Prezentatia pelviana	

În 1985 au fost publicate primele date australiene care arată rată mai mare de naștere prematură după FIV. Nașterea prematură, greutatea mică la naștere, mortalitatea perinatală și internarea în serviciul de terapie intensivă sunt mai frecvente în cazul FIV-ului. Prevalența prematurității în fertilizarea *in vitro* crește exponențial datorită incidenței mari a sarcinilor multiple, dar ulterior s-a observat că acest lucru se întâmplă și în cazul sarcinilor unice. Tehnicile FIV cresc incidența atât a prematurilor târzii cât și a prematurilor extremi .

Anomaliile congenitale majore reprezintă a treia cauză de deces neonatal, estimându-se că 295 000 nou-născuți decedază în primele 28 de zile de la naștere în fiecare an, în întreaga lume, din cauza anomaliilor congenitale. Asocierea tehnologiei de reproducere asistată (ART) și riscul de malformații congenitale a fost raportată pentru prima dată în anii 1980, când Lancaster a constatat o incidență mai mare a defectelor de tub neural și a defectelor cardiovasculare la copiii născuți prin FIV. Defectele congenitale și nașterea prematură sunt condiții comune și complexe pentru mortalitatea și morbiditatea perinatală/neonatală în toată lumea . În mod particular, copiii FIV reprezintă o problemă clinică și epidemiologică majoră , având în vedere că 1 până la 2% dintre copiii născuți anual sunt obținuți prin fertilizare *in vitro* .

Evaluarea riscului pentru malformațiile congenitale este un pas fundamental pentru o consiliere preconcepție adecvată.

Partea Originală

Ipoteza de lucru și obiective

Monitorizarea atentă a sarcinii ar trebui să conducă la finalizarea cât mai aproape de termen, fără complicații majore care să afecteze calitatea vieții celor implicați - copii și părinți, deși sunt cunoscute la nivel internațional riscurile FIV.

Studiul este efectuat într-o maternitate de nivel III, în care sunt monitorizate sarcini cu risc crescut din întreaga țară, dar în mod special din sudul țării. Având în vedere creșterea numărului acestor nou-născuți, mi-am propus să conturez particularitățile perinatale ale acestora.

Prin această cercetare, se vizează nu doar completarea cunoștințelor existente, ci și furnizarea unor perspective noi și aprofundarea înțelegerii asupra acestei teme cruciale în domeniul medicinei reproducerii umane asistate, evidențiind atât rezultatele pozitive, cât și preocupările și neclaritățile încă existente.

Obiectivul general este de a evalua și îmbunătăți asistența perinatală pentru prematurii obținuți prin fertilizare *in vitro*, îmbunătățind astfel rezultatele perinatale .

Obiectivele specifice sunt:

Să identifice particularitățile clinice și de îngrijire ale prematurilor proveniți din proceduri de FIV în comparație cu prematurii concepuți natural;

Să analizeze ratele de morbiditate și mortalitate ale prematurilor FIV și să identifice factorii de risc specifici asociați;

Să evalueze impactul tehnicilor și tehnologiilor de fertilizare *in vitro* asupra statusului perinatal al prematurilor;

Să exploreze strategii optimizate de îngrijire perinatală adaptate nevoilor specifice ale prematurilor FIV;

Să contribuie la elaborarea de ghiduri clinice bazate pe dovezi pentru managementul prematurilor obținuți prin FIV.

Metodologia generală a cercetării

Metode de analiza statistică

După introducerea datelor obținute în urma protocoalelor de studiu în câmpurile bazei de date, acestea au fost prelucrate folosind pachetele de programe SPSS versiunea 23.0 și Excel.

Pentru statistică descriptivă s-au calculat media și deviația standard, respectiv medianele și cuartile pentru variabilele cantitative (studiul II), iar pentru variabilele calitative frecvențe și procente (studiul I și II). În comparația datelor cantitative, în funcție de normalitatea datelor au fost folosite testul Student t (pentru două grupuri cu date normal distribuite) și testul Mann-Whitney (pentru date care nu au distribuție normală). Datele cantitative au fost testate pentru verificarea normalității și a omogenității varianțelor cu ajutorul testului Levene.

Pentru datele categoriale (sintetizate ca frecvențe și procente) s-au utilizat testele Fisher exact (date binare) și Pearson Chi-square, precum și Likelihood Ratio (dacă 20% din frecvențele așteptate au fost mai mici de 5).

În cazul în care au fost comparate mai mult de două grupuri și testul de semnificație general a indicat semnificație, au fost aplicate teste de comparație multiplă (post hoc) pentru determinarea grupurilor între care era semnificație statistică.

În studiul II, deoarece s-a făcut împărțirea lotului în funcție de prematuritate și categorii VG, testele aplicate pe subgrupuri au fost corectate Bonferroni.

Probabilitatea de eroare mai mică de 5% ($p < 0,05$) a fost considerată prag de semnificație.

Studiul I. Impactul fertilizării *in vitro* asupra evoluției neonatale

Contextul fertilizării *in vitro*

În ultimele decenii, tehnologiile de reproducere asistată, și în special fertilizarea *in vitro* (FIV), au devenit o soluție importantă pentru cuplurile care se confruntă cu infertilitatea. În ciuda progreselor semnificative în domeniu, sarcinile rezultate prin FIV sunt adesea asociate

cu o serie de provocări și riscuri, printre care se numără creșterea incidenței prematurității și a complicațiilor perinatale.

Importanța studiului în contextul românesc

România, cu o rețea în expansiune de clinici de FIV și o creștere a numărului de cupluri care apelează la această metodă, se confruntă cu necesitatea unei înțelegeri mai profunde a impactului FIV asupra rezultatelor neonatale. Studiul nostru își propune să aducă o contribuție în acest sens, oferind o perspectivă bazată pe date reale colectate la Maternitatea Polizu, un centru de referință pentru sarcinile cu risc crescut.

Obiectivele studiului

Prin analiza retrospectivă a nou-născuților rezultați din proceduri de FIV, studiul își propune să evalueze rata prematurității și complicațiile acesteia, să compare diferitele caracteristici ale nou-născuților FIV cu cele ale nou-născuților concepuți natural. O atenție specială este acordată impactului sarcinii multiple asupra rezultatelor neonatale și prevalenței operațiilor cezariene în rândul sarcinilor FIV.

Material și metodă

Selecția și caracterizarea populației de studiu

Studiul nostru a fost conceput ca o analiză populațională retrospectivă, axată pe nou-născuții rezultați din sarcini obținute prin fertilizarea *in vitro*. Populația de studiu a inclus 326 de nou-născuți concepuți prin FIV între anii 2011-2016.

Contextul studiului

Cercetarea a fost realizată la Maternitatea Polizu, o maternitate de nivel III, cunoscută pentru asistența acordată sarcinilor cu risc crescut, din jumătatea de sud-est a României. Această maternitate nu practică proceduri de FIV, însă oferă suport complet pentru sarcini rezultate din astfel de proceduri, facilitând un cadru adecvat pentru desfășurarea studiului.

Colectarea și analiza datelor

Am analizat rata în creștere a nou-născuților obținuți prin FIV, observând o tendință ascendentă de la 1,28% în 2011 la 2,6% în 2016. Datele demografice, incluzând tipul sarcinii și modul de naștere, precum și scorurile Apgar și necesitatea reanimării la naștere, au fost

colectate și comparate între nou-născuți la termen și prematuri. Am examinat distribuția pe gen și am identificat tendințe legate de prematuritate .

Metodologia statistică

Pentru evaluarea semnificației statistice a diferențelor dintre loturi și asocierea diverselor condiții clinice cu rezultatele nașterilor FIV, s-a utilizat testul Pearson Chi-Square. Variabilele cum ar fi tipul sarcinii, modul de naștere, scorul Apgar și altele au fost analizate pentru a determina impactul lor asupra rezultatelor neonatale.

Rezultate si discutii

Cu o istorie relativ recentă în România, fertilizarea *in vitro*, a oferit cuplurilor infertile sansa de a avea copii. Deși există 22 de clinici acreditate, din care 12 au fost selectate pentru Programul Național FIV, unele cupluri aleg să efectueze FIV în țări ca Ungaria, Grecia, Israel, Ucraina, Belgia, Lituania, Cehia, Belgia .

Maternitatea Polizu - maternitatea în care s-a efectuat studiul - este maternitate de Nivel III în care nu se efectuează proceduri FIV, dar care asigură asistența sarcinilor cu risc crescut din jumătatea de sud-est a României (Figura 8.2).

Studiul cuprinde un lot de 326 nou-născuți concepuți prin FIV în perioada 2011-2016;

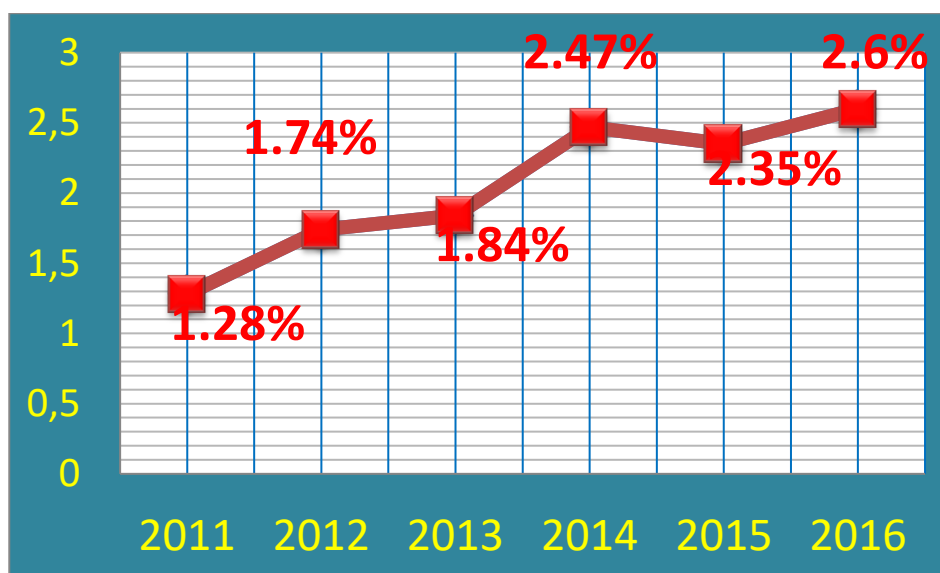


Figura nr 3. Incidența nou-născuților FIV în perioada 2011-2016

Rata prematurității în perioada studiată a fost de 59,2%, incidență mult mai mare decât arată datele internaționale. Un studiu efectuat pe 179960 nou-născuți obținuți prin FIV arată o rată a prematurității în sarcinile FIV (unice și multiple) de 28,4% .

Rata nou-născuților prematuri FIV proveniți din sarcina unică a fost de 8,8%, ușor mai mare decât cea dintr-un studiu recent internațional efectuat pe 23111 sarcini, în care rata a fost de 7,13% .

Nou-născuții prematuri proveniți din sarcini gemelare FIV sunt semnificativ mai frecvenți comparativ cu nou-născuții la termen. Aceste constatări evidențiază o asociere puternică între tehnicile de reproducere asistată și nașterea prematură, subliniind importanța monitorizării atente și a gestionării adecvate a sarcinilor multiple FIV.

Procentul gemenilor din numărul total de nou-născuți FIV este de 60,4%, procent mult mai mare decât cele întâlnite în literatura de specialitate. Acest rezultat se datorează transferului a 2 sau mai mulți embrioni. Deși a fost introdusă strategia de minimalizare a nașterilor multiple prin transferul unui singur embrion de către ESHRE (Societatea Europeană pentru Reproducere Umană și Embriologie), în România, neexistând legislație în acest sens, se transferă în continuare 2 sau mai mulți embrioni. Decizia numărului de embrioni transferați aparține clinicilor de fertilizare, cu acordul pacientei și ar trebui să se bazeze pe calitatea embrionilor, stadiul de dezvoltare, vârsta pacientei, rangul procedurii.

Date din literatură arată ca 43% dintre copiii concepuți prin tehnici de reproducere asistată provin din sarcină gemelară.

Greutatea la naștere este un factor important de risc în cazul prematurilor, 46,4% având între 1500-2500 grame, iar 24% având între 1000-1499 grame, iar 13,5% sub 1000 grame.

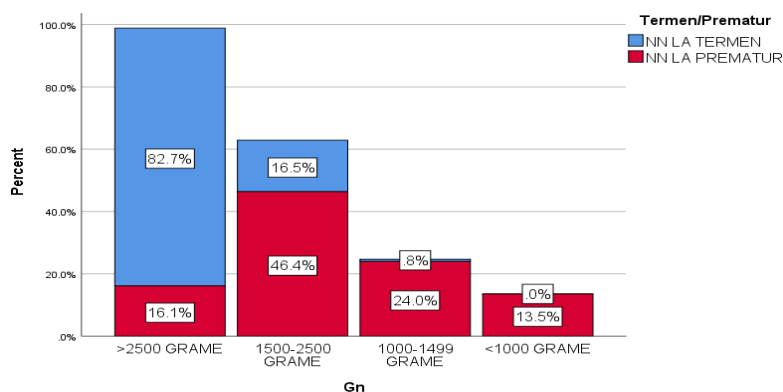


Figura nr 4 Incidența nou-născuților la termen și prematur funcție de greutate

Prematurii FIV prezintă o incidență mai mare a restricției de creștere intrauterină în comparație cu nou-născuții la termen, 7,3% față de 3,8%.

Operația cezariană a constituit modul predominant al nașterii atât în sarcinile unice, cât și în cele multiple.

Rata operației cezariene electivă este mai mare în FIV decât rata operației cezariene de urgență. Rata operației cezariene în studiul actual este mult mai mare decât arată studiul

internaționale – 21,2% - 47,2% . Rata crescută se datorează într-un procent important sarcinilor multiple care au risc crescut de a se finaliza prin operație cezariană, dar pare să fie legată și de o anxietate mai mare a părinților, cât și a medicilor, întrucât nici unul dintre ei nu dorește să asiste la complicații ale nașterii naturale care să influențeze în viitor sănătatea unui copil mult așteptat.

În ceea ce privește reanimarea la naștere a prematurilor FIV, aceasta a fost necesară la un număr semnificativ statistic mai mare comparativ cu nou-născuții la termen. Prematurii extremi au necesitat reanimare la naștere în procent de 82,6%.

97,7% dintre nou-născuții la termen și 91,3% dintre prematurii târzii FIV au avut scor Apgar peste 8 și nu au necesitat reanimare la naștere.

Greutatea mică la naștere a reprezentat de asemenea un factor de risc pentru reanimarea invazivă, 72,4% din NN cu greutate sub 1000 grame necesitând manevre de reanimare.

Infecțiile materne s-au asociat semnificativ statistic cu necesitatea reanimării la naștere.

Necesitatea reanimării la naștere a fost asociată cu sarcina multiplă, vârsta mică de gestație, greutatea mică la naștere, prezența infecțiilor la gravide. Operația cezariană, vârsta maternă peste 40 ani nu au constituit factor de risc pentru necesitatea reanimării la naștere.

Sindromul de detresă respiratorie a fost diagnosticat la 45% din numărul total de prematuri FIV. La prematurii extremi (VG <28 s), SDR a fost prezent în procent de 100%, procent mai mare decât arată datele din literatură pentru această vârstă de gestație la copiii obținuți natural. (85%). Pentru prematurii târzii, procentul nou-născuților cu SDR este de asemenea mai mare decât în literatura de specialitate pentru copiii obținuți natural (13% vs 6,3%).

EUN a fost prezent la 9,7% din numărul total de nou-născuți FIV și 16,1% din numărul total de prematuri FIV. Dintre prematurii extremi 39,1% au dezvoltat EUN, procent de 3,5 ori mai mare decât cel al prematurilor din sarcini naturale, pentru aceeași categorie de VG (11,1%) .

EUN s-a asociat semnificativ statistic cu fumatul și infecția maternă, E Coli fiind germele cel mai frecvent implicat. Asfixia perinatală medie și severă, greutatea la naștere sub 1500 grame, RCIU au constituit factori de risc pentru EUN (semnificativ statistic).

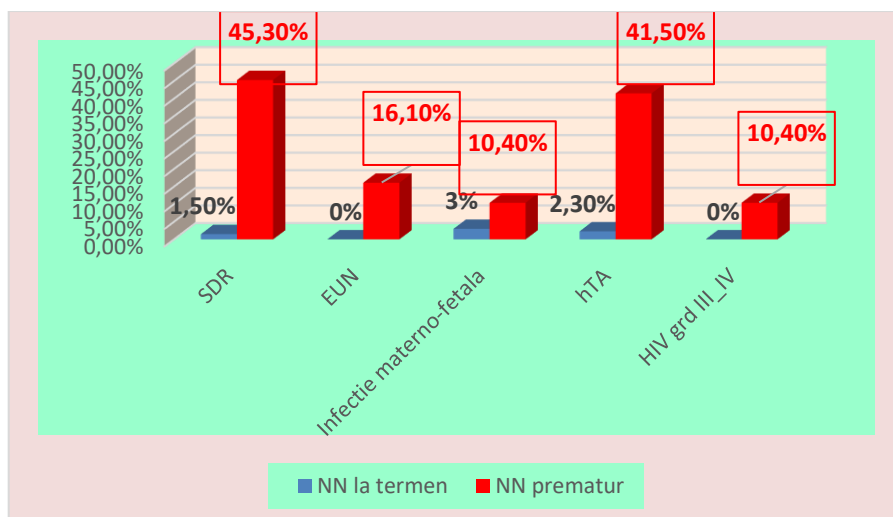


Figura nr 5 Morbilitatea nou- născuților FIV cu VG sub 37 s

Hemoragia cerebrală grd III-IV a fost decelată la 4,2% din numărul total de NN FIV, 7,2% din numărul total de prematuri și 60,9% dintre prematurii extremi FIV, procent de 3,1 ori mai mare decât arată studiile internaționale pentru nou-născuții cu VG <28 s obținuți natural.

Această complicație majoră s-a asociat semnificativ statistic cu infecțiile materne, vârsta mică de gestație, asfizia severă, sarcina multiplă, greutatea mică la naștere.

Majoritatea prematurilor extremi au provenit din mame cu vârsta sub 35 ani (78,3%) și 8,7% din mame peste 40 ani.

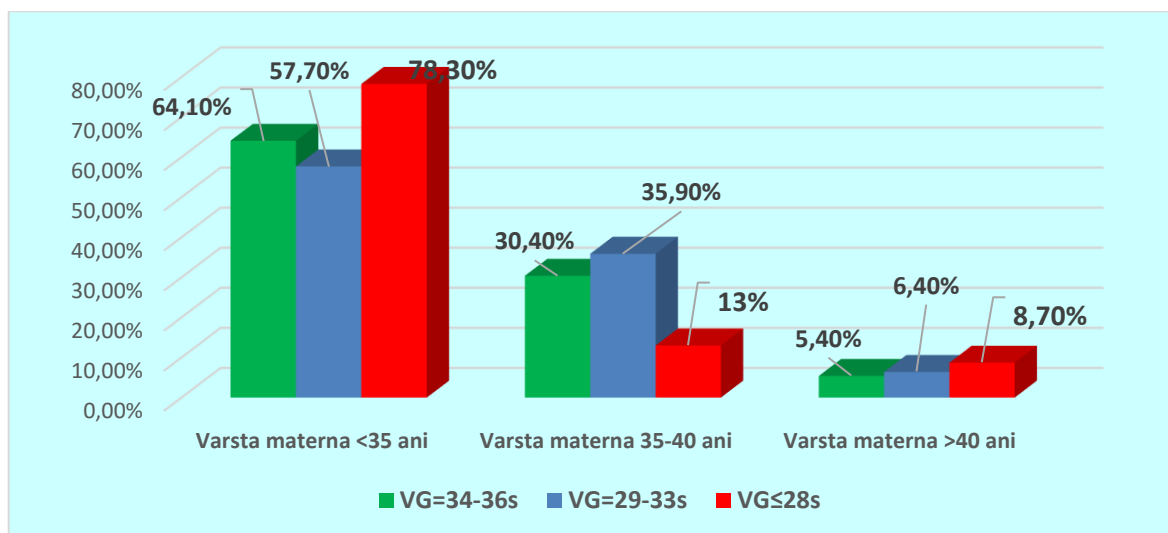


Figura nr 6 Rata NN-FIV (pe categorii de VG) in functie de varsta materna

Un procent important de prematuri extremi a provenit din femei cu infecții genitale (69.6%), procent aproximativ de 2 ori mai mare decât în cazul prematurilor târzii (33,1%) sau a nou-născuților la termen (34,8%).

Restricția de creștere intrauterină a avut cea mai mare incidență în rândul prematurilor extremi (21,7%), crescând riscul de morbiditate și mortalitate neonatală.

Malformațiile congenitale au fost decelate la 14,6% din numărul total de nou-născuți FIV.

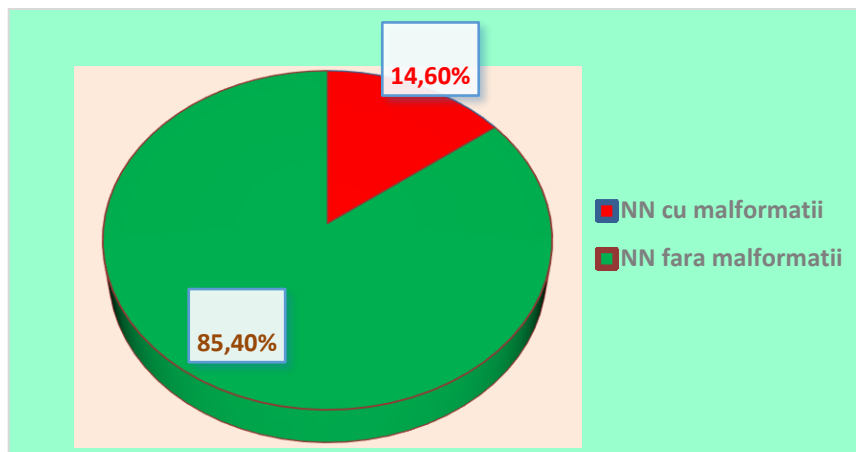


Figura nr 7. Incidenta malformațiilor congenitale

Pe categorii de vârstă de gestație, malformațiile congenitale au fost prezente cu o rată crescută, semnificativ statistic, la prematurii extremi. 43,5% dintre aceștia au prezentat malformații și 22,1% din cei cu VG 29-33%, comparativ cu prematurii târzii (6,5%) și nou-născuții la termen FIV (11,3%).

Ponderea malformațiilor la NN de gen masculin a fost semnificativ statistic mai mare decât a celor de gen feminin, așa cum arată și studiile internaționale pentru nou-născuții obținuți natural.

Malformațiile cardiace ocupă primul loc, fiind semnificativ statistic mai frecvente la prematurii extremi și cei cu VG 29-33s, comparativ cu prematurii târzii și nou-născuții la termen, însă nu au fost malformații cardiace complexe.

Durata de internare în TINN cât și durata de spitalizare sunt invers proporționale cu vârsta de gestație și greutatea la naștere.

1,5% dintre NN la termen și 4,3% dintre prematurii târzii au necesitat spitalizare mai mult de 30 zile. Toți prematurii extremi care au supraviețuit au necesitat spitalizare îndelungată -mai mult de 90 zile.

Mortalitatea prematurilor a fost de 3,3% din numărul total de NN FIV și 5,6% din numărul total de prematuri FIV.

Supraviețuirea prematurilor extremi la externare a fost de 65,2%, 96,2% a celor de 29-33 săptămâni și de 100 % a celor de 34-36 săptămâni.

Studiul II Particularități ale prematurilor proveniți din sarcini gemelare FIV și sarcini obținute natural

În ultima perioadă s-a evidențiat o creștere importantă a numărului sarcinilor gemelare.

Obiectivul tratamentelor FIV este obținerea sarcinii unice. Sarcina gemelară este o sarcină cu risc, atât pentru gravidă cât și pentru feți/nou-născuți. Sarcina multiplă reprezintă o complicație iatrogenă a fertilizării *in vitro*. În domeniul fertilizării *in vitro*, pe plan internațional se dorește scăderea incidenței sarcinii gemelare datorită riscurilor asociate. Asistența medicală elaborată și sistematizată a sarcinii gemelare FIV duce la nașterea cât mai aproape de termen, cu morbiditate și mortalitate mai mici comparativ cu gemenii obținuți natural.

Material și metodă

Au fost studiate comparativ și ulterior analizate statistic următoarele aspecte: patologia maternă, modul nașterii, vârsta de gestație a nou-născuților, adaptarea la viața extrauterină, admiterea în terapie intensivă neonatală, complicațiile pe termen scurt și pe termen lung, perioada de spitalizare, mortalitatea neonatală la nou-născuții proveniți din sarcini multiple FIV și obținute natural. Datele au fost obținute din foile de observație clinică ale mamelor și ale nou-născuților.

Au fost luate în studiu 2 loturi, pe o perioadă de 2 ani, 2018-2019.

Lot I- format din nou-născuți proveniți din sarcina multiplă obținută prin FIV

Lot II -nou-născuți proveniți din sarcină multiplă obținută spontan – (lot non-FIV).

Rezultate si discutii

În perioada studiată, anii 2018-2019, rata nou-născuților proveniți din sarcină multiplă a fost de 4,8% (314 NN)din numărul total de nou-născuți (6476). 86 NN au provenit din sarcini obținute prin fertilizare in vitro, 228 NN din sarcini obținute spontan.



Figura nr 8

Gemenii obținuți prin FIV au reprezentat 1,3% din numărul total de nou-născuți din perioada studiată, iar cei obținuți spontan (gemeni non-FIV) 3,5%, rata sarcinilor multiple obținute spontan în lume fiind sub 2% .

Sarcina gemelară este considerată unul dintre cele mai mari riscuri ale fertilizării *in vitro*. În urma tratamentului reproductiv sunt șanse de 20 de ori mai mari de apariție a sarcinii multiple.

În perioada studiată, în Maternitatea Polizu, incidența nou-născuților proveniți din sarcini multiple a fost de 4,8% din numărul total de nou-născuți.

Aproximativ 30% dintre sarcinile gemelare au fost rezultatul tehnicilor de fertilizare *in vitro*, rezultate care se încadrează în cele descrise în literatura de specialitate.

Gemenii FIV au reprezentat 1,3% din numărul total de nou-născuți , 27,2% din numărul total de nou-născuți proveniți din sarcini multiple, 50,3% din numărul total de nou-născuți FIV.

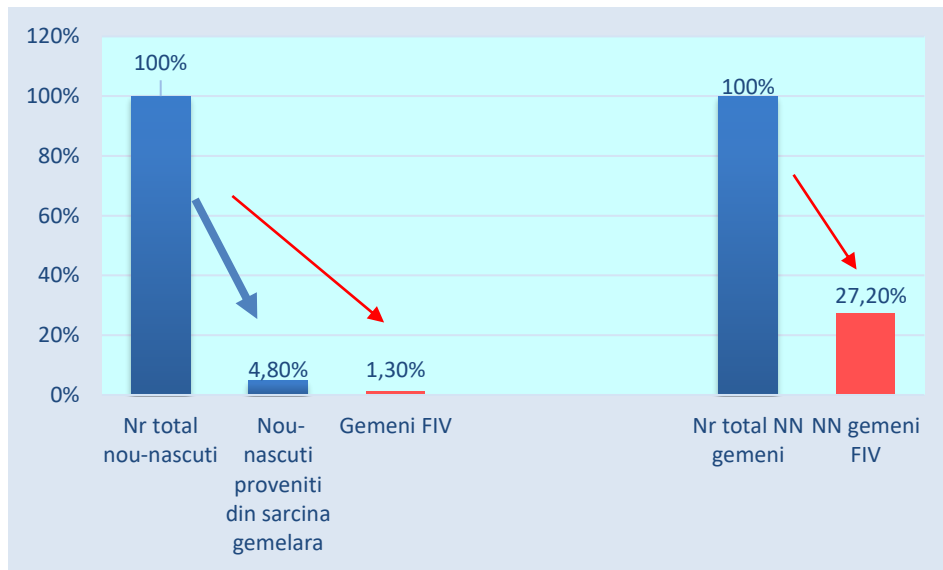


Figura nr 9 Rata nou nascutilor gemeni FIV si non-FIV

Se remarcă o rată crescută a sarcinii gemelare obținute spontan, de 3,5% din numărul total de NN, incidența sarcinii gemelare spontane în lume fiind sub 2%.

Studiul a avut în vedere analiza comparativă dintre gemenii FIV și non-FIV.

Vârsta maternă este mai mare în lotul FIV. Media de vârstă a fost de 34 ani în lotul FIV și 31 ani în lotul non-FIV, diferență semnificativă statistic (p-value 0,000008 -Mann-Whitney U). 25% dintre gemenii FIV vs 1,8% dintre cei obținuți spontan au provenit din mame cu vârsta peste 40 de ani (p-value 0,000003 Pearson Chi-Square). Vârsta sub 25 de ani și chiar vârsta minoră se înregistrează la sarcinile gemelare naturale.

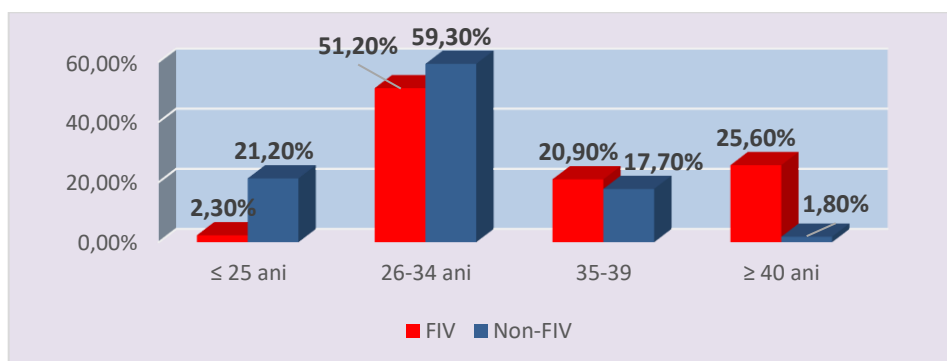


Figura nr 10 Incidența gemenilor FIV si non-FIV functie de categorii vârsta materna

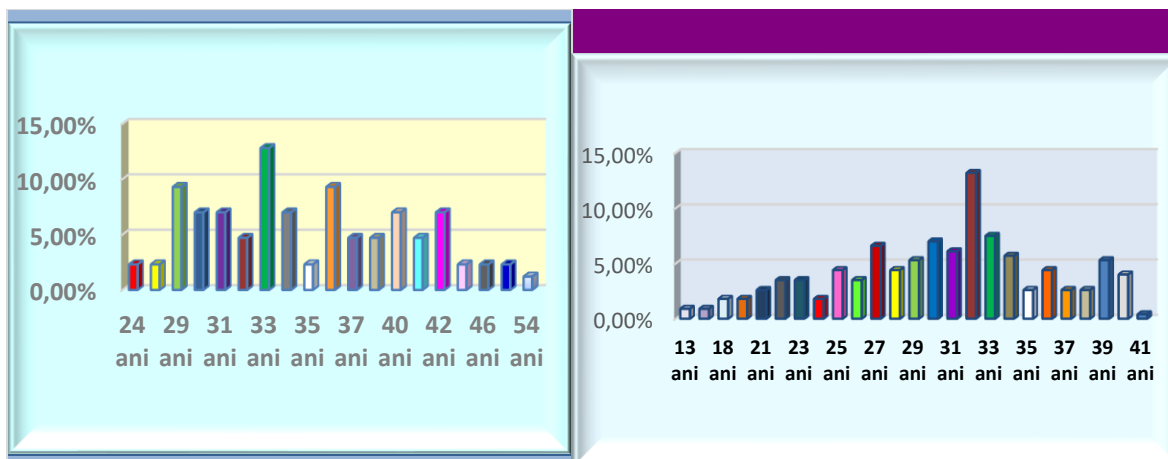


Figura 11 Incidența gemenilor FIV și non-FIV funcție de vârsta mamei

Sarcinile gemelare FIV sunt mult mai atent monitorizate decât cele obținute spontan, diferența fiind semnificativ statistică (p-value 0,005891 Likelihood Ratio).

Patologia maternă în sarcina gemelară FIV este semnificativ statistic mai frecventă decât în sarcina spontană (p-value 0,000692 Pearson Chi-Square). Tulburările hipertensive, hipotirodismul, trombofilia sunt întâlnite la pacientele care au conceput prin FIV cu o frecvență mai mare, semnificativ statistic, comparativ cu cele care au conceput spontan (p-value 0,000041, 0,027270, 0,000000). Riscul de a dezvolta HTA, preeclampsie, eclampsie este de 3 ori mai mare în sarcina gemelară. În studiul actual, incidența tulburărilor hipertensive a fost de 8 ori mai mare la mamele gemenilor FIV. Una dintre cele mai recente metaanalize arată că sarcina FIV are incidență mai mare de patologie hipertensivă indiferent de pluralitate.

Spre deosebire de datele din literatura de specialitate, conform cărora patologia placentară este mai frecventă în FIV, aceasta a fost mai frecventă în sarcinile obținute spontan.

Infecțiile materne au avut incidență similară în ambele loturi, SGB și EColi fiind germeni cel mai frecvent întâlniți.

Rata prematurității în sarcina gemelară FIV (67,9%) a fost mai mică decât în cea spontană (78%), cel mai probabil datorită monitorizării atente a sarcinii FIV. Rata prematurității este mai mare în ambele loturi, față de datele prezentate în studii internaționale (60%).

Prematurii târzii FIV reprezintă categoria cu cea mai mare incidență în ambele loturi, ponderea acestora fiind mai mică în lotul FIV comparativ cu lotul non-FIV (35,7% vs

49,8%). Studiile internaționale arată că NN FIV proveniți din sarcină gemelara, în medie, se nasc la 35.3 săptămâni . În studiul nostru gemenii FIV s-au născut în medie la 34.2 săptămâni.

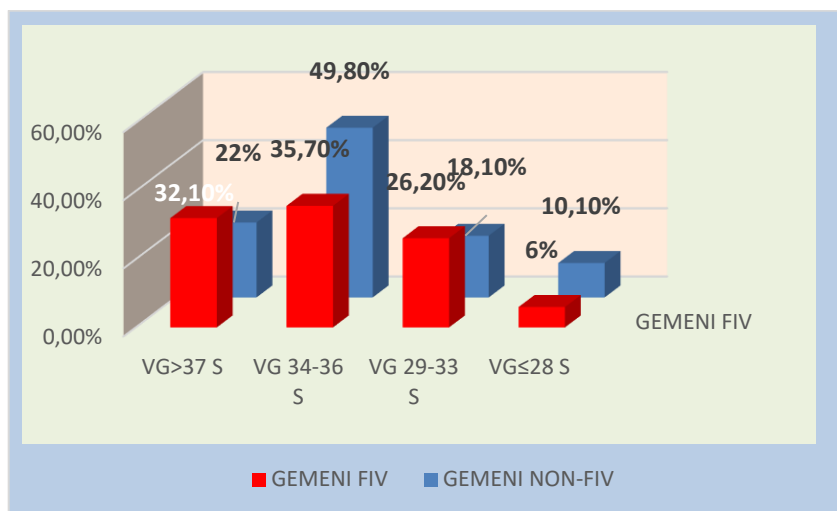


Figura nr 12 Rata gemenilor FIV si non-FIV pe categorii de VG

Monitorizarea atentă a sarcinilor FIV duce la o rată mai mică a prematurilor extremi, procentul gemenilor FIV sub 28s fiind mai mic decât al celor concepuți natural (6% vs 10,10%), diferența nefiind semnificativă statistic.

Studii internaționale arată că media greutateii la naștere a gemenilor este de 2347 grame. Nou-născuții FIV din studiu au avut o medie a greutateii de 2220 grame, iar cei proveniți din sarcină gemelară spontană 2225 grame.

Gemenii FIV au fost născuți prin operație cezariană în procent de 95,2%, iar cei obținuți din sarcini spontane în procent de 69,9%. Studiile internaționale arată că sarcinile multiple FIV, în special 34-36 s, au risc crescut de a se finaliza prin operație cezariană comparativ cu cele obținute natural. Într-un studiu din Australia, rata operației cezariene în sarcina multiplă a fost de 45,8% .

Gemenii FIV au avut o rată mai mare de malformații congenitale de cord (6%) în comparație cu gemenii concepuți natural (2,3%).

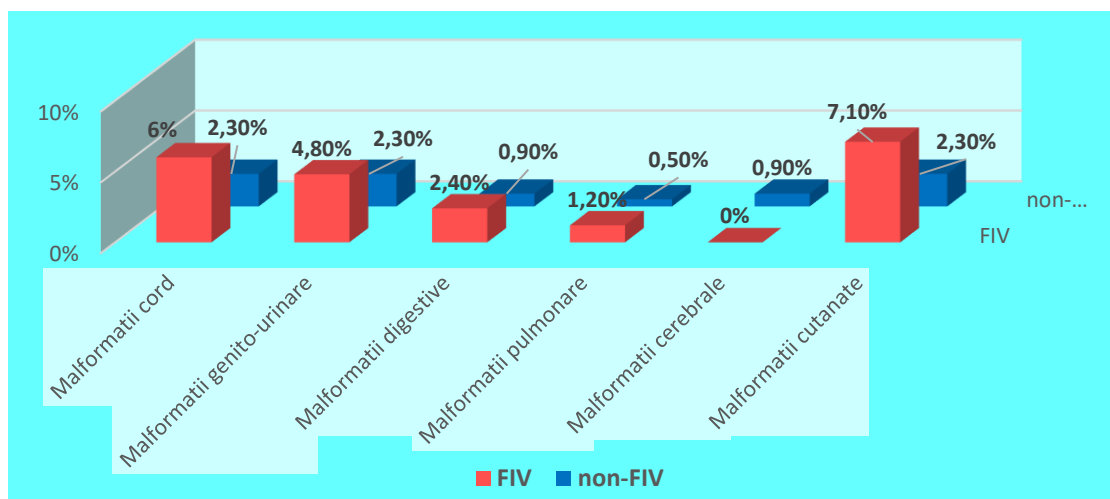


Figura 13 Incidența malformațiilor la gemenii FIV și non-FIV

Malformațiile congenitale de cord la gemenii FIV au inclus defecte septale atriale, defecte septale ventriculare, stenoză pulmonară și un caz de cord stâng hipoplazic.

În lotul de gemeni non-FIV, principalul tip de malformație cardiacă a fost defectul septal ventricular, dar au fost observate și alte malformații precum defectul septal atrial, hipoplazia de arc aortic și aorta istmică.

Malformațiile genito-urinare și digestive au fost mai frecvente la gemenii FIV decât la cei concepuți natural. Malformațiile sistemului nervos central au fost absente la gemenii FIV, dar au fost identificate la cei concepuți natural. Un procent mai mare de gemeni FIV au necesitat intervenții chirurgicale pentru malformații congenitale comparativ cu cei concepuți natural.

PGD s-a efectuat la un număr foarte mic de cazuri, nefiind un test accesibil financiar, nefiind decontat de programele de FIV.

S-a efectuat embrioreducție în cazul unui făt diagnosticat intrauterin cu sindrom Down și într-o sarcină cu tripleți pentru a crește șansa de supraviețuire a doi dintre aceștia.

Sarcina gemelară FIV -sarcină cu risc crescut, care pe lângă riscurile unei sarcini gemelare spontane se adaugă riscurile vârstei materne, a patologiei materne – în mod deosebit HTA- și a riscului crescut de malformații congenitale. Monitorizarea deosebit de atentă a sarcinilor FIV face ca acestea să se finalizeze cu o rată mai mică de morbiditate și mortalitate maternă și neonatală.

Deși incidența prematurității în gemelara FIV este mai mică decât în gemelara spontană, procentul este mai mare decât cel din literatura de specialitate.

Concluzii și contribuții personale

Concluzii

Realizarea obiectivelor de cercetare

În cadrul tezei de doctorat, mi-am propus să investighez impactul fertilizării *in vitro* (FIV) asupra incidenței prematurității, precum și să identific factorii de risc și complicațiile nou-născuților FIV. Obiectivele stabilite vizau, în special, înțelegerea amănunțită a caracteristicilor demografice și clinice ale nou-născuților FIV și compararea acestora cu nou-născuții concepuți natural, pentru a evalua impactul specific al FIV asupra sănătății neonatale.

Rezultatele prezentate demonstrează că obiectivele de cercetare au fost atinse în mare măsură. Analiza demografică a nou-născuților FIV, concentrându-se pe tendințele anuale și pe compararea ratei prematurității, a evidențiat o creștere graduală a numărului de nou-născuți FIV, precum și o rată mai mare a prematurității comparativ cu nou-născuții concepuți natural. Aceste descoperiri confirmă ipoteza inițială și subliniază necesitatea unor protocoale îmbunătățite de îngrijire prenatală pentru mamele care recurg la FIV.

Sarcina obținută prin fertilizare *in vitro* (FIV) se distinge ca fiind una cu risc crescut, influențată atât de patologia maternă cât și de prevalența sarcinilor multiple. Acest studiu a confirmat că incidența prematurității este semnificativ mai mare în rândul nou-născuților din sarcinile FIV, un fenomen care poate fi atribuit în mare măsură sarcinilor multiple. A fost observată o corelație strânsă între sarcina multiplă și creșterea riscului de complicații atât pentru mamă cât și pentru făt.

Mai mult, s-a constatat că operația cezariană este modalitatea predominantă de finalizare a sarcinilor FIV, indiferent de pluralitatea sarcinii. Această tendință subliniază necesitatea unei monitorizări atente și a unei planificări riguroase a nașterii în cazul sarcinilor FIV, pentru a optimiza șansele de succes și pentru a minimiza riscurile asociate.

Rezultatele noastre subliniază, de asemenea, importanța adaptării la viața extrauterină, în special pentru nou-născuții prematuri care necesită internare în unitățile de terapie intensivă neonatală. Morbiditatea pe termen scurt și lung rămâne o preocupare majoră, cu un accent particular pe prezența malformațiilor la vârste mici de gestație. Malformațiile cardiace și cerebrale au fost identificate într-un procent însemnat de cazuri, ceea ce evidențiază nevoia unei consilieri psihologice adecvate atât pe parcursul internării cât și după aceasta, pentru a sprijini familiile afectate.

Creșterea vârstei la care femeile aleg să conceapă prin FIV reprezintă un alt factor de risc ce necesită atenție, implicând potențiale complicații atât pentru mamă cât și pentru făt. În pofida acestor provocări, rata de supraviețuire a nou-născuților FIV evidențiază progresele medicale în domeniul reproducerii asistate și îngrijirii neonatale.

Prin urmare, concluziile acestui studiu evidențiază complexitatea și provocările asociate cu sarcina FIV, subliniind importanța monitorizării atente, a intervențiilor specializate și a suportului continuu pentru familiile care aleg această cale de concepție. Aceste constatări contribuie la baza de cunoștințe existentă și ar trebui să orienteze practicile clinice și politicile de sănătate publică pentru a îmbunătăți rezultatele sarcinilor FIV. Analiza a dezvăluit, de asemenea, o serie de complicații neonatale asociate cu FIV, inclusiv sindromul de detresă respiratorie (SDR) și enterocolita ulceronecrotică (EUN). Aceste constatări subliniază importanța monitorizării atente și a intervențiilor timpurii pentru a minimiza riscurile pentru nou-născuții FIV.

În concluzie, cercetarea a atins obiectivele stabilite prin identificarea și analiza detaliată a particularităților nou-născuților FIV, oferind o bază pentru îmbunătățirea practicilor clinice și a politicilor de sănătate publică legate de asistența perinatală pentru mamele care recurg la FIV. Prin aducerea unei contribuții semnificative la înțelegerea impactului FIV asupra sănătății neonatale, teza mea își propune să faciliteze dezvoltarea unor strategii eficiente pentru îngrijirea și sprijinirea acestei categorii vulnerabile de nou-născuți și familiile lor.

Avantajele și dezavantajele identificate

Avantajele fertilizării *in vitro* în România includ progresele semnificative în domeniul tehnologiilor reproductive, care oferă cuplurilor infertile o șansă la parentalitate pe care altfel nu ar avea-o. Analiza datelor din secțiunea 4.3 a evidențiat creșterea accesibilității acestor proceduri, susținută de inițiativele guvernamentale care acoperă o parte din costurile tratamentelor. Un aspect remarcabil al FIV în România este adaptabilitatea clinicilor la cele mai noi protocoale și tehnici de reproducere asistată, care măresc ratele de succes ale sarcinilor și reduc incidența complicațiilor.

Pe de altă parte, dezavantajele asociate cu FIV includ costurile considerabile care pot fi prohibitive pentru o parte a populației, având în vedere că tratamentele multiple sunt adesea necesare pentru a obține o sarcină reușită. O altă provocare identificată este legată de aspectele psihologice și emoționale, cu cuplurile care se supun procedurilor FIV expuse la un stres semnificativ, necesitând suport psihologic adecvat.

Din perspectiva comparațiilor între diferite categorii de vârstă gestațională, datele indică o incidență crescută a complicațiilor și a necesității de îngrijiri speciale pentru nou-născuții obținuți prin FIV, în special în cazul sarcinilor multiple. Aceasta subliniază importanța unor strategii de gestionare a riscurilor și a protocolului de urmărire a sarcinilor obținute prin FIV, pentru a minimiza riscurile asociate pentru mamă și copil.

Fertilizarea *in vitro* în România oferă avantaje semnificative cuplurilor infertile, dar este însoțită de provocări tehnico-economice și de sănătate care necesită atenție continuă din partea furnizorilor de servicii medicale și a decidenților politici. Este esențial să se continue eforturile pentru îmbunătățirea accesibilității, eficacității și suportului psihologic asociat cu procedurile FIV, asigurându-se în același timp standarde înalte de siguranță și calitate a îngrijirilor pentru toți pacienții.

Originalitatea lucrării

Originalitatea lucrării de față constă într-o abordare inovativă și cuprinzătoare a impactului fertilizării *in vitro* (FIV) asupra sarcinilor și nou-născuților. O perspectivă unică este oferită de faptul că analiza a fost efectuată de un neonatolog care nu a avut acces la informații despre evoluția sarcinii până în momentul nașterii, subliniind astfel impactul condițiilor perinatale imediate asupra sănătății neonatale.

Într-un mod distinctiv, studiul evaluează modul în care patologia maternă și stilul de viață au influențat adaptarea nou-născuților la viața extrauterină, oferind astfel un nou nivel de înțelegere a complexității și diversității experiențelor neonatale în contextul FIV. Un alt aspect original identificat în lucrare este rata crescută a operațiilor cezariene, aceasta fiind adesea justificată de prezentarea anormală a gemenilor și de ruptura membranelor, oferind o perspectivă critică asupra practicilor obstetricale în cazul sarcinilor multiple rezultate din FIV.

Deosebit de relevant este faptul că, deși nou-născuții au fost afectați de condiții precum asfloxia perinatală, sindromul de detresă respiratorie (SDR), hipotensiunea și anemia, evoluția neurologică a fost surprinzător de favorabilă, cu hemoragie cerebrală care nu a depășit gradul II în studiul din perioada 2018-2019. Aceasta evidențiază capacitatea de reziliență și potențialul de recuperare al prematurilor, chiar și în fața unor provocări inițiale semnificative.

Originalitatea lucrării este subliniată și de identificarea unei incidențe crescute a malformațiilor congenitale, în special a malformațiilor cardiace. Cu toate acestea, studiul notează că formele complexe ale acestor malformații au fost rare, contribuind astfel la literatura existentă prin elucidarea profilului specific al malformațiilor asociate cu FIV.

În ansamblu, prin abordarea multidimensională și prin concentrarea pe elemente adesea neglijate în literatura de specialitate, lucrarea își revendică o poziție distinctă în cercetarea neonatală, evidențiind aspecte cheie care influențează evoluția clinică și rezultatele neonatale în contextul FIV. Această perspectivă nu doar că adaugă la corpul de cunoștințe existent, dar și oferă o bază pentru orientarea viitoarelor cercetări și a îmbunătățirii practicilor clinice.

Probleme nerezolvate și direcții viitoare de cercetare

Deși studiul meu a oferit o analiză cuprinzătoare a prematurilor obținuți prin fertilizare in vitro (FIV) și a identificat factori semnificativi asociați cu sănătatea acestora, cercetarea a evidențiat și anumite limite și probleme nerezolvate. Aceste aspecte deschid calea către noi oportunități de cercetare și aprofundare a tematicii abordate.

Una dintre problemele principale care au rămas nerezolvate este impactul pe termen lung al FIV asupra sănătății copiilor. Studiul actual s-a concentrat pe efectele imediate și pe complicațiile perinatale, lăsând în urmă aspectele legate de dezvoltarea ulterioară a copiilor născuți prin FIV. În acest sens, ar fi necesară realizarea unor studii longitudinale care să urmărească dezvoltarea acestor copii pe parcursul mai multor ani.

O altă problemă identificată este legată de diversitatea genetică și factorii epigenetici implicați în FIV. Studiul actual nu a putut investiga în profunzime modul în care manipularea genetică și condițiile de cultură in vitro pot influența expresia genelor și dezvoltarea embrionilor. Acesta reprezintă un domeniu vast de cercetare, care necesită abordări multidisciplinare și tehnici avansate de analiză genetică și epigenetică.

În plus, cercetarea a subliniat diferențele semnificative între clinicile de FIV din România și necesitatea standardizării practicilor și procedurilor. O direcție viitoare importantă de cercetare ar fi evaluarea și îmbunătățirea protocoalelor clinice pentru a asigura o calitate uniformă a serviciilor de FIV la nivel național.

Pe lângă acestea, studiul a evidențiat și nevoia de a explora mai detaliat suportul psihologic și emoțional necesar cuplurilor care aleg FIV ca metodă de concepție. Explorarea impactului emoțional și psihologic, precum și dezvoltarea unor programe de sprijin dedicate ar putea îmbunătăți experiența și rezultatele FIV.

În concluzie, cercetarea a deschis noi întrebări și a evidențiat nevoia unei abordări multidisciplinare și integrate pentru a înțelege pe deplin impactul FIV asupra sănătății copiilor și familiilor lor. Viitoarele studii ar trebui să exploreze aceste direcții, contribuind astfel la îmbunătățirea tehnologiilor de reproducere asistată și la optimizarea îngrijirii oferite cuplurilor care recurg la FIV.

Contribuții personale

În cadrul studiilor de caz analizate, am adus contribuții semnificative prin identificarea tendințelor anuale ale nou-născuților obținuți prin fertilizare in vitro (FIV) și prin realizarea unei analize comparative între diferite categorii de vârstă gestațională. Aceste studii de caz au fost esențiale pentru înțelegerea profundă a impactului FIV asupra prematurității și a riscurilor asociate.

Prin colectarea și analiza datelor din multiple clinici de FIV din România, am reușit să identific tendințele anuale, observând o creștere progresivă a ratei nou-născuților prin FIV. Această tendință reflectă atât creșterea accesibilității la tehnologiile de reproducere asistată, cât și schimbările socio-culturale.

Folosind date complexe colectate din studiul nostru, am efectuat o analiză comparativă detaliată între nou-născuții FIV clasificați în funcție de vârstă gestațională. Am examinat specific ratele de prematuritate, complicațiile asociate și necesitatea intervențiilor post-natale, punând în evidență riscurile crescute pentru categoriile de vârstă mai scăzută. Această analiză a oferit noi perspective asupra managementului clinic și a nevoilor specifice ale nou-născuților FIV, contribuind la elaborarea unor recomandări pentru practica medicală și pentru îmbunătățirea protocolului de îngrijire.

În cadrul cercetării mele detaliate în secțiunea specială a tezei, am contribuit substanțial la identificarea factorilor de risc și a complicațiilor asociate cu nou-născuții obținuți prin fertilizare in vitro (FIV), cu un accent deosebit pe necesitatea reanimării la naștere, dezvoltarea sindromului de detresă respiratorie (SDR), enterocolita ulceronecrotică (EUN), și alte complicații relevante. Aceste descoperiri sunt esențiale pentru îmbunătățirea practicilor clinice și pentru asigurarea celei mai bune îngrijiri posibile pentru acești nou-născuți și mamele lor.

Analizând datele colectate, am identificat că prematuritatea, greutatea mică la naștere și multiplicitatea sarcinii sunt factori semnificativi de risc pentru necesitatea reanimării la naștere în rândul nou-născuților FIV. Contribuția mea a inclus utilizarea de modele statistice avansate pentru a evalua riscul asociat cu fiecare dintre acești factori, oferind astfel o bază solidă pentru îmbunătățirea protocolurilor de naștere și pregătirea echipelor medicale.

Pe lângă complicațiile menționate, cercetarea a explorat și relațiile dintre FIV și alte probleme de sănătate ale nou-născuților, inclusiv malformațiile congenitale și retinopatia de prematuritate.

Pe baza analizei efectuate în studiul meu despre impactul fertilizării in vitro (FIV) asupra nou-născuților și a complicațiilor asociate, propun următoarele măsuri pentru îmbunătățirea practicilor clinice în domeniul FIV, care vizează reducerea riscurilor pentru nou-născuți și mame.

Propun implementarea unui set standard de proceduri și practici în toate clinicile de FIV din România. Acest lucru ar include protocoale detaliate pentru manipularea ovocitelor și a embrionilor, precum și pentru condițiile de cultură in vitro, pentru a asigura cele mai bune șanse de succes ale FIV și pentru a minimiza riscurile de complicații postnatale.

Sarcinile rezultate din FIV ar trebui monitorizate mai atent, cu evaluări regulate pentru a identifica precoce orice semne de complicații, precum creșterea riscului de prematuritate sau dezvoltarea sindromului de detresă respiratorie (SDR). Aceasta ar putea include screening-ul ecografic mai frecvent și monitorizarea stării de sănătate a mamei și a fătului.

Pe baza factorilor de risc identificați pentru necesitatea reanimării la naștere și pentru complicațiile asociate, recomand dezvoltarea unor planuri personalizate de naștere pentru mamele care au conceput prin FIV. Acest lucru ar putea include planificarea modului de naștere și pregătirea echipelor de neonatologie pentru intervenții rapide, în cazul în care sunt necesare.

Propun dezvoltarea unor programe de educație și suport pentru cuplurile care aleg FIV, pentru a le informa despre riscurile potențiale și despre modul în care pot fi reduse aceste riscuri. Acest lucru ar putea include consiliere privind stilul de viață sănătos în timpul sarcinii și importanța monitorizării regulate a sănătății.

Încurajez continuarea cercetării în domeniul FIV, cu un accent special pe identificarea factorilor de risc pentru complicații și pe dezvoltarea de noi tehnici și tratamente pentru a îmbunătăți siguranța și eficacitatea FIV. Acest lucru ar putea include studii privind impactul epigenetic al FIV și al manipulărilor genetice.

Bibliografie selectiva

1. <https://www.cnn.com/2018/07/03/health/worldwide-ivf-babies-born-study/index.html>.
2. Andreea Veliscu sub coordonarea Bogdan Marinescu – Notiuni de Reproducere Umana Asistata- Editura Medicala Universitara Craiova, 2019
3. Maria Alexandra Cucu, Constantina Cristea, Ecaterina Matei, Adriana Galan, Ciprian Ursu, Claudia Dima, Dana Georgescu -Raportul national privind starea de sănătate a populatiei Romaniei-2020-Institutul national de sănătate publica-www. insp. gov. ro
4. Botros Rizk, Juan Garcia-Velasco, Hassan Sallam, Antonis Makrigiannakis- Infertility and Assisted Reproduction- Cambridge University Press-2008-pg 55.
5. World Health Organization- Infertility-www. who. int/health topics/Infertility
6. A Policy Audit on Fertility Analysis of 9 EU Countries, March 2017
7. Muasher SJ, Oehninger S, Simonetti S, Ellis LM, Liu HC- The value of basal and/or stimulated serum gonadotropin levels in prediction of stimulation response and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. 1998;50(2):298-307.
8. Martin JS, Nisker JA, Tummon IS, Daniel SA, Auckland JL, Feyles V- Future in vitro fertilization pregnancy potential of women with variably elevated day 3 follicle-stimulating hormone evels. *Fertil Steril*. 1996;65(6):1238-40.
9. Lass A, Gerrard A, Abusheikha N, Akagbosu F, Brinsden P, -IVF performance of women who have fluctuating early follicular FSH levels. *J Assist Reprod Genet*. 2000;17(10):566-73.
10. Siadtmauer LA, Toma SK, Riehl RM, Talbert LM- Metformin treatment of patients with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization improves outcomes and is associated with modulation of the insulin -like growth factors. *Fertil Steril* 2001;75(3):505-9.
11. Woff H, Politch JA, Martinez A, Haimovici F, Hill JA, Anderson DJ- Leukocytospermia is associated with poor semen quality. *Fertil Steril* 1990;53(3):528-36.
12. Ricci G, Granzotto M, Luppi S, Giolo E, Martinelli M, Zito G et al – Effect of seminal leukocytes on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcomes. *Fertil Steril* 2015;104(1):87-93.
13. Shepard MK, Jones RB, -Recovery of *Chlamydia trachomatis* from endometrial and fallopian tube bio psies in women with infertility of tubal origin. *Fertil Steril*1989;52(2):232-8.

14. Mansour R, Aboulghar M, Serour G- Dummy embryo transfer: a technique that minimizes the problems of embryo transfer and improves the pregnancy rate in human in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990;54(4):678-81.
15. Rickes D, Nickel I, Kropf S, Kleinstein J- Increased pregnancy rates after ultralong postoperative therapy with gonadotrophin -releasing hormoneanalogs in patients with endometriosis. *Fertl Steril* 2002; 78(4):757-62.
16. Valentin L- Imaging in gynecology. *Best Practise&Research Clin Obste Gyn.* 2006;20(6):881-906.
17. Neal MS, Hughes EG, Holloway AC, Foster WG- Sidestream smoking is equally as damaging as mainstream smoking on IVF outcomes. *Hum Reprod* 2005;20(9):2531-5.
18. Zitzmann M, Rolf C, Nordhoff V, Schrader G, Rickert-Fohring M, GassnerP et al- Male smokers have a decreased success rate for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2003;79(Suppl 3): 1550-4.
19. Klonoff-Cohen H, Bleha J, Lam-Kruhlick P- A prospective study on the effects of female and male caffeine consumption on the reproductive endpoints of IVF and gamete intra-Fallopian transfer. *Hum Reprod* 2002;17(7):1746-54.
20. Kay Elder and Brian Dale- *In Vitro Fertilization. Fourth Edition. Cambridge University Press* 2020.
21. Luke B, Brown MB, Stern JE, Missmer SA, Fujimoto VY, Leach R et al- Female obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART)pregnancy and live birth rates. *Hum Reprod* 2011;26(1):245-52.
22. Eslamian G, Amirjannati N, Rashidkhani B, Sadeghi MR, Baghestani AR, HekmatdoostA- Dietary fatty acid intakes and asthenozoospermia: A case -control study. *Fertil Steril* 2015;103(1):190-8.
23. Domar AD, Rooney KL, Wiegand B, Orav EJ, Alper MM, Berger BM et al- Impact of a group mind/body intervention on pregnancy rates in IVF patients. *Fertil Steril* 2011;95(7):2269-73.
24. Kamini A Rao, Divyashree PS- *The Infertility Manual- JAYPEE- The Health Sciences Publisher- New Delhi, /London/Panama* 2018
25. Jayaprakasan K, Herbert M, Moody E, Stewart JA, Murdoch AP. Estimating the risk of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): implications for egg donation for research. *Hum Fertil (Camb)* 2007;(10):183-7.
26. NICE Clinical Guidelines, No. 129., National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK), London:RCOG Press;2011 Sep.

27. van Loendersloot LL, moolenarr LM, van Wely M, Repping S, Bossuyt PM, Hompes PGA, van der Veen F, Mol MBJ- Cost -effectiveness of single versus double embryo transfer in IVF in relation to female age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017 Jul;214:25-30.
28. Paraskevi Lamprou, Antigoni Sarantaki, and Kleanthi Gourounti. - Stress and Anxiety Levels in Couples who Undergo Fertility Treatment: a Review of Systematic Reviews. *Mater Sociomed*. 2021 Mar; 33(1): 60–64
29. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(5):485–503. doi: 10.1093/humupd/dms018.
30. Nakeisha A Lodge-Tulloch, Flavia T S Elias, Jessica Pudwell, Laura Gaudet, Mark Walker, Graeme N Smith, Maria P Velez - Caesarean section in pregnancies conceived by assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis-Meta-Analysis *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Mar 22;21(1):244.
31. Barbara Luke, Daksha Gopal, Howard Cabral, Judy E Stern, Hafsatou Diop- Pregnancy, birth, and infant outcomes by maternal fertility status: the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technology- *J Obstet Gynecol*-2017 Sep;217(3):327. e1-327. e14.
32. Judy E Stern, Chia-Ling Liu, Howard J Cabral, Elliott G Richards, Charles C Coddington, Stacey A Missmer, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Diop+H&cauthor_id=30098694 - Factors associated with increased odds of cesarean delivery in ART pregnancies- *Fertil Steril* 2018 Aug;110(3):429-436.
33. Fertility institute. Understanding The Risks Of IVF Twins And Multiples, [https://fertilityinstitute.com/blog/the-risk-of-multiples-pregnancy-with-ivf/March 22, 2020](https://fertilityinstitute.com/blog/the-risk-of-multiples-pregnancy-with-ivf/March-22-2020).
34. Fineman DC, Keller RL, Maltepe E, Rinaudo PF, Steurer MA. Fertility treatment increases the risk of preterm birth independent of multiple gestation. *F S Rep*. 2023 Jun 7;4(3):313-320. doi:10.1016/j.xfre.2023.05.009

Lista cu lucrările științifice publicate

Articol *in extenso* publicat în revistă indexată în baze de date internaționale (BDI)

1. **Cristea O**, Mohora R, Nastase L, Diaconu A, Stoicescu SM. Respiratory pathology in late preterm infants conceived by *in vitro* fertilization. J Med Life. 2022 Aug;15(8):1047-1051. doi: 10.25122/jml-2022-0194
 - Link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9514821/>
2. **Cristea O**, Bănceanu G, Chirculescu R, Stoicescu SM. High-frequency oscillatory ventilation in infants conceived by *in vitro* fertilization. Annals of 'Dunărea de Jos' University of Galați, Fascicula XVII, Medicina, Jurnalul oficial al Facultatii de medicina si Farmacie , Galati, 2020 , No.1,70-74
Link : <http://www.med.ugal.ro/archive.htm>

Articole/studii publicate în volumele unor manifestări științifice internaționale recunoscute, din țară și din străinătate (cu ISSN sau ISBN)

1. Stoicescu SM, Bănceanu G, Bizinichi M, **Cristea O**. *In Vitro* Fertilization Late Preterm Newborns and Caesarean Section. PROCEEDINGS of the 13th Conference of the Romanian-German Society of Obstetrics and Gynecology, Timișoara, 2017
2. **Cristea O**, Stoicescu SM, Năstase L. Congenital Anomalies In Infants Conceived by Artificial Reproductive Techniques. PROCEEDINGS of Annual Days of the Alessandrescu-Rusescu National Institute for Mother and Child Health

Articole/studii publicate în forma de rezumat în reviste/volumele unor manifestări științifice cu ISBN/ISSN

1. **Cristea O**, Bănceanu G, Drăgan I, Stoicescu SM. New therapeutic management of chronic twin to twin transfusion syndrome in a triplet pregnancy after IVF. 1st International Perinatal TOTAL Health Congress-27-30 June 2018
2. **Cristea O**, Stoicescu SM. Birth asphyxia in preterm neonates born after *in vitro* fertilization. Poster - European Congress on Intrapartum Care, Porto, 21-23 May 2015

3. Stoicescu SM, **Cristea O**. Antropometry in infants conceived by *in vitro* fertilization. Poster - 6th Congress of the South-East European Society of Perinatal Medicine, Zagreb, Croatia
4. Stoicescu SM, **Cristea O**, Nastase L, Oprescu ND. Special care of infants conceived by *in vitro* fertilization The 2nd International Neonatology Association Conference, 15-17 July 2016, Vienna, Austria
5. Stoicescu SM, Radulescu L, **Cristea O**. Incredere sau intamplare? Zilele anuale ale Institutului National pentru Sanatatea Mamei si Copilului 'Alessandrescu-Rusescu' 2020.
6. **Cristea O**, Rendler L, Stoicescu SM. *In vitro* fertilization twins transition to extrauterine life Zilele INSMC 2021 - Exclusiv On Line
7. Stoicescu SM, **Cristea O**. Sindromul de detresa respiratorie la prematurii tarzii proveniți din sarcini obținute prin fertilizare *in vitro*. A XVIII-a Conferinta Nationala de Neonatologie Alba Iulia, 24-26 septembrie 2015
8. Stoicescu SM, **Cristea O**, Petcariu B. Surfactantul și hemoragia pulmonară la prematurii obținuți prin fertilizare *in vitro*
9. Stoicescu SM, **Cristea O**, Mohora R. RCIU indusa de HTA maternă Conferința Națională - Zilele Medicale "Vasile Dobrovici" , Editia a XI-a, Iași, 24-26 mai 2012
10. Stoicescu SM, **Cristea O**, Trancă AT. Hipertensiunea maternă severă - risc de naștere prematură iatrogenă. Conferința moldo-română - Zilele neonatologiei moldave, Soroca, R. Moldova, 2014
11. Stoicescu SM, **Cristea O**. Operația cezariană - factor influent în apariția sindromului de detresă respiratorie la nou-născuții prematuri aproape de termen, Forum Ginecologia.ro, Ediția a II-a, 22-23 mai 2014, București
12. Stoicescu SM, **Cristea O**, Georgescu A. Ventilația mecanică invazivă versus noninvazivă la prematurii cu Gn<1500grame. A XVII-a Conferință Națională de Neonatologie, Oradea, 25-27 septembrie 2014

Articol *in extenso* publicat în revistă indexată Web of Science cu factor de impact

1. Năstase L, **Cristea O**, Diaconu A, Stoicescu SM, Mohora R, Pascu BM, Tala ST, Roșca I. Two Cases of Congenital Hypothyroidism Revealing Thyroid Medicina (Kaunas). 2023 Oct 23;59(10):1887. doi: 10.3390/ medicina59101887

Link: <https://www.mdpi.com/1648-9144/59/10/1887>

Cărți și capitole în cărți publicate

1. **Cristea O.** Reanimarea Neonatală. În: Oxford Ghid Practic de Obstetrică și Ginecologie, Ediția a III-a. Editor al versiunii în limba română: Ancăr B. Editura Hipocrate, București, 2018