

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



REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. BRĂȚILĂ ELVIRA**

**Student-doctorand:
NADĂ ELENA-SILVIA**

2024

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



*Impactul endometriozei asupra funcției ovariene în
reproducerea umană asistată*
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. BRĂȚILĂ ELVIRA**

**Student-doctorand:
NADĂ ELENA-SILVIA**

2024

CUPRINS

Lista cu lucrările științifice publicate.....	3
Lista cu abrevieri și simboluri.....	4
Introducere.....	6
I. PARTEA GENERALĂ.....	10
1. Epidemiologia și fiziopatologia endometriozei.....	11
1.1 Scurt istoric.....	11
1.2 Incidența endometriozei.....	12
1.3 Teorii etiopatogenice ale endometriozei.....	12
1.3.1 Teoria menstruației retrograde.....	13
1.3.2 Diseminarea hematogenă sau limfatică.....	13
1.3.3 Metaplazia epiteliului celomic.....	14
1.3.4 Teoria inducției.....	14
1.3.5 Celule stem.....	14
1.4 Factori de risc.....	15
2. Diagnosticul endometriozei.....	16
2.1 Simptomatologia.....	16
2.2 Examenul clinic.....	18
2.3 Ultrasonografia.....	19
2.4 Imagistica prin rezonanță magnetică.....	20
2.5 Markerii biologici.....	21
2.6 Laparoscopia	22
3. Infertilitatea asociată endometriozei.....	23
3.1 Rezerva ovariană.....	23
3.2 Profilul hormonal și imunologic.....	24
3.3 Infertilitatea asociată chistului endometrioic.....	26
3.4 Infertilitatea asociată endometriozei superficiale.....	27
3.5 Infertilitatea asociată endometriozei profunde.....	29
3.6 Tratamentul chirurgical al endometriozei în raport cu fertilitatea.....	30
3.7 Reproducerea umană asistată în endometrioza.....	36
II. PARTEA SPECIALĂ.....	40
4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	41

5.	Metodologia generală a cercetării.....	43
6.	Analiza răspunsului ovarian la stimularea ovariană controlată în cadrul procedurilor de fertilizare in vitro la pacientele cu endometrioză în comparație cu pacientele cu patologie tubară.....	46
	6.1 Introducere.....	46
	6.2 Pacienți și metodă.....	47
	6.3 Rezultate.....	48
	6.4 Discuții.....	119
	6.5 Concluzii.....	124
7.	Analiza răspunsului ovarian la stimularea ovariană controlată în cadrul procedurilor de fertilizare in vitro la pacientele cu istoric de chirurgie ovariană pentru endometriom.....	126
	7.1 Introducere.....	126
	7.2 Pacienți și metodă.....	127
	7.3 Rezultate.....	128
	7.4 Discuții.....	168
	7.5 Concluzii.....	170
8.	Concluzii finale și contribuții personale.....	171
	Bibliografie.....	175
	Anexe.....	199

Introducere

Endometrioza este o patologie cronică benignă caracterizată de prezența țesutului endometrial, glande și stromă, înafara cavității uterine [1]. La nivel global frecvența patologiei este de aproximativ 10% în cazul femeilor de vârstă reproductivă, ajungând până la 30-50% în cazul pacientelor care acuză durere pelvină cronică sau infertilitate [1].

Studiile de specialitate certifică un decalaj în stabilirea diagnosticului de până la 8-11 ani de la debutul simptomatologiei [1,2]. Funcția ovariană înregistrează un declin o dată cu vârsta, mai ales după 35 ani, iar întârzierile legate de stabilirea diagnosticului și ulterior de necesitatea intervenției chirurgicale și perioadei de recuperare se traduc clinic prin scăderea ratei de obținere a sarcinii.

Justificarea alegerii temei de cercetare doctorală constă în faptul că endometrioza este una dintre cauzele principale de infertilitate la momentul actual, iar această categorie de paciente înregistrează cea mai scăzută rată de sarcină în comparație cu infertilitatea de alte etiologii. Endometrioza a devenit în ultimul deceniu o problemă de sănătate publică, fapt dovedit de numărul crescut de paciente cu această patologie care se adresează consultului de specialitate și centrelor de reproducere umană asistată și astfel reprezintă un domeniu relevant pentru comunitatea medicală în prezent.

Pacientele cu endometrioza apelează frecvent la fertilizare in vitro, de cele mai multe ori aceasta fiind singura lor șansă de a obține o sarcină. Rezultatele stimulării ovariene și ratele de sarcină la această categorie de paciente s-au dovedit inferioare prin comparație cu fertilizarea in vitro la paciente cu alte cauze de infertilitate [3,4].

Teza doctorală este alcătuită din două părți. Prima parte include cele mai recente date cu privire la epidemiologie, factori de risc, metode de diagnostic și tratament, impactul endometriozei asupra fertilității și managementul infertilității asociate endometriozei. Partea specială cuprinde metodologia, analiza profilului pacientei cu endometrioza și infertilitate, iar nucleul cercetării doctorale se concentrează pe analiza producerilor de fertilizare in vitro efectuate la această categorie de paciente. Am analizat influența protocoalelor de stimulare ovariană utilizate, gonadotropinelor, mecanismului de declanșare a ovulației și a tipului de embriotransfer (proaspăt sau congelat) asupra ratei clinice de sarcină în comparație cu rezultatele obținute la pacientele cu infertilitate de cauză tubară.

I. PARTEA GENERALĂ

1. Epidemiologia și fiziopatologia endometriozei

Au trecut peste 100 de ani de la publicarea articolului "Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary", avându-l ca autor pe John A. Sampson, articol apărut în revista Archives of Surgery [5]. Sampson a fost cel care a observat un istoric de infertilitate al pacientelor cu endometrioză, la care nu se decela altă cauză de sterilitate [5].

Incidența și prevalența endometriozei sunt dificil de estimat în principal datorită subdiagnosticării, dar și datorită faptului că pacientele sunt uneori asimptomatice. În majoritatea studiilor, incidența endometriozei se estimează între 6-10% în rândul pacientelor de vârstă reproductivă și poate ajunge până la 50% în cazul pacientelor cu infertilitate [6].

Etiopatogenia endometriozei, considerată a fi un proces multifactorial, a putut fi parțial explicată prin intermediul mai multor teorii elaborate, unele dintre ele cu aproape un secol în urmă [7]. Teoriile etiopatogenice ale endometriozei sunt: teoria menstruației retrograde, diseminarea hematogenă sau limfatică, teoria metaplaziei epiteliului celomic, teoria inducției și celulele stem.

Profilul pacientei cu endometrioză include menarhă precoce, durata crescută a perioadei menstruale, durata scăzută a ciclului menstrual, nuliparitate sau paritate scăzută asociată cu perioadă scurtă de lactație, vârsta înaintată la prima naștere, menopauză tardivă, indice de masă corporală (IMC) scăzut și rasa caucaziană [8–10].

2. Diagnosticul endometriozei

Simptomatologia în endometrioză este centrată pe durere, dismenoree, dispareunie, durere pelvină cronică asociată de cele mai multe ori și cu infertilitate, dar și cu sindrom de intestin iritabil, fatigabilitate, cistită interstițială, alternanța constipație-diaree și afectarea vieții sexuale [11,12]. Din practica clinică este cunoscut faptul că severitatea simptomatologiei nu se corelează cu stadiul bolii conform clasificării Societății Americane de Medicină Reproductivă (ASRM - American Society for Reproductive Medicine) sau clasificării #ENZIAN, nici cu numărul sau localizarea leziunilor [13–15].

Ecografia transvaginală este investigația imagistică de primă linie, care permite evaluarea mobilității structurilor pelvice, identificarea zonelor dureroase și prezența aderențelor [16].

Endometriomul are aspectul unui chist cu perete gros, bine delimitat, cu un conținut omogen cu aspect de sticlă măcinată, fără proiecții papilare [17]. Un caz particular îl reprezintă aspectul de "kissing ovaries" în care ovarele sunt alipite pe fața posterioară a uterului, semn înalt sugestiv pentru prezența endometriozei profunde [16].

Evaluarea mobilității uterului se realizează prin semnul "sliding sign" [16]. Semnul "sliding sign" negativ, tradus prin lipsa mișcării libere a rectului față de cervix și vagin, a rectosigmoidului față de peretele uterin posterior, a ovarelor față de uter sau a uterului față de vezica urinară indică prezența aderențelor și a endometriozei profunde [16].

Societatea Europeană de Radiologie Urogenitală propune imagistica prin rezonanță magnetică drept investigație secundară în diagnosticul endometriozei. IRM permite cartografierea extensiei leziunilor de endometrioză, prezența aderențelor, compresiei, a alterării anatomiei pelvice și gradul de infiltrare al peretelui intestinal [18].

Ghidul ESHRE din 2022 nu mai recomandă laparoscopia drept "standard de aur" în diagnosticul tuturor pacientelor, ci doar în cazurile în care metodele imagistice (ecografia și IRM) nu relevă prezența bolii sau tratamentul empiric nu a fost eficient [19].

Beneficiul laparoscopiei în endometrioză constă în vizualizarea directă a pelvisului, cu rată bună de detecție a aderențelor, a implantelor superficiale, a endometrioamelor și a leziunilor de endometrioză profundă, urmată de cura chirurgicală și confirmarea histologică a diagnosticului [20]. În prezent laparoscopia diagnostică este indicată la pacientele cu durere pelvină la care imagistica este negativă, în cazul în care tratamentul empiric al durerii este ineficient și la pacientele care nu pot beneficia de tratament hormonal datorită dorinței de procreare [19].

3. Infertilitatea asociată endometriozei

Rezerva ovariană se referă la numărul și calitatea foliculilor ovarieni, apreciind potențialul reproductiv al unei femei [21,22]. Testele utilizate în prezent pentru estimarea rezervei ovariene se corelează cu numărul de foliculi, dar nu și cu calitatea acestora [21]. Vârsta este cel mai bun factor predictiv atât pentru cantitatea, cât și pentru calitatea ovocitelor [21].

AMH-ul reprezintă principalul biomarker utilizat în prezent pentru testarea rezervei ovariene [23,24]. AMH-ul este un marker timpuriu al diminuării rezervei ovariene, dar care nu se corelează cu rata de sarcină [23–25]. O valoare < 1ng/mL se asociază cu răspuns slab la stimulare, calitate scăzută a ovocitelor și rată scăzută de sarcină [26,27].

Chistul ovarian endometrioic are impact negativ asupra rezervei ovariene chiar și la pacientele neoperate [28]. Conținutul toxic al endometriomului creează o adevărată cascadă de evenimente pornind de la creșterea markerilor de stress oxidativ și implicit accentuarea producției de specii reactive de oxigen care determină creșterea gradului de fibroză în țesutului ovarian și în final pierderea stromei ovariene cu întreaga cohortă de foliculi de la acest nivel [29,30]. Endometriomul produce scăderea rezervei ovariene, iar intervenția chirurgicală accentuează această scădere, dar și absența gestului chirurgical cu simpla monitorizare periodică vor conduce în final la afectarea funcției ovariene [31,32].

Rolul endometriozei superficiale în infertilitate este dezbătut de numeroase studii și rezultatele sunt contradictorii datorită faptului că această entitate clinică este frecvent diagnostică alături de celelalte forme clinice și rareori întâlnită drept localizare singulară.

Studiile au dovedit că pacientele cu endometrioză au un volum mai mare de lichid peritoneal [33]. Fluidul peritoneal are efect toxic direct asupra embrionului indiferent de stadiul bolii, efectul fiind legat de concentrația interleukinelor [34,35]. S-au observat rata de clivaj scăzută, creșterea fragmentărilor acidului dezoxiribonucleic (ADN) și un procent mai mare de oprire din evoluție la embrionii proveniți de la paciente cu endometrioză [34,35].

Endometrioza profundă reprezintă extinderea leziunilor peste 5 mm în profunzimea seroasei peritoneale [36]. Endometrioza profundă determină modificarea anatomiei pelvice prin prezența aderențelor și a fibrozei, împiedică mecanic ovulația și afectează capacitatea de captare și transport a trompele uterine [36,37].

Endometrioza este o boală cronică care necesită monitorizare și tratament pe termen lung [19]. Managementul acestei patologii implică o echipă multidisciplinară care să-i ofere pacientei așteptări realiste, începând chiar cu modificarea stilului de viață pentru a se putea adapta să conviețuiască și să-și controleze patologia.

Managementul chirurgical al endometriomului implică chistectomie, ablație sau combinația acestor tehnici, simpla aspirare și coagulare nu sunt recomandate datorită ratei crescute de recurență [38]. Chistectomia se asociază cu rate scăzute de recurență, dar are dezavantajul scăderii rezervei ovariene prin excizia inadvertentă a țesutului sănătos și lezarea termică adiacentă [39].

Ghidurile recomandă excizia sau ablația leziunilor de endometrioza superficială, mai ales la pacientele cu simptomatologie dureroasă [40]. Tratamentul laparoscopic al endometriozei peritoneale superficiale și adezioliza cresc rata de sarcină spontană comparativ cu laparoscopia diagnostică [41].

Endometrioza profundă reprezintă o formă avansată a acestei patologii, asociată cu fibroză extinsă și cu implicarea structurilor retroperitoneale. Efectuarea intervenției chirurgicale necesită noțiuni avansate de anatomie pelvică pentru identificarea reperelor anatomice și a planurilor de disecție într-un pelvis cu o anatomie profund distorsionată [42].

Fertilizarea in vitro este indicată la paciențele cu endometrioză și infertilitate în următoarele situații: rezervă ovariană scăzută, afectarea permeabilității tubare, asocierea factorului masculin de infertilitate, scor EFI scăzut (<5), eșecul obținerii unei sarcini pe cale naturală [19].

Stimularea ovariană la paciențele cu endometrioză s-a finalizat cu recoltarea unui număr mai mic de ovocite mature și un număr mai mic de ovocite per total, dar cu rate de implantare și rate de sarcină similare cu lotul martor [43]. Rata de sarcină este mai mică la această categorie de paciențe comparativ cu paciențele cu infertilitate de cauză necunoscută (36% versus 55%) [44].

II. PARTEA SPECIALĂ – CONTRIBUȚII PERSONALE

4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Teza de doctorat are drept obiectiv fundamental evaluarea particularităților managementului paciențelor cu endometrioză și infertilitate care au efectuat fertilizare in vitro în vederea identificării factorilor cu influență asupra ratei de sarcină.

Obiectivele studiului doctoral sunt:

1. Analiza răspunsului ovarian la stimularea ovariană controlată în cadrul procedurii de fertilizare in vitro la paciențele cu endometrioză și infertilitate în comparație cu paciențele cu infertilitate de cauză tubară
2. Analiza răspunsului ovarian la stimularea ovariană controlată în cadrul procedurii de fertilizare in vitro la paciențele cu istoric chirurgical pentru endometriom

Consider că datele evidențiate de cercetarea doctorală pot avea un impact favorabil pentru abordarea în practica clinică a infertilității asociate endometriozei prin:

- Selecția protocolului de stimulare ovariană
- Alegerea tipului de gonadotropine
- Identificarea factorilor ce influențează rata de sarcină

5. Metodologia generală a cercetării

Cercetarea doctorală cuprinde două studii cu caracter retrospectiv și observațional. Cercetarea s-a desfășurat pe o perioadă de cinci ani, în perioada ianuarie 2019 – decembrie 2023 în cadrul Departamentului de Reproducere Umană Asistată din cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică-Ginecologie "Prof Dr Panait Sîrbu" București. Studiile au inclus paciente cu istoric de intervenție chirurgicală minim invazivă pentru endometrioză care au efectuat minim o procedură de fertilizare in vitro în vederea obținerii unei sarcini.

Obiectivele studiilor, criteriile de includere și excludere ale pacientelor, metodologia cercetării, numărul de paciente incluse și analiza statistică a datelor au fost rezumate după cum urmează:

1. Obiective:

- Studiul 1 – Analiza răspunsului ovarian la stimularea ovariană controlată în cadrul procedurii de fertilizare in vitro la pacientele cu endometrioză și infertilitate în comparație cu pacientele cu infertilitate de cauză tubară în ceea ce privește tipul de protocol de stimulare ovariană, tipurile de gonadotropine utilizate, numărul de ovocite recoltate, numărul de embrioni obținuți, ratele de sarcină în cele două loturi și identificarea factorilor care au influențat rata de sarcină clinică
- Studiul 2 – Analiza răspunsului ovarian la stimularea ovariană controlată în cadrul procedurii de fertilizare in vitro la pacientele cu istoric de chirurgie ovariană pentru endometriom în ceea ce privește tipul de protocol de stimulare ovariană, tipurile de gonadotropine utilizate, numărul de ovocite recoltate, numărul de embrioni obținuți, ratele de sarcină și identificarea factorilor care au influențat rata de sarcină clinică

2. Criteriile de includere a pacientelor în cadrul studiilor de cercetare doctorală au fost:

- Studiul 1 - lotul de studiu alcătuit din paciente cu istoric de chirurgie minim invazivă pentru endometrioză diagnosticate cu infertilitate și lotul martor alcătuit din paciente cu infertilitate de cauză tubară documentată prin histerosalpingografie sau după testarea permeabilității tubare pe cale chirurgicală minim invazivă
- Studiul 2 – paciente cu istoric de chirurgie minim invazivă pentru endometriom diagnosticate cu infertilitate
- Vârsta între 18-42 ani
- Paciente care au efectuat minim o procedură de fertilizare in vitro în perioada ianuarie 2019 – decembrie 2023

- intervenția chirurgicală a fost efectuată în cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică-Ginecologie "Prof Dr Panait Sîrbu" și în alte centre din țară

3. Criteriile de excludere a pacientelor din cadrul studiilor de cercetare doctorală au fost identice pentru ambele studii:

- Paciente cu patologii asociate (cardiovasculare, hepatice, renale) cu impact major asupra funcției reproductive
- Paciente care au efectuat procedura de fertilizare in vitro cu ovocite donate, embrioni donați
- Paciente al căror partener a fost diagnosticat cu teratospermie (forme normale ale spermatozoizilor < 4%)
- Date incomplete

Analiza statistică a datelor a fost realizată cu IBM SPSS Statistics 25, iar datele obținute au fost ilustrate cu ajutorul Microsoft Office Excel/Word 2021.

6. Analiza răspunsului ovarian la stimularea ovariană controlată în cadrul procedurilor de fertilizare in vitro la pacientele cu endometrioză în comparație cu pacientele cu patologie tubară

6.1 Introducere

Obiectivul acestui studiu este evaluarea rezultatelor stimulării ovariene la pacientele cu endometrioză și infertilitate în comparație cu pacientele cu infertilitate de cauză tubară. Au fost analizate caracteristicile clinice ale pacientelor, influența protocolului de stimulare ovariană, influența gonadotropinelor utilizate, a numărului de ovocite și embrioni obținuți asupra ratei de sarcină clinică.

6.2 Pacienți și metode

Am efectuat un studiu retrospectiv, observațional care a inclus paciente cu istoric de intervenție chirurgicală minim invazivă pentru endometrioză ce au efectuat minim o procedură de fertilizare in vitro în vederea obținerii unei sarcini. Rezultatele stimulării ovariene și procedurii de embriotransfer au fost comparate cu un lot de paciente cu infertilitate de origine tubară. Conform criteriilor de includere și excludere prezentate în capitolul 5, în lotul de endometrioză au fost incluse 175 de paciente care au efectuat 298 cicluri de stimulare ovariană și embriotransfer și în lotul de patologie tubară au fost incluse 189 de paciente care au efectuat 303 cicluri de stimulare ovariană și embriotransfer.

6.3 Rezultate

Analiza statistică a evidențiat următoarele date.

Tabel VI.1. Caracteristicile loturilor analizate

Parametru (Medie ± SD, Mediana – IQR, Min-Max / Nr., %)	Endometrioză (n=175)	Patologie tubară (n=189)
Vârsta	34.64 ± 3.82, 35 (32-38), 24-42	33.89 ± 4.08, 34 (31-37), 24-42
IMC	22.97 ± 3.58, 22.26 (20.83- 24.5), 16.18-35.15	23.7 ± 3.44, 23.04 (21.32- 25.79), 16.89-36.19
Menarha	13 ± 1.4, 13 (12-14), 9-17	13.25 ± 1.32, 14 (12-14), 10-17
Ciclul menstrual regulat	162 (92.6%)	177 (93.7%)
Dismenoree	131 (74.9%)	105 (55.6%)
Dispareunie	51 (29.1%)	13 (6.9%)
Durere pelvină cronică	64 (36.6%)	53 (28%)
Infertilitate primară	125 (71.4%)	76 (40.2%)
Avorturi	48 (27.4%)	79 (41.8%)
Sarcină extrauterină	8 (4.6%)	62 (32.8%)
Consum de tutun	52 (29.7%)	65 (34.4%)
Trombofilie cu risc scăzut	32 (18.3%)	18 (9.5%)
Patologie masculină	73 (41.7%)	61 (32.3%)
AMH	1.63 ± 1.09, 1.47 (0.77- 2.27), 0.05-4.98	2.55 ± 1.67, 2.05 (1.4-3.3), 0.31-10.17
FSH	8.08 ± 2.23, 7.72 (6.56- 9.12), 3.31-14.93	7.23 ± 2, 6.8 (5.77-8.17), 4.1-14.69
Antecedente de chirurgie ovariană	115 (65.7%)	25 (13.2%)

Datele din **Tabelul VI.2** reprezintă compararea valorilor AMH ale pacientelor raportate la grupurile de studiu

Tabel VI.2. Compararea valorilor AMH ale pacientelor raportate la grupurile de studiu

Grup/AMH	Medie ± SD	Mediană (IQR)	Rang mediu	p*
Endometrioză (p<0.001**)	1.63 ± 1.09	1.47 (0.77-2.27)	150.45	<0.001
Patologie tubară (p<0.001**)	2.55 ± 1.67	2.05 (1.4-3.3)	212.17	

*Mann-Whitney U, **Shapiro-Wilk

Datele din **Tabelul VI.3** reprezintă distribuția protocoalelor de stimulare ovariană și medicația utilizată în cele două loturi analizate.

Tabel VI.3. Distribuția protocoalelor de stimulare ovariană și medicația utilizată

Parametru (Nr., %)	Endometrioză (n=298)	Patologie tubară (n=303)
Protocolul de stimulare ovariană		
SP – protocol scurt cu antagonist	263 (88.3%)	285 (94.1%)
LP – protocol lung	30 (10.1%)	13 (4.3%)
Stimulare pe fază luteală	5 (1.7%)	5 (1.7%)
Tipuri de gonadotropine		
Menotropină	253 (84.90%)	251 (82.8%)
Folitropină alfa	167 (56%)	151 (49.8%)
Folitropină beta	40 (13.40%)	49 (16.2.1%)
Folitropină delta	38 (12.80%)	67 (22.1%)
Corifolitropină alfa	28 (9.40%)	25 (8.3%)
Letrozol	28 (9.40%)	22 (7.3%)
Folitropină alfa +lutropină alfa	22 (7.40%)	13 (4.3%)
Procedeele de fertilizare in vitro		
FIV standard	84 (29.4%)	105 (35.1%)
ICSI – intracytoplasmatic sperm injection	198 (69.2%)	194 (64.9%)
Eșec de fertilizare	4 (1.4%)	0

Datele din **Tabelul VI.4** reprezintă compararea numărului de ovocite mature în grupurile de studiu.

Tabel VI.4. Compararea numărului de ovocite mature în grupurile de studiu

Grup/Nr. ovocite mature	Medie ± SD	Mediană (IQR)	Rang mediu	p*
Patologie tubară (p<0.001**)	8.41 ± 5.02	7 (5-11)	359.07	<0.001
Endometrioză (p<0.001**)	5.16 ± 3.14	5 (3-7)	241.95	

*Mann-Whitney U, **Shapiro-Wilk

Datele din **Tabelul VI.5** reprezintă compararea numărului de blastociști obținuți.

Tabel VI.5. Compararea numărului de blastociști obținuți în grupurile de studiu

Grup/Nr. blastociști	Medie ± SD	Mediană (IQR)	Rang mediu	p*
Patologie tubară (p<0.001**)	4.41 ± 3.15	4 (2-6)	345.14	<0.001
Endometrioză (p<0.001**)	2.38 ± 2.17	2 (0-4)	233.60	

*Mann-Whitney U, **Shapiro-Wilk

Datele din **Figura 6.1** reprezintă ratele de sarcină clinică în cele două loturi analizate. În funcție de numărul total de cazuri analizate din lotul cu endometrioză – 298 de cazuri, rata sarcinii clinice a fost de 23.8%. În procedurile la care au rezultat ovocite mature – 286 de cazuri, rata sarcinii clinice (cumulate) a fost de 24.8%. În lotul cu patologie tubară, raportat la numărul total de cazuri analizate – 303 de cazuri, rata sarcinii clinice a fost de 53.4%. În procedurile la care au rezultat ovocite mature – 299 de cazuri, rata sarcinii clinice (cumulate) a fost de 54.2%.

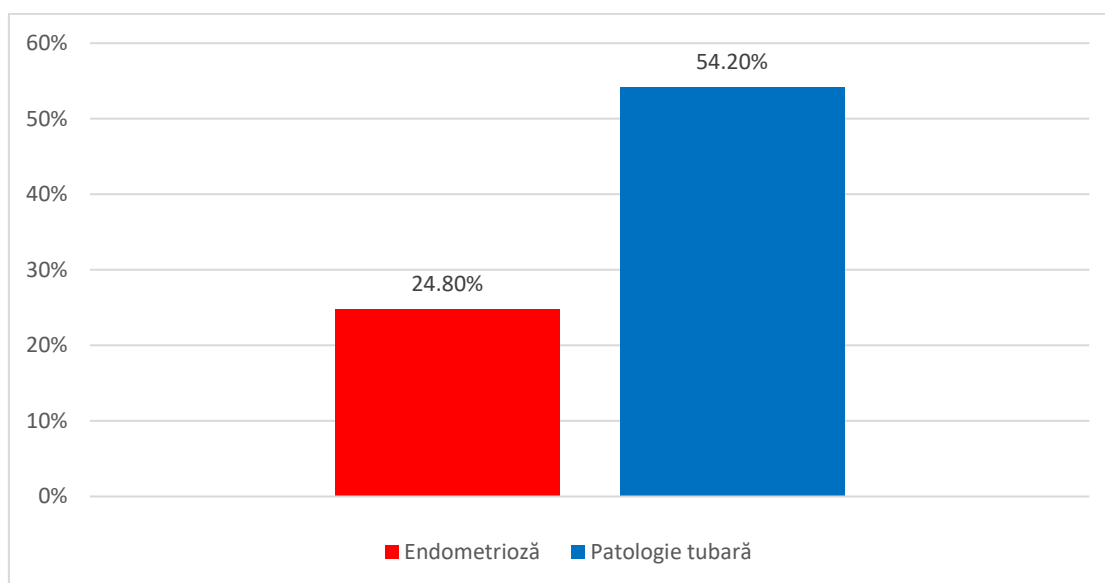


Figura 6.1. Rata de sarcină clinică

Datele din **Tabelul VI.6** reprezintă compararea vârstei raportate la existența sarcinii clinice. Distribuția valorilor vârstei a fost non-parametrică în cazul pacientelor fără sarcină ($p=0.001$). Diferențele valorilor vârstei între loturi sunt semnificative statistic ($p<0.001$) - pacientele care au avut sarcină au avut o vârstă semnificativ mai mică comparativ cu pacientele fără sarcină în ambele loturi.

Tabel VI.6. Compararea vârstei raportate la existența sarcinii clinice

Sarcină clinică/Vârstă	Medie \pm SD	Mediană (IQR)	Rang mediu	p*
Endometrioză				
Absentă ($p=0.001^{**}$)	35.45 \pm 3.9	36 (32.75-39)	99.18	<0.001
Prezentă ($p=0.131^{**}$)	33.39 \pm 3.35	33 (31-35)	70.83	
Patologie tubară				
Absentă ($p=0.051^{**}$)	35.72 \pm 3.36	36 (33-39)	119.30	<0.001
Prezentă ($p=0.023^{**}$)	33.28 \pm 4.13	33 (30-36)	86.96	

*Mann-Whitney U, **Shapiro-Wilk

Datele din **Tabelul VI.7** reprezintă compararea valorilor AMH raportate la existența sarcinii clinice. Distribuția valorilor AMH a fost non-parametrică în ambele grupuri ($p < 0.05$). Diferențele valorilor AMH între grupuri sunt relevante statistic ($p = 0.002$ în lotul cu endometrioză și $p = 0.003$ în lotul cu patologie tubară) - pacientele care nu au avut sarcină au avut valorile AMH semnificativ mai mici comparativ cu pacientele care au avut sarcină.

Tabel VI.7. Compararea valorilor AMH raportate la existența sarcinii clinice

Sarcină clinică/AMH	Medie \pm SD	Mediană (IQR)	Rang mediu	p*
Endometrioză				
Absentă ($p < 0.001^{**}$)	1.46 \pm 1.09	1.24 (0.59-1.98)	78.34	0.002
Prezentă ($p = 0.041^{**}$)	1.91 \pm 1.04	1.78 (1.2-2.54)	102.84	
Patologie tubară				
Absentă ($p < 0.001^{**}$)	2.07 \pm 1.72	1.61 (1.15-2.33)	74.39	0.003
Prezentă ($p < 0.001^{**}$)	2.7 \pm 1.63	2.21 (1.48-3.5)	101.82	

*Mann-Whitney U, **Shapiro-Wilk

Datele din **Tabelul VI.8** ilustrează distribuția cazurilor în funcție de sarcina clinică (rata cumulată de sarcină) în grupurile de studiu. Diferențele dintre grupuri sunt semnificative ($p < 0.001$), observându-se astfel că pacientele care au avut sarcină au fost mai frecvent cu patologie tubară decât cu endometrioză (54.2% vs. 24.8%), în timp ce pacientele fără sarcină au fost mai frecvent cu endometrioză decât cu patologie tubară (75.2% vs. 45.8%).

Tabel VI.8. Distribuția cazurilor raportată la existența sarcinii clinice și grupurile de studiu (rata cumulată de sarcină)

Grup / Sarcină clinică	Endometrioză		Patologie tubară		p*
	Nr.	Procent	Nr.	Procent	
Sarcină absentă	215	75.2%	137	45.8%	<0.001
Sarcină prezentă	71	24.8%	162	54.2%	

*Fisher's Exact Test

Datele din **Tabelul VI.9** reprezintă distribuția medicației de stimulare ovariană utilizată la pacientele cu endometrioză raportată la existența sarcinii clinice. Diferențele dintre grupuri nu sunt semnificative conform testelor **Fisher** ($p > 0.05$) pentru majoritatea gonadotropinelor analizate, cu excepția testării asocierii sarcinii clinice cu administrarea de **corifolitropină alfa** unde s-a observat că procedurile la care s-a administrat **corifolitropină alfa** s-au asociat semnificativ mai frecvent cu prezența sarcinii clinice (16.9% vs. 7%).

Tabel VI.9. Distribuția medicației de stimulare raportată la existența sarcinii clinice la pacientele cu endometrioză

Folitropină alfa / Sarcină clinică	Absentă		Prezentă		p*
	Nr.	Procent	Nr.	Procent	
Fără medicație	95	41.9%	36	50.7%	0.218
Cu medicație	132	58.1%	35	49.3%	
Folitropină alfa + lutropină alfa / Sarcină clinică	Absentă		Prezentă		p*
	Nr.	Procent	Nr.	Procent	
Fără medicație	209	92.1%	67	94.4%	0.613
Cu medicație	18	7.9%	4	5.6%	
Corifolitropină alfa / Sarcină clinică	Absentă		Prezentă		p*
	Nr.	Procent	Nr.	Procent	
Fără medicație	211	93%	59	83.1%	0.019
Cu medicație	16	7%	12	16.9%	
Folitropină beta / Sarcină clinică	Absentă		Prezentă		p*
	Nr.	Procent	Nr.	Procent	
Fără medicație	200	88.1%	58	81.7%	0.168
Cu medicație	27	11.9%	13	18.3%	
Folitropină delta / Sarcină clinică	Absentă		Prezentă		p*
	Nr.	Procent	Nr.	Procent	
Fără medicație	201	88.5%	59	83.1%	0.228
Cu medicație	26	11.5%	12	16.9%	
Letrozol / Sarcină clinică	Absentă		Prezentă		p*
	Nr.	Procent	Nr.	Procent	
Fără medicație	202	89%	68	95.8%	0.104
Cu medicație	25	11%	3	4.2%	
Menotropină / Sarcină clinică	Absentă		Prezentă		p*
	Nr.	Procent	Nr.	Procent	
Fără medicație	34	15%	11	15.5%	1.000
Cu medicație	193	85%	60	84.5%	

*Fisher's Exact Test

Datele din **Tabelul VI.10** reprezintă distribuția gonadotropinelor utilizate la pacientele cu patologie tubară raportată la existența sarcinii clinice. Diferențele dintre grupuri nu sunt semnificative conform testelor **Fisher** pentru majoritatea gonadotropinelor, cu excepția testării asocierii sarcinii clinice cu administrarea de **folitropină alfa + lutropină alfa**, unde s-a observat că procedurile la care s-a administrat **folitropină alfa + lutropină alfa** s-au asociat semnificativ mai frecvent cu prezența sarcinii clinice (6.8% vs. 1.4%).

Tabel VI.10. Distribuția medicației de stimulare raportată la existența sarcinii clinice la pacientele cu patologie tubară

Folitropină alfa / Sarcină clinică	Absentă		Prezentă		p*
	Nr.	Procent	Nr.	Procent	
Fără medicație	65	46.1%	87	53.7%	0.206
Cu medicație	76	53.9%	75	46.3%	
Folitropină alfa + lutropină alfa / Sarcină clinică	Absentă		Prezentă		p*
	Nr.	Procent	Nr.	Procent	
Fără medicație	139	98.6%	151	93.2%	0.024
Cu medicație	2	1.4%	11	6.8%	
Corifolitropină alfa / Sarcină clinică	Absentă		Prezentă		p*
	Nr.	Procent	Nr.	Procent	
Fără medicație	128	90.8%	150	92.6%	0.677
Cu medicație	13	9.2%	12	7.4%	
Folitropină beta / Sarcină clinică	Absentă		Prezentă		p*
	Nr.	Procent	Nr.	Procent	
Fără medicație	114	80.9%	140	86.4%	0.212
Cu medicație	27	19.1%	22	13.6%	
Folitropină delta / Sarcină clinică	Absentă		Prezentă		p*
	Nr.	Procent	Nr.	Procent	
Fără medicație	116	82.3%	120	74.1%	0.097
Cu medicație	25	17.7%	42	25.9%	
Letrozol / Sarcină clinică	Absentă		Prezentă		p*
	Nr.	Procent	Nr.	Procent	
Fără medicație	131	92.9%	150	92.6%	1.000
Cu medicație	10	7.1%	12	7.4%	
Menotropină / Sarcină clinică	Absentă		Prezentă		p*
	Nr.	Procent	Nr.	Procent	
Fără medicație	21	14.9%	31	19.1%	0.362
Cu medicație	120	85.1%	131	80.9%	

*Fisher's Exact Test

Datele din **Tabelul VI.11** ilustrează compararea ovocitelor mature raportat la existența sarcinii clinice. Diferențele numărului de ovocite mature între grupuri sunt semnificative statistic ($p < 0.001$), observându-se un număr mai mare de ovocite mature în cazurile cu sarcină în ambele loturi de paciente.

Tabel VI.11. Compararea ovocitelor mature recoltate raportat la existența sarcinii clinice

Sarcină/Nr. ovocite mature	Medie ± SD	Mediană (IQR)	Rang mediu	p*
Endometrioză				
Absentă ($p < 0.001^{**}$)	4.73 ± 3.13	4 (2-7)	137.10	<0.001
Prezentă ($p = 0.007^{**}$)	6.52 ± 2.8	6 (4-9)	189.15	

Patologie tubară				
Absentă (p<0.001**)	7.28 ± 4.66	6 (4-10)	132.90	<0.001
Prezentă (p<0.001**)	9.39 ± 5.13	8 (5-13)	168.62	

*Mann-Whitney U, **Shapiro-Wilk

Datele din **Tabelul VI.12** reprezintă distribuția tipului de embriotransfer realizat la pacientele cu endometrioză raportat la existența sarcinii clinice. Diferențele dintre grupuri sunt semnificative (**p<0.001**), iar testele **Z cu corecție Bonferroni** demonstrează că procedurile care au utilizat blastociști prin embriotransfer fresh (22.5% vs. 12.6%) sau decongelat (64.8% vs. 48.4%) s-au asociat cu sarcină mai frecventă.

Tabel VI.12. Distribuția tipului de embriotransfer la pacientele cu endometrioză raportat la existența sarcinii clinice

Embriotransfer / Sarcină clinică	Absentă		Prezentă		p*
	Nr.	Procent	Nr.	Procent	
Fresh – Embrion ziua a 3-a	45	23.7%	7	9.9%	<0.001
Fresh – Blastocist	24	12.6%	16	22.5%	
Decongelat – Embrion ziua a 3-a	29	15.3%	2	2.8%	
Decongelat - Blastocist	92	48.4%	46	64.8%	

*Fisher's Exact Test

Datele din **Tabelul VI.13** reprezintă corelația dintre valoarea AMH și numărul ovocitelor mature recoltate. Corelația dintre valoarea AMH și ovocitele mature este semnificativă și pozitivă de grad moderat (**p<0.001, R= 0.522** în lotul cu endometrioză și **p<0.001, R= 0.591** în lotul cu patologie tubară) arătând că în cazurile pacientelor care aveau o valoare ridicată pentru AMH exista semnificativ mai frecvent o valoare mai ridicată a numărului de ovocite mature și viceversa.

Tabel VI.13. Corelația dintre valoarea AMH și numărul ovocitelor mature

Corelație	p*
AMH (p<0.001**) x Nr. ovocite mature (p<0.001**)	
Endometrioză	<0.001, R=0.522
Patologie tubară	<0.001, R=0.591

*Spearman's rho Correlation Coefficient, **Shapiro-Wilk

Datele din **Tabelul VI.14** reprezintă modelele de regresie logistică în predicția sarcinii clinice utilizând numărul de ovocite mature și tratamentul cu corifolitropină alfa în cazul procedurilor efectuate la pacientele cu endometrioză. Atât în modelele univariabile cât și multivariabile, atât tratamentul cu corifolitropină alfa cât și valorile numărului de ovocite mature au fost predictorii semnificativi pentru sarcina clinică.

Tabel VI.14. Modele de regresie logistică în predicția sarcinii clinice utilizând numărul de ovocite mature și tratamentul cu corifolitropină alfa la pacientele cu endometrioză

Model/Parametru	Univariabil		Multivariabil	
	OR (95% C.I.)	p	OR (95% C.I.)	p
Nr. ovocite mature	1.195 (1.096-1.303)	<0.001	1.197 (1.097-1.306)	<0.001
Corifolitropină alfa	2.682 (1.203-5.983)	0.016	2.713 (1.186-6.207)	0.018

6.4 Discuții

Diferența între valoarea medie a AMH-ului a fost semnificativă statistic ($p < 0.001$) între cele două grupuri (1.63 ± 1.09 ng/mL la pacientele cu endometrioză și 2.55 ± 1.67 ng/mL la pacientele cu patologie tubară). Vârsta peste 35 ani și rezerva ovariană scăzută înregistrate la pacientele cu endometrioză au contribuit semnificativ la rata scăzută de sarcină comparativ cu lotul martor (24.8% și 54.2%). În ambele loturi de paciente, vârsta și valoarea AMH-ului au influențat semnificativ statistic rata sarcinii clinice, existând o corelație pozitivă între valoarea AMH-ului și numărul de ovocite mature și respectiv, embrioni.

Cel mai utilizat protocol a fost cel scurt cu antagonist în ambele loturi. Tipul de protocol de stimulare ovariană nu a influențat rata de sarcină clinică în niciun lot. Cel mai frecvent preparat utilizat pentru stimularea ovariană a fost menotropina în ambele loturi (84.9% și 82.8%), cu mențiunea că aceasta a fost administrată numai în combinație cu alte gonadotropine, și nu ca preparat unic de stimulare.

Endometrioza se asociază frecvent cu o rezervă ovariană scăzută, tradusă atât prin scăderea numărului de ovocite recoltate, cât și printr-o calitate redusă a acestora, ceea ce duce la scăderea ratei de fertilizare sau la obținerea unor embrioni de calitate redusă și implicit cu șanse reduse de implantare [45–47]. Aceste rezultate au fost obținute și în studiul de față în care rezultatele stimulării ovariene în termeni de număr total de ovocite, ovocite mature, număr total de embrioni obținuți și blastociști au fost net inferioare ($p < 0.001$) în lotul cu endometrioză față de cele obținute în lotul cu patologie tubară.

În ceea ce privește gonadotropinele administrate, este importantă alegerea unei anumite substanțe în funcție de caracteristicile pacientei, acestea fiind aproape singurul element care poate fi modificat în protocolul de stimulare ovariană. În studiul doctoral majoritatea gonadotropinelor administrate pacientelor cu endometrioză nu au influențat rata de sarcină clinică, cu excepția corifolitropinei alfa ($p = 0.019$) care s-a asociat mai frecvent cu sarcina clinică (16.9% versus 7%). În modelele de regresie logistică în predicția sarcinii

clinice, tratamentul cu corifolitropină alfa a crescut semnificativ ($p=0.016$) șansa de a avea o sarcină clinică de 2.682 ori. Un rezultat diferit am obținut în lotul de patologie tubară. La aceste paciente, administrarea combinației folitropină alfa + lutropină alfa a crescut semnificativ ($p=0.024$) prezența sarcinii clinice (6.8% versus 1.4%). Unele studii au identificat un număr mai mare de ovocite mature și embrioni rezultați o dată cu utilizarea corifolitropinei alfa în comparație cu alt FSH recombinant, dar diferențele cu privire la ratele de sarcină sunt contradictorii [48–52].

6.5 Concluzii

1. Cele mai multe paciente din lotul de endometrioză au avut vârsta peste 35 ani, dar din punct de vedere al mediei de vârstă, diferența dintre grupuri nu a fost semnificativă statistic ($p=0.077$).
2. Valoarea medie a AMH-ului a fost 1.63 ± 1.09 ng/mL în lotul de endometrioză și 2.55 ± 1.67 ng/mL în lotul de patologie tubară ($p<0.001$).
3. Rata de sarcină clinică (cumulată) a fost 24.8% în lotul de endometrioză și 54.2% în lotul de patologie tubară ($p<0.001$).
4. Vârsta a influențat rata de sarcină în ambele grupuri, pacientele sub 35 ani au avut o rată de sarcină mai mare comparativ cu cele peste 35 ani ($p<0.001$).
5. Protocolul de stimulare ovariană nu a influențat rata de sarcină clinică în niciun grup.
6. Pacientele cu endometrioză au avut un număr semnificativ ($p<0.001$) mai mic de ovocite mature recoltate în urma stimulării ovariene față de pacientele cu infertilitate de cauză tubară (5.16 ± 3.14 versus 8.41 ± 5.02).
7. Pacientele cu endometrioză au avut un număr semnificativ ($p<0.001$) mai mic de blastociști față de pacientele cu infertilitate de cauză tubară (2.38 ± 2.17 versus 4.41 ± 3.15).
8. Administrarea de corifolitropină alfa la pacientele cu endometrioză a crescut semnificativ statistic ($p=0.016$) șansa de sarcină clinică de 2.682 ori.
9. Administrarea de folitropină alfa + lutropină alfa la pacientele cu patologie tubară a crescut semnificativ statistic ($p=0.037$) șansa de sarcină clinică de 5.063 ori.
10. Numărul de ovocite recoltate și numărul de embrioni obținuți a influențat rata de sarcină clinică în ambele loturi de paciente.
11. Valoarea AMH se corelează pozitiv cu numărul de ovocite mature recoltate, cu numărul de embrioni obținuți și cu rata de sarcină.
12. Cele mai multe sarcini s-au obținut în urma transferului unui blastocist decongelat în ambele loturi de paciente.

7. Analiza răspunsului ovarian la stimularea ovariană controlată în cadrul procedurilor de fertilizare in vitro la pacientele cu istoric de chirurgie ovariană pentru endometriom

7.1 Introducere

Obiectivul acestui studiu este analiza protocoalelor de stimulare ovariană și rezultatele acestora efectuate la pacientele cu istoric de chirurgie ovariană pentru endometriom cu scopul identificării factorilor care se asociază cu o rată crescută de sarcină clinică.

7.2 Pacienți și metodă

Am efectuat un studiu retrospectiv, observațional care a inclus paciente diagnosticate cu endometrioză și cu istoric de intervenție chirurgicală minim invazivă pentru endometriom ce au efectuat minim o procedură de fertilizare in vitro în vederea obținerii unei sarcini. Studiul s-a desfășurat în cadrul Departamentului de Reproducere Umană Asistată din cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică-Ginecologie "Prof Dr Panait Sîrbu" București, pe o perioadă de cinci ani, între ianuarie 2019 – decembrie 2023. Conform criteriilor de includere și excludere prezentate în capitolul 5, în studiu au fost incluse 115 paciente cu istoric de chirurgie ovariană pentru endometriom care au efectuat 193 cicluri de stimulare ovariană și embriotransfer.

7.3 Rezultate

Analiza statistică a evidențiat următoarele date. Caracteristicile clinice ale lotului studiat se regăsesc în **Tabelul VII.1** și **Figura 7.1**.

Tabel VII.1. Caracteristicile clinice ale lotului studiat

Parametru (Medie ± SD, Mediana – IQR, Min-Max / Nr., %)	Endometriom (n=115)
Vârsta	34.53 ± 3.86, 35 (32-38), 24-42
IMC	22.95 ± 3.55, 22.2 (20.83-24.62), 16.18-34.29
Menarha	13.1 ± 1.51, 13 (12-14), 9-17
Ciclul menstrual regulat	106 (92.2%)
Dismenoree	84 (73%)
Dispareunie	31 (27%)
Durere pelvină cronică	40 (34.8%)
Infertilitate primară	87 (75.7%)
Avorturi	26 (22.6%)

Sarcină extrauterină	5 (4.3%)
Consum de tutun	37 (32.2%)
AMH	1.41 ± 1.06, 1.22 (0.58-2.02) 0.05-4.98
FSH	8.38 ± 2.39, 7.96 (6.75-9.51), 4.1-14.93

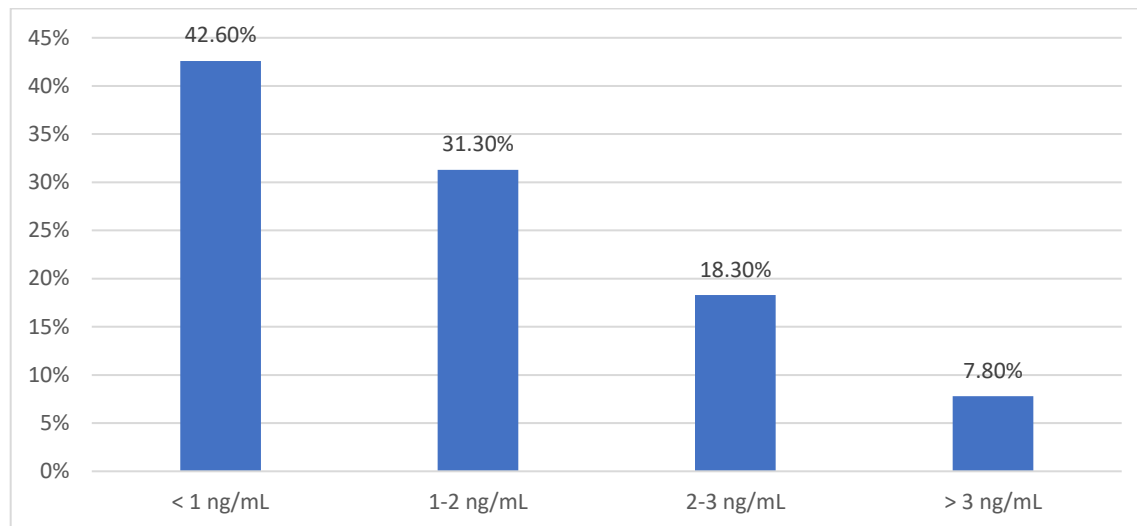


Figura 7.1. Distribuția pacienților raportată la valoarea AMH

Datele din **Tabelul VII.2** reprezintă distribuția protocoalelor de stimulare ovariană și medicația utilizată. Au fost analizate 193 de cicluri de stimulare ovariană.

Tabel VII.2. Distribuția pacienților raportată la tipul de protocol de stimulare ovariană și medicația utilizată

Parametru (Nr., %)	Endometriom (n=193)
Protocolul stimulare ovariană	
SP	169 (87.6%)
LP	19 (9.8%)
LUT	5 (2.6%)
Tipuri de gonadotropine	
Menotropină	168 (87%)
Folitropină alfa	108 (56%)
Folitropină beta	25 (13%)
Folitropină delta	24 (12.4%)
Corifolitropină alfa	19 (9.8%)
Letrozol	16 (8.3%)
Folitropină alfa +lutropină alfa	15 (7.8%)

Datele din **Tabelul VII.3** reprezintă numărul total de ovocite și ovocite mature colectate. În 9 cazuri (4.7%) în urma procedurilor nu s-au obținut ovocite mature.

Tabel VII.3. Numărul total de ovocite și ovocite mature colectate

Parametru	Medie ± SD	Mediană (IQR)	Min	Max
Nr. ovocite	6.05 ± 3.7	6 (3-8)	0	16
Nr. ovocite mature	4.67 ± 2.78	5 (3-6)	0	14

Datele din **Tabelul VII.4** reprezintă numărul total de embrioni, embrioni de ziua a 3-a și blastociști obținuți. În 7 cazuri (3.9%) în urma fertilizării nu s-au obținut embrioni.

Tabel VII.4. Numărul total de embrioni, embrioni de ziua a 3a și blastociști obținuți

Parametru	Medie ± SD	Mediană (IQR)	Min	Max
Nr. embrioni	3.85 ± 2.28	3 (2-5)	0	9
Nr. embrioni ziua a 3-a	0.78 ± 1.22	0 (0-2)	0	5
Nr. blastociști	2.06 ± 2.08	2 (0-4)	0	8

Datele din **Figura 7.2** reprezintă rata de sarcină clinică. Din 70 de cazuri la care a existat sarcină biochimică, în 43 de cazuri (61.4%) a existat sarcină clinică. Raportat la numărul total de cazuri analizate – 193 de cazuri, rata de sarcină clinică a fost de 22.3%. În procedurile la care au rezultat ovocite mature – 184 de cazuri, rata sarcinii clinice (cumulate) a fost de 23.4%.

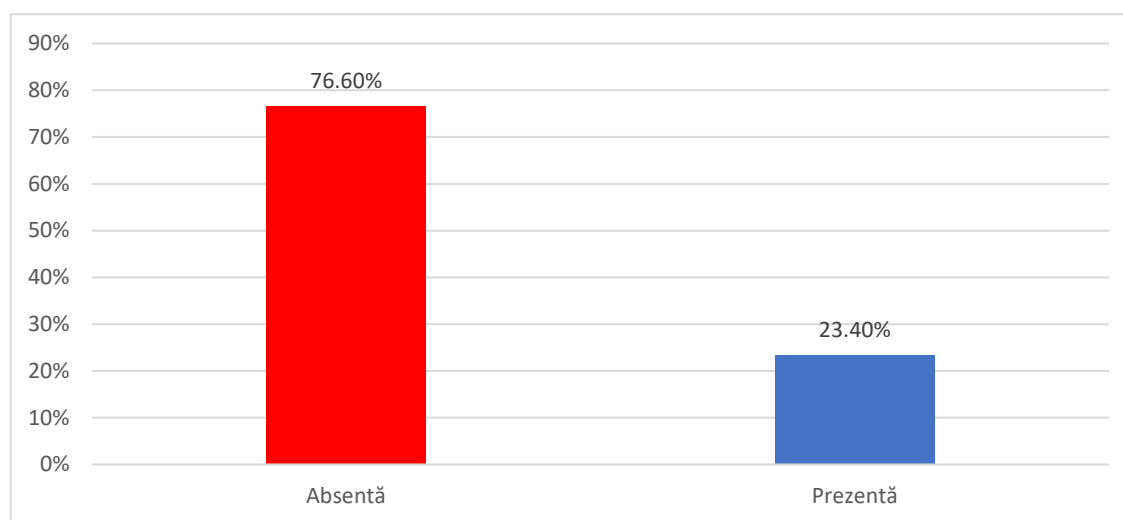


Figura 7.2. Rata de sarcină clinică

Datele din **Tabelul VII.5** ilustrează distribuția pacienților cu endometrioză și istoric de chirurgie ovariană în funcție de categoria de vârstă mai mare sau egală cu 35 de ani și sarcină clinică. Diferențele dintre categorii sunt semnificative (**p=0.036**), astfel că pacientele cu vârsta mai mare sau egală cu 35 de ani au avut semnificativ mai rar sarcină clinică (59.5% vs. 39%) comparativ cu pacientele cu vârsta sub 35 de ani (61% vs. 40.5%).

Tabel VII.5. Distribuția pacienților raportată la categoria de vârstă mai mare sau egală cu 35 de ani și sarcină clinică

Vârstă / Sarcină clinică	Absentă		Prezentă		p*
	Nr.	Procent	Nr.	Procent	
< 35 ani	30	40.5%	25	61%	0.036
≥ 35 ani	44	59.5%	16	39%	

*Pearson Chi-Square Test

Datele din **Tabelul VII.6** reprezintă corelația dintre valoarea AMH și numărul ovocitelor mature recoltate. Corelația dintre valoarea AMH și ovocitele mature este semnificativă și pozitivă de grad moderat ($p < 0.001$, $R = 0.537$) arătând că în cazurile pacienților care aveau o valoare ridicată pentru AMH există semnificativ mai frecvent o valoare mai ridicată a numărului de ovocite mature și viceversa.

Tabel VII.6. Corelația dintre valoarea AMH și numărul ovocitelor mature

Corelație	p*
AMH ($p < 0.001^{**}$) x Nr. ovocite mature ($p < 0.001^{**}$)	<0.001, R=0.537

*Spearman's rho Correlation Coefficient, **Shapiro-Wilk

Datele din **Tabelul VII.7** reprezintă corelația dintre valoarea AMH și numărul embrionilor obținuți. Ambele variabile au avut o distribuție non-parametrică ($p < 0.05$). Corelația dintre AMH și embrioni este semnificativă și pozitivă de grad moderat ($p < 0.001$, $R = 0.499$) arătând că în cazurile pacienților care aveau o valoare ridicată pentru AMH există semnificativ mai frecvent o valoare mai ridicată a numărului de embrioni și viceversa.

Tabel VII.7. Corelația dintre valoarea AMH și numărul embrionilor

Corelație	p*
AMH ($p < 0.001^{**}$) x Nr. embrioni ($p < 0.001^{**}$)	<0.001, R=0.499

*Spearman's rho Correlation Coefficient, **Shapiro-Wilk Test

Datele din **Tabelul VII.8** reprezintă distribuția medicației de stimulare ovariană raportată la existența sarcinii clinice. Diferențele dintre grupuri nu sunt semnificative ($p > 0.05$) pentru majoritatea medicațiilor analizate cu excepția testării asocierii sarcinii clinice cu administrarea de **corifolitropină alfa** ($p = 0.016$), unde s-a observat că procedurile la care s-a administrat **corifolitropină alfa** s-au asociat semnificativ mai frecvent cu prezența sarcinii clinice (20.9% vs. 6.7%).

Tabel VII.8. Distribuția medicației de stimulare ovariană raportată la existența sarcinii clinice

Folitropină alfa / Sarcină clinică	Absentă		Prezentă		p*
	Nr.	Procent	Nr.	Procent	
Fără medicație	62	41.3%	23	53.5%	0.168
Cu medicație	88	58.7%	20	46.5%	
Folitropină alfa + lutropină alfa / Sarcină clinică	Absentă		Prezentă		p*
	Nr.	Procent	Nr.	Procent	
Fără medicație	139	92.7%	39	90.7%	0.747
Cu medicație	11	7.3%	4	9.3%	
Corifolitropină alfa / Sarcină clinică	Absentă		Prezentă		p*
	Nr.	Procent	Nr.	Procent	
Fără medicație	140	93.3%	34	79.1%	0.016
Cu medicație	10	6.7%	9	20.9%	
Folitropină beta / Sarcină clinică	Absentă		Prezentă		p*
	Nr.	Procent	Nr.	Procent	
Fără medicație	129	86%	39	90.7%	0.607
Cu medicație	21	14%	4	9.3%	
Folitropină delta / Sarcină clinică	Absentă		Prezentă		p*
	Nr.	Procent	Nr.	Procent	
Fără medicație	133	88.7%	36	83.7%	0.432
Cu medicație	17	11.3%	7	16.3%	
Letrozol / Sarcină clinică	Absentă		Prezentă		p*
	Nr.	Procent	Nr.	Procent	
Fără medicație	136	90.7%	41	95.3%	0.531
Cu medicație	14	9.3%	2	4.7%	
Menotropină / Sarcină clinică	Absentă		Prezentă		p*
	Nr.	Procent	Nr.	Procent	
Fără medicație	18	12%	7	16.3%	0.448
Cu medicație	132	88%	36	83.7%	

*Fisher's Exact Test

Datele din Tabelul VII.9 reprezintă relația dintre declanșarea duală a ovulației în cadrul protocolului scurt cu antagonist raportată la existența sarcinii clinice. Existența declanșării duale nu a influențat semnificativ frecvența sarcinii clinice ($p=0.072$).

Tabel VII.9. Relația dintre declanșarea duală a ovulației în cadrul protocolului scurt cu antagonist raportată la existența sarcinii clinice

Declanșare duală / Sarcină clinică	Absentă		Prezentă		p*
	Nr.	Procent	Nr.	Procent	
Fără declanșare duală	64	47.4%	25	64.1%	0.072
Cu declanșare duală	71	52.6%	14	35.9%	

*Fisher's Exact Test

Datele din **Tabelul VII.10** reprezintă compararea numărului de ovocite mature recoltate raportat la existența sarcinii clinice. Distribuția numărului de ovocite mature este non-parametrică în cazul procedurilor fără sarcină (**p<0.001**). Diferența numărului de ovocite mature este semnificativă statistic (**p<0.001**), observându-se un număr mai mare de ovocite mature în cazurile cu sarcină (mediana = 6, IQR = 4-8) față de cazurile fără sarcină (mediana = 4, IQR = 2-6).

Tabel VII.10. Numărul de ovocite mature raportat la existența sarcinii clinice

Sarcină/Nr. ovocite mature	Medie ± SD	Mediană (IQR)	Rang mediu	p*
Absentă (p<0.001 **)	4.28 ± 2.72	4 (2-6)	86.88	<0.001
Prezentă (p=0.116 **)	6.05 ± 2.56	6 (4-8)	125.33	

*Mann-Whitney U, **Shapiro-Wilk

Datele din **Tabelul VII.11** reprezintă compararea numărului de blastociști obținuți raportat la existența sarcinii clinice. Distribuția numărului de blastociști a fost non-parametrică în ambele grupuri (**p<0.05**). Diferențele numărului de blastociști între grupuri sunt semnificative statistic (**p<0.001**), observându-se un număr mai mare de blastociști în cazurile cu sarcină față de cazurile fără sarcină.

Tabel VII.11. Compararea numărului de blastociști obținuți raportat la existența sarcinii clinice

Sarcină/Blastociști	Medie ± SD	Mediană (IQR)	Rang mediu	p*
Absentă (p<0.001 **)	1.69 ± 1.97	1 (0-3)	81.75	<0.001
Prezentă (p=0.011 **)	3.26 ± 2	3 (2-5)	120.69	

*Mann-Whitney U, **Shapiro-Wilk

Datele din **Tabelul VII.12** reprezintă distribuția tipului de embriotransfer și embrion transferat raportate la existența sarcinii clinice. Diferențele sunt semnificative (**p=0.006**), iar testele **Z cu corecție Bonferroni** demonstrează că procedurile care au utilizat embrioni de ziua a 3-a prin embriotransfer fresh (26.4% vs. 11.6%) sau decongelat (19.2% vs. 4.7%) s-au asociat mai rar cu sarcină în timp ce procedurile care au utilizat blastociști prin embriotransfer decongelat (67.4% vs. 44%) s-au asociat mai frecvent cu sarcină.

Tabel VII.12. Distribuția tipului de embriotransfer și embrion transferat raportate la existența sarcinii clinice

Embriotransfer / Sarcină clinică	Absentă		Prezentă		p*
	Nr.	Procent	Nr.	Procent	
Fresh – Embrion ziua a 3-a	33	26.4%	5	11.6%	0.006
Fresh – Blastocist	13	10.4%	7	16.3%	
Decongelat – Embrion ziua a 3-a	24	19.2%	2	4.7%	
Decongelat - Blastocist	55	44%	29	67.4%	

*Fisher's Exact Test

7.4 Discuții

Endometrioza reprezintă apanajul diagnosticului tardiv și al intervențiilor chirurgicale repetate, dar și o cauză importantă de infertilitate, întârziind astfel momentul concepției. În concordanță cu aceste aspecte, majoritatea pacientelor cu istoric de chirurgie ovariană minim invazivă pentru endometriom care s-au adresat Departamentului de Reproducere Umană Asistată în vederea obținerii unei sarcini s-au încadrat în categoria peste 35 ani (52.2%).

Intervenția chirurgicală la nivel ovarian, dar și simpla prezență a endometriomului au un impact negativ asupra rezervei ovariane și implicit asupra funcției ovariane de reproducere. Valoarea AMH-ului se corelează cu răspunsul ovarian la stimulare, dar nu și cu rata de sarcină obținută prin fertilizare in vitro [23–25,53]. Cele mai multe paciente din lotul studiat (42.6%) au avut AMH sub 1 ng/mL. Această valoare se asociază cu răspuns slab la stimularea ovariană, calitate scăzută a ovocitelor și ulterior, rată scăzută de sarcină [26,27]. Vârsta peste 35 ani și valoarea scăzută a AMH-ului constituie premisele unui răspuns mai slab la stimulare, cu obținerea unui număr mai mic de ovocite și implicit o rată scăzută de sarcină clinică.

Rata de sarcină clinică a fost de 23.4%. Vârsta a reprezentat un factor semnificativ statistic ($p=0.036$) ce a influențat rata de sarcină clinică, pacientele sub 35 ani obținând mai frecvent sarcina.

În prezent cel utilizat protocol este cel scurt cu antagonist, fapt ce coincide cu studiul de față, acesta fiind utilizat în 87.6% din cazuri. Protocolul de stimulare ovariană nu a influențat nici rata de sarcină clinică, nici rata de naștere. În ceea ce privește alegerea unei anumite gonadotropine, în studiul de față majoritatea gonadotropinelor nu au influențat rata de sarcină, cu excepția identificării unei creșteri semnificative statistic ($p=0.016$) a ratei de sarcină la pacientele la care s-a administrat corifolitropină alfa (20.9%, respectiv 6.7%). Unele studii au identificat un număr mai mare de ovocite mature recoltate, spre deosebire de

cazurile la care s-a administrat alt FSH recombinant, dar diferențele în ceea ce privește rata de sarcină sunt contradictorii [48,54–56].

Rata de sarcină a fost semnificativ statistic influențată de numărul total de ovocite și ovocite mature recoltate, dar și de numărul total de embrioni, în principal de blastociști. Acest aspect relevă indirect importanța prezervării rezervei ovariene și minimizării injuriei aduse țesutului ovarian sănătos în cursul chistectomiilor. Rata de sarcină a fost influențată pozitiv de tipul de embrion, cele mai multe sarcini rezultând în urma unui embriotransfer decongelat cu blastocist.

7.5 Concluzii

1. Cele mai multe paciente au avut vârsta peste 35 ani (52.2%).
2. Valoarea medie a AMH-ului a fost de 1.41 ± 1.06 ng/mL, iar 42.6% dintre paciente au avut o valoare a AMH-ului sub 1 ng/mL.
3. Media ovocitelor mature recoltate a fost de 4.67 ± 2.78 și media blastociștilor obținuți a fost de 2.06 ± 2.08 .
4. Rata de sarcină clinică a fost 23.4%.
5. Vârsta este un factor semnificativ statistic ce a influențat rata de sarcină clinică, pacientele cu vârsta mai mare sau egală cu 35 de ani având semnificativ mai rar sarcină clinică ($p=0.036$).
6. AMH-ul nu a influențat rata de sarcină clinică, dar există o corelație pozitivă între valoarea acestuia și numărul de ovocite mature recoltate, precum și numărul de embrioni obținuți ($p<0.001$).
7. Cel mai utilizat protocol de stimulare ovariană a fost cel scurt cu antagonist (87.6%), dar acesta nu a influențat nici rata de sarcină clinică, nici rata de naștere.
8. Administrarea corifolitropinei alfa a condus la o rată de sarcină mai mare (20.9%, respectiv 6.7%, $p=0.016$).
9. Declanșarea duală a ovulației nu a influențat rata de sarcină, din contră a condus la un număr mai mic de ovocite ($p=0.026$) și embrioni ($p=0.002$).
10. Rata de sarcină a fost semnificativ statistic influențată de numărul de ovocite ($p=0.001$), de ovocitele mature recoltate ($p<0.001$), de numărul de embrioni ($p=0.014$) – în principal de blastociști ($p<0.001$).
11. Rata de sarcină mai mare s-a obținut în urma transferului unui blastocist decongelat ($p=0.006$).

8. Concluzii finale și contribuții personale

Concluzii finale

Cercetarea doctorală "Impactul endometriozei asupra funcției ovariene în reproducerea umană asistată" a avut drept scop analiza managementului pacientelor cu endometrioză și infertilitate care au efectuat fertilizare in vitro, în vederea identificării factorilor ce influențează rata de sarcină clinică. Cu alte cuvinte, identificarea unui protocol de stimulare ovariană și a unei gonadotropine care să conducă la un răspuns superior la stimulare tradus printr-un număr mai mare de ovocite mature și embrioni, și ulterior prin creșterea ratei de sarcină.

Consider că obiectivele tezei doctorale au fost îndeplinite prin desfășurarea unor studii de actualitate și de interes cu privire la managementului infertilității la pacientele cu endometrioză și evaluarea răspunsului la stimularea ovariană în cadrul procedurii de fertilizare in vitro, cu identificarea factorilor ce influențează rata de sarcină.

Principalele avantaje ale studiilor doctorale sunt reprezentate de analiza gonadotropinelor și a celor mai frecvente asocieri de gonadotropine utilizate în stimularea ovariană în raport cu rata de sarcină clinică. Această analiză a condus la identificarea unor date semnificative statistic în ceea ce privește administrarea corifolitropinei alfa la pacientele cu endometrioză și combinația folitropină alfa + lutropină alfa la pacientele cu infertilitate de cauză tubară.

Limitele studiilor constau în faptul că nu au fost luate în calcul protocolul de embriotransfer și calitatea embrionilor în analiza ratei de sarcină. De asemenea, stadializarea bolii nu a fost inclusă în studiul doctoral, pacientele având intervenții chirurgicale realizate în diferite centre din București și din țară care nu au realizat stadializarea intraoperatorie a leziunilor de endometrioză.

Pacientele cu endometrioză reprezintă o provocare pentru specialiștii în reproducere umană asistată, iar cercetările viitoare ar trebui să se concentreze pe relația dintre embrion și endometru prin intermediul personalizării protocolului de embriotransfer și prin studiul microbiotei vaginale și intestinale. Chiar și în cazurile în care se obțin embrioni de bună calitate, ratele de sarcină sunt în continuare scăzute în raport cu infertilitatea determinată de alte patologii. Echilibrarea microbiotei intestinale și vaginale cu scopul reducerii statusului proinflamator se asociază cu diminuarea simptomatologiei dureroase și scăderea nivelului speciilor reactive de oxigen, ceea ce poate conduce la o mai bună rată de sarcină.

Conform rezultatelor obținute pot fi elaborate următoarele recomandări de management al pacienților cu endometrioză și infertilitate:

1. Rata de sarcină clinică este semnificativ statistic mai mică la pacientele cu endometrioză spre deosebire de pacientele cu infertilitate de cauză tubară.
2. Principalii factori care influențează rata de sarcină sunt vârsta și valoarea AMH-ului.
3. Analiza protocoalelor de stimulare ovariană (SP, LP și LUT) a relevat că acestea nu influențează rata de sarcină, deci protocolul de stimulare ovariană poate fi ales în funcție de caracteristicile pacientei și de experiența specialistului în infertilitate.
4. În ceea ce privește alegerea unei gonadotropine, administrarea de corifolitropină alfa în cadrul stimulării ovariene a condus la o rată de sarcină mai mare.
5. Declanșarea duală a ovulației nu aduce niciun avantaj cu privire la numărul de ovocite, embrioni sau rata de sarcină.
6. Transferul unui blastocist decongelat a conduce la o rată mai mare de sarcină.

Rezultatele obținute pot constitui un punct de referință pentru noi direcții de cercetare. Importanța individualizării tratamentului la pacientele cu endometrioză a fost dovedită în cercetarea doctorală în special cu privire la alegerea tipului de gonadotropine în cadrul protocolului de stimulare ovariană. Studii pe loturi mai mari de paciente ar trebui realizate în vederea stratificării ratei de sarcină în funcție de gonadotropinele administrate.

Contribuții personale

- Am efectuat un review al literaturii pentru partea generală a tezei, pentru a evalua impactul endometriozei asupra fertilității
- Am conceput designul studiului
- Am colectat datele pacienților din dosarele medicale pe care le-am introdus în programul Excel pentru a întocmi cele două baze de date, ale pacienților cu endometrioză și ale pacienților cu patologie tubară
- Am interpretat rezultatele statistice obținute și am efectuat comparații între loturile studiate
- Am comparat rezultatele obținute cu datele publicate în literatura de specialitate
- Am elaborat concluziile finale ale cercetării doctorale în raport cu obiectivele propuse care pot servi drept reper pentru practica curentă

Bibliografie selectivă

- [1] Rogers PAW, D'Hooghe TM, Fazleabas A, Gargett CE, Giudice LC, Montgomery GW, et al. Priorities for Endometriosis Research: Recommendations From an International Consensus Workshop. *Reproductive Sciences* 2009;16:335–46. <https://doi.org/10.1177/1933719108330568>.
- [2] Peter AW, Adamson GD, Al-Jefout M, Becker CM, D'Hooghe TM, Dunselman GAJ, et al. Research Priorities for Endometriosis: Recommendations From a Global Consortium of Investigators in Endometriosis. *Reproductive Sciences* 2017;24:202–26. <https://doi.org/10.1177/1933719116654991>.
- [3] Rogers PAW, Adamson GD, Al-Jefout M, Becker CM, D'Hooghe TM, Dunselman GAJ, et al. Research Priorities for Endometriosis. *Reproductive Sciences* 2017;24:202–26. <https://doi.org/10.1177/1933719116654991>.
- [4] Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2015;21:809–25. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv035>.
- [5] SAMPSON JA. PERFORATING HEMORRHAGIC (CHOCOLATE) CYSTS OF THE OVARY. *Archives of Surgery* 1921;3:245. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1921.01110080003001>.
- [6] Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, Spiessens C, Timmerman D, D'Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril* 2009;92:68–74. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.04.056>.
- [7] Sourial S, Tempest N, Hapangama DK. Theories on the pathogenesis of endometriosis. *Int J Reprod Med* 2014;2014:179515. <https://doi.org/10.1155/2014/179515>.
- [8] Giudice LC. Endometriosis. *New England Journal of Medicine* 2010;362:2389–98. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1000274>.
- [9] Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2012;98:511–9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.029>.
- [10] Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:261–75. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.255>.

- [11] Taylor HS, Adamson GD, Diamond MP, Goldstein SR, Horne AW, Missmer SA, et al. An evidence-based approach to assessing surgical versus clinical diagnosis of symptomatic endometriosis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2018;142:131–42. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12521>.
- [12] Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, Laufer MR, Leyland N, Missmer SA, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol* 2019;220:354.e1-354.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.12.039>.
- [13] Leuenberger J, Kohl Schwartz AS, Geraedts K, Haeblerlin F, Eberhard M, von Orellie S, et al. Living with endometriosis: Comorbid pain disorders, characteristics of pain and relevance for daily life. *European Journal of Pain* 2022;26:1021–38. <https://doi.org/10.1002/ejp.1926>.
- [14] Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consonni D, Crosignani PG. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Human Reproduction* 2007;22:266–71. <https://doi.org/10.1093/humrep/del339>.
- [15] Horne A, Daniels J, Hummelshoj L, Cox E, Cooper K. Surgical removal of superficial peritoneal endometriosis for managing women with chronic pelvic pain: time for a rethink? *BJOG* 2019;126:1414–6. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15894>.
- [16] Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, Valentin L, Leone FPG, Van Schoubroeck D, et al. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2016;48:318–32. <https://doi.org/10.1002/uog.15955>.
- [17] Van Holsbeke C, Van Calster B, Guerriero S, Savelli L, Paladini D, Lissoni AA, et al. Endometriomas: their ultrasound characteristics. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2010;n/a-n/a. <https://doi.org/10.1002/uog.7668>.
- [18] Bazot M, Bharwani N, Huchon C, Kinkel K, Cunha TM, Guerra A, et al. European society of urogenital radiology (ESUR) guidelines: MR imaging of pelvic endometriosis. *Eur Radiol* 2017;27:2765–75. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4673-z>.
- [19] Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open* 2022;2022. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>.

- [20] Nisenblat V, Bossuyt PM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;2016. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009591.pub2>.
- [21] Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006;12:685–718. <https://doi.org/10.1093/humupd/dml034>.
- [22] Maheshwari A, Gibreel A, Bhattacharya S, Johnson N. Dynamic tests of ovarian reserve: a systematic review of diagnostic accuracy. *Reprod Biomed Online* 2009;18:717–34. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60019-3](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60019-3).
- [23] Broer SL, Broekmans FJM, Laven JSE, Fauser BCJM. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Hum Reprod Update* 2014;20:688–701. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu020>.
- [24] Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user’s guide. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:129–40. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.027>.
- [25] Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, Dolleman M, Opmeer BC, Bossuyt P, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update* 2013;19:26–36. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms041>.
- [26] Nelson SM, Yates RW, Fleming R. Serum anti-Mullerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles implications for individualization of therapy. *Human Reproduction* 2007;22:2414–21. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem204>.
- [27] Ficicioglu C, Cenksoy PO, Yildirim G, Kaspar C. Which cut-off value of serum anti-Müllerian hormone level can predict poor ovarian reserve, poor ovarian response to stimulation and *in vitro* fertilization success? A prospective data analysis. *Gynecological Endocrinology* 2014;30:372–6. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.887064>.
- [28] Nieweglowska D, Hajdyla-Banas I, Pitynski K, Banas T, Grabowska O, Juszczak G, et al. Age-related trends in anti-Mullerian hormone serum level in women with unilateral and bilateral ovarian endometriomas prior to surgery. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2015;13:128. <https://doi.org/10.1186/s12958-015-0125-x>.
- [29] Sanchez AM, Viganò P, Somigliana E, Panina-Bordignon P, Vercellini P, Candiani M. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst:

- from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary. *Hum Reprod Update* 2014;20:217–30. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt053>.
- [30] Sanchez AM, Papaleo E, Corti L, Santambrogio P, Levi S, Vigano P, et al. Iron availability is increased in individual human ovarian follicles in close proximity to an endometrioma compared with distal ones. *Human Reproduction* 2014;29:577–83. <https://doi.org/10.1093/humrep/det466>.
- [31] Muzii L, Bianchi A, Crocè C, Mancini N, Panici PB. Laparoscopic excision of ovarian cysts: is the stripping technique a tissue-sparing procedure? *Fertil Steril* 2002;77:609–14. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)03203-4](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)03203-4).
- [32] Kitajima M, Dolmans M-M, Donnez O, Masuzaki H, Soares M, Donnez J. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas. *Fertil Steril* 2014;101:1031–7. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.049>.
- [33] Yousif A, DePari M, Vitonis AF, Harris HR, Shafir AL, Terry KL, et al. Visualized peritoneal fluid variation in adolescents and young adults with endometriosis: is there more to it? *Frontiers in Reproductive Health* 2023;5. <https://doi.org/10.3389/frph.2023.1297907>.
- [34] Miller JE, Ahn SH, Monsanto SP, Khalaj K, Koti M, Tayade C. Implications of immune dysfunction on endometriosis associated infertility. *Oncotarget* 2017;8:7138–47. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12577>.
- [35] Gomez-Torres M-J, Acien P, Campos A, Velasco I. Embryotoxicity of peritoneal fluid in women with endometriosis. Its relation with cytokines and lymphocyte populations. *Human Reproduction* 2002;17:777–81. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.3.777>.
- [36] Coccia ME, Nardone L, Rizzello F. Endometriosis and Infertility: A Long-Life Approach to Preserve Reproductive Integrity. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:6162. <https://doi.org/10.3390/ijerph19106162>.
- [37] Vassilopoulou L, Matalliotakis M, Zervou M, Matalliotaki C, Spandidos D, Matalliotakis I, et al. Endometriosis and in vitro fertilisation (Review). *Exp Ther Med* 2018. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6307>.
- [38] Saridogan E, Becker CM, Feki A, Grimbizis GF, Hummelshoj L, Keckstein J, et al. Recommendations for the Surgical Treatment of Endometriosis. Part 1: Ovarian Endometrioma†‡¶. *Hum Reprod Open* 2017;2017. <https://doi.org/10.1093/hropen/hox016>.

- [39] Hart R. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata: a Cochrane Review. *Human Reproduction* 2005;20:3000–7. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei207>.
- [40] Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Res* 2019;8:529. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14817.1>.
- [41] Bafort C, Beebeejaun Y, Tomassetti C, Bosteels J, Duffy JM. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020;2020. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011031.pub3>.
- [42] Ferrier C, Roman H, Alzahrani Y, d'Argent EM, Bendifallah S, Marty N, et al. Fertility outcomes in women experiencing severe complications after surgery for colorectal endometriosis. *Human Reproduction* 2018;33:411–5. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex375>.
- [43] Alshehre SM, Narice BF, Fenwick MA, Metwally M. The impact of endometrioma on in vitro fertilisation/intra-cytoplasmic injection IVF/ICSI reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2021;303:3–16. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05796-9>.
- [44] Akande VA. Differences in time to natural conception between women with unexplained infertility and infertile women with minor endometriosis. *Human Reproduction* 2004;19:96–103. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh045>.
- [45] Esmailzadeh S, Ghorbani M, Abdolazadeh M, Chehrazi M, Jorsaraei SG, Mirabi P. Stages of endometriosis: Does it affect oocyte quality, embryo development and fertilization rate? *JBRA Assist Reprod* 2022;26. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20220051>.
- [46] Latif S, Saridogan E. Endometriosis, Oocyte, and Embryo Quality. *J Clin Med* 2023;12:4186. <https://doi.org/10.3390/jcm12134186>.
- [47] **Nada E-S**, Bordea AE, Bratila E. The Impact of Endometriosis on In Vitro Fertilization Outcome. *Maedica (Bucur)* 2022;17:757–61. <https://doi.org/10.26574/maedica.2022.17.4.757>.
- [48] Fusi FM, Zanga L, Arnoldi M, Melis S, Cappato M, Candeloro I, et al. Corifollitropin alfa for poor responders patients, a prospective randomized study. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2020;18:67. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00628-6>.

- [49] Fensore S, Di Marzio M, Tiboni GM. Corifollitropin alfa compared to daily FSH in controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization: a meta-analysis. *J Ovarian Res* 2015;8:33. <https://doi.org/10.1186/s13048-015-0160-4>.
- [50] Griesinger G, Boostanfar R, Gordon K, Gates D, McCrary Sisk C, Stegmann BJ. Corifollitropin alfa versus recombinant follicle-stimulating hormone: an individual patient data meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2016;33:56–60. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.04.005>.
- [51] Cozzolino M, Vitagliano A, Cecchino GN, Ambrosini G, Garcia-Velasco JA. Corifollitropin alfa for ovarian stimulation in in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2019;111:722–33. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.11.047>.
- [52] **Nadă E-S**, Coroleucă CA, Coroleucă CB, Brătilă E. Reproductive outcome after in vitro fertilization in endometriosis - key factors and implications. *J Med Life* 2024;17:338–44.
- [53] Koo HS, Song IO, Cha SH, Park CW, Kim HO. The likelihood of achieving pregnancy through timed coitus in young infertile women with decreased ovarian reserve. *Clin Exp Reprod Med* 2018;45:31–7. <https://doi.org/10.5653/cerm.2018.45.1.31>.
- [54] Loutradis D, Drakakis P, Vlismas A, Antsaklis A. Corifollitropin alfa, a long-acting follicle-stimulating hormone agonist for the treatment of infertility. *Curr Opin Investig Drugs* 2009;10:372–80.
- [55] Vuong NL, Pham DT, Phung HT, Giang HN, Huynh GB, Nguyen TTL, et al. Corifollitropin alfa vs recombinant FSH for controlled ovarian stimulation in women aged 35–42 years with a body weight ≥ 50 kg: a randomized controlled trial. *Hum Reprod Open* 2017;2017. <https://doi.org/10.1093/hropen/hox023>.
- [56] **Nadă E-S**, Coroleucă CB, Coroleucă CA, Brătilă E. Ovarian Stimulation for In Vitro Fertilization and Reproductive Outcome after Surgical Treatment of Endometriosis Compared with Tubal Factor Infertility. *Clin Pract* 2023;14:1–12. <https://doi.org/10.3390/clinpract14010001>.

Lista cu lucrările științifice publicate

1. **Nadă ES**, Bordea AE, Brătilă E. The Impact of Endometriosis on In Vitro Fertilization Outcome. *Maedica* (Bucur). 2022 Dec;17(4):757-761. doi: 10.26574/maedica.2022.17.4.757.
[https://www.maedica.ro/articles/2022/4/2022_17\(20\)_No4_pg757-761.pdf](https://www.maedica.ro/articles/2022/4/2022_17(20)_No4_pg757-761.pdf)
Revistă indexată Pubmed
Articolul este redactat pornind de la datele prezentate în Studiul 1 al tezei de doctorat (Capitolul 6 – pag 46)
2. **Nadă ES**, Coroleucă CB, Coroleucă CA, Brătilă E. Ovarian Stimulation for In Vitro Fertilization and Reproductive Outcome after Surgical Treatment of Endometriosis Compared with Tubal Factor Infertility. *Clinics and Practice*. 2024; 14(1):1-12.
<https://doi.org/10.3390/clinpract14010001>
<https://www.mdpi.com/2039-7283/14/1/1>
Revistă indexată ISI, factor de impact 2.3
Articolul este redactat pornind de la datele prezentate în Studiul 2 al tezei de doctorat (Capitolul 7 – pag 126)
3. **Nadă ES**, Coroleucă CA, Coroleucă CB, Brătilă E. Reproductive Outcome after In Vitro Fertilization in Endometriosis – Key Factors and Implications. *J Med Life*. 2024 Mar; 17(3):338-344. doi: 10.25122/jml-2024-0114
<https://medandlife.org/wp-content/uploads/14-JML-2024-0114.pdf>
Revistă indexată Pubmed
Articolul este redactat pornind de la datele prezentate în Studiul 1 al tezei de doctorat (Capitolul 6 – pag 46)