

**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:

TOCARIU RALUCA

2025

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



***EVALUAREA NOU-NĂSCUȚILOR OBȚINUȚI
PRIN TEHNICI DE REPRODUCERE UMANĂ
ASISTATĂ ÎN FUNCȚIE DE PROTOCOLUL
APLICAT
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT***

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. BRĂȚILĂ ELVIRA

Student-doctorand:

TOCARIU RALUCA

2025

Cuprins

Lista cu lucrări științifice	4
Lista cu abrevieri	5
Introducere	6
I. Partea generală	8
1. Tehnici de reproducere umană asistată	9
1.1 Istoric	9
1.2 Indicațiile reproducerii umane asistate medical	10
1.3 Etapele FIV și IICS	12
1.4 Complicațiile RUAM	14
1.4.1 Prematuritatea	16
1.4.2 Greutatea mică la naștere	18
1.4.3 Retinopatia de prematuritate	19
1.4.4 Patologia respiratorie	20
1.4.5 Malformațiile congenitale	20
2. Tipuri de material genetic și tehnici folosite în RUAM	22
2.1 Comparatie material propriu versus material donat	22
2.2 Comparatie embrioni proaspeți versus embrioni congelați	23
2.3 Comparatie concepție naturală versus FIV	25
2.4 Comparatie embrioni congelați versus vitrificați	26
2.5 Comparatie embrioni de ziua 3 versus ziua 5	27
2.6 Comparatie embrioni ziua 5 proaspeți versus vitrificați	28
II. Partea specială	29
3. Ipoteza de lucru și obiective generale	30
4. Metodologia generală a cercetării	33
5. Analiza descriptivă a lotului de nou-născuți studiați	35
5.1 Caracteristici generale	35
5.2 Corelații în cadrul sarcinilor unice (SU)	37
5.3 Corelații în cadrul sarcinilor multiple (SM)	41
5.4 Discuții	45
6. Incidența DZG și a HTAIS în cadrul sarcinilor obținute FIV	48
6.1 Introducere	48
6.2 Pacienți și metodă	49
6.3 Rezultate	49
6.3.1 Incidența DZG în funcție de materialul genetic în cadrul SU	49
6.3.2 Incidența DZG în funcție de materialul genetic în cadrul SM	51
6.3.3 Incidența DZG în funcție de tipul embrionului în cadrul SU	52
6.3.4 Incidența DZG în funcție de tipul embrionului în cadrul SM	53
6.3.5 Incidența HTAIS în funcție de materialul genetic în cadrul SU	54
6.3.6 Incidența HTAIS în funcție de materialul genetic în cadrul SM	55
6.3.7 Incidența HTAIS în funcție de tipul embrionului în cadrul SU	56

6.3.8 Incidența HTAIS în funcție de tipul embrionului în cadrul SM	57
6.4 Discuții	58
6.5 Concluzii	59
7. Complicații neonatale asociate cu tipul de embrion transferat	60
7.1 Introducere	60
7.2 Pacienți și metodă	61
7.2.1 Distribuția cazurilor de nou-născuți proveniți din sarcini unice în funcție de complicațiile neonatale și tipul de embrion	62
7.2.2 Distribuția cazurilor de nou-născuți proveniți din sarcini multiple în funcție de complicațiile neonatale și tipul de embrion	66
7.3 Rezultate	70
7.3.1 Incidența nașterii premature în funcție de tipul embrionului în cadrul sarcinilor unice	70
7.3.2 Incidența malformațiilor congenitale în funcție de tipul embrionului în cadrul sarcinilor unice	71
7.3.3 Incidența asfixiei la naștere în funcție de tipul embrionului în cadrul sarcinilor unice	72
7.3.4 Incidența SGA în funcție de tipul embrionului în cadrul SU	73
7.3.5 Incidența LGA în funcție de tipul embrionului în cadrul SU	74
7.3.6 Rata de utilizare a ventilației mecanice în funcție de tipul embrionului în cadrul sarcinilor unice	75
7.3.7 Incidența nașterii premature în funcție de tipul embrionului în cadrul sarcinilor multiple	78
7.3.8 Incidența malformațiilor congenitale în funcție de tipul embrionului în cadrul sarcinilor multiple	79
7.3.9 Incidența asfixiei la naștere în funcție de tipul embrionului în cadrul sarcinilor multiple	80
7.3.10 Incidența SGA în funcție de tipul embrionului în cadrul SM	81
7.3.11 Incidența LGA în funcție de tipul embrionului în cadrul SM	82
7.3.12 Rata de utilizare a ventilației mecanice în funcție de tipul embrionului în cadrul sarcinilor multiple	83
7.4 Discuții	86
7.5 Concluzii	88
8. Complicații neonatale asociate cu tipul materialului genetic utilizat	89
8.1 Introducere	89
8.2 Pacienți și metodă	90
8.2.1 Distribuția cazurilor de nou-născuți proveniți din sarcini unice, în funcție de complicațiile neonatale și tipul de material utilizat	91
8.2.2 Distribuția cazurilor de nou-născuți proveniți din SM, în funcție de complicațiile neonatale și tipul de material utilizat	96
8.3 Rezultate	100
8.3.1 Incidența nașterii premature în funcție de materialul genetic în cadrul sarcinilor unice	100
8.3.2 Incidența malformații congenitale în funcție de materialul genetic în cadrul sarcinilor unice	101
8.3.3 Incidența asfixiei la naștere în funcție de materialul genetic în cadrul sarcinilor unice	102
8.3.4 Incidența SGA în funcție de materialul genetic în cadrul SU	103

8.3.5 Incidența LGA în funcție de materialul genetic în cadrul SU	104
8.3.6 Rata de utilizare a ventilației mecanice în funcție de materialul genetic în cadrul sarcinilor unice	105
8.3.7 Incidența nașterii premature în funcție de materialul genetic în cadrul sarcinilor multiple	108
8.3.8 Incidența malformații congenitale în funcție de materialul genetic în cadrul sarcinilor multiple	109
8.3.9 Incidența asfixiei la naștere în funcție de materialul genetic în cadrul sarcinilor multiple	110
8.3.10 Incidența SGA în funcție de materialul genetic în cadrul SM	111
8.3.11 Incidența LGA în funcție de materialul genetic în cadrul SM	112
8.3.12 Rata de utilizare a ventilației mecanice în funcție de materialul genetic în cadrul SM	113
8.4 Discuții	115
8.5 Concluzii	117
9. Follow-up-ul neurologic al nou-născuților prematuri obținuți FIV	118
10. Concluzii finale și contribuții personale	123
10.1 Concluzii finale	123
10.2 Contribuții personale	126
Bibliografie	127
Anexă	143

Lista cu lucrări științifice publicate:

1. **Tocariu R**, Stan D, Mitroi RF, Căldăraru DE, Dinulescu A, Dobre CE, et al. Incidence of complications among in vitro fertilization pregnancies. J Med Life. 2023 Mar;16(3):399–405. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10165528/>, revistă indexată PUBMED. Articolul este redactat pornind de la datele prezentate în studiul Incidența HTAIS și a DZG în cadrul sarcinilor obținute FIV (capitolul 6, pagina 57).
2. **Tocariu R**, Niculae LE, Niculae A Ștefan, Carp-Velișcu A, Brătilă E. Fresh versus Frozen Embryo Transfer in In Vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection Cycles: A Systematic Review and Meta-Analysis of Neonatal Outcomes. Medicina (Mex). 2024 Aug;60(8):1373. <https://www.mdpi.com/1648-9144/60/8/1373>, revistă indexată ISI, factor de impact 2.4. Articolul reprezintă un review de literatură cu meta-analiză asociată și este în legătură cu studiul Complicații neonatale asociate tipului de embrion transferat (capitolul 7, pagina 59).
3. **Tocariu R**, Dinulescu A, Prejmoreanu A, Maier C, Coricovac AM, Archir ED, et al. Risk Factors for Prematurity and Congenital Malformations in Assisted Reproductive Technology Pregnancies—A Retrospective Study. J Clin Med. 2024 Jan;13(21):6470. <https://www.mdpi.com/2077-0383/13/21/6470>, revistă indexată ISI, factor de impact 3. Articolul este redactat pornind de la datele prezentate în studiul Complicații neonatale asociate tipului de embrion transferat (capitolul 7, pagina 86).
4. Niculae LE, **Tocariu R (autor corespondent)**, Archir E-D, Niculae A-Ș, Coricovac A-M, Comandașu D-E, et al. Neonatal Health Following IVF: Own Versus Donor Material in Singleton and Multiple Pregnancies. Life. 2025 Apr 1;15(4):578. <https://www.mdpi.com/2075-1729/15/4/578>, revistă indexată ISI, factor de impact 3.2. Articolul este redactat pornind de la datele prezentate în studiul Complicații neonatale asociate tipului de material genetic (capitolul 8, pagina 90).

Introducere

Infertilitatea reprezintă o problema reală a societății actuale fiind în continuă creștere, iar fertilizarea in vitro (FIV) devine astfel o soluție salvatoare în cazul acestei patologii.

În SUA 12,7 % din femeile de vârstă reproductivă suferă de infertilitate.(1) În 85 % din cazuri patologia de fond este reprezentată de disfuncția ovulatorie (70% din disfuncțiile ovulatorii fiind atribuite sindromului de ovar polichistic), disfuncția tubară sau infertilitatea de cauză masculină.(2,3) În 15 % din cazuri cauza rămâne necunoscută, dar se presupune că factori precum obezitatea, vârsta sau fumatul se pot asocia cu infertilitatea.(1,2)

În SUA până în prezent s-au născut 5 milioane de copii obținuți FIV, iar rata anuală a sarcinilor obținute asistat este 1,6% din totalul nașterilor.(1,4)

În lume se nasc aproximativ 350000 de copii obținuți prin tehnici de reproducere umană asistată (ART).(5)

Fertilizarea in vitro se poate asocia cu injectarea intracitoplasmatică de spermă (IICS), o tehnică de fertilizare a ovocitului prin injectarea directă a unui spermatozoid în citoplasma ovocitului. Această tehnică dezvoltată încă din anii 1990 se folosește în prezent în aproximativ 93% din cazurile de infertilitate masculină.(2)

Embrionii rezultați în urma FIV sau IICS pot fi transferați în uter în cadrul aceluiași ciclu de stimulare (embrioni proaspeți) sau pot fi crioprezervați și transferați ulterior după decongelare (transfer de embrioni congelați/decongelați) atunci când nivelul hormonal al pacientei se apropie de cel fiziologic.(2,4)

Deși majoritatea copiilor obținuți prin tehnici de reproducere umană asistată sunt sănătoși, există și studii care arată un risc crescut de efecte adverse obstetricale și perinatale precum hipertensiunea indusă de sarcină, riscul de naștere prematură, greutate mică la naștere, anomalii congenitale și tulburări de dezvoltare neurologică (tulburări cognitive și de limbaj, paralizie cerebrală, Autism).(6)

Se presupune că aceste efecte adverse pot fi atribuite incidenței crescute de sarcini multiple asociate ART, deși în ultima vreme s-a adoptat din ce în ce mai mult varianta implantării unui singur embrion ceea ce a dus la scăderea semnificativă a sarcinilor gemelare obținute FIV.(3)

I. PARTEA GENERALĂ

1. Tehnici de reproducere umană asistată medical

1.1 Indicațiile reproducerii umane asistate medical

Cea mai frecventă indicație a RUAM este reprezentată de infertilitate. Conform definiției Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), infertilitatea reprezintă incapacitatea de a obține o sarcină după 12 sau mai multe luni de contacte sexuale neprotejate.

Infertilitatea poate fi cauzată de factori masculini, feminini sau care afectează ambii parteneri, însă în aproximativ 15% din cazuri etiologia infertilității rămâne inexplicabilă.(7,8)

Printre cauzele de infertilitate masculină se numără infecțiile, traumatismele, disfuncțiile hormonale, medicamentele, patologii oncologice, substanțele toxice sau factori legați de stilul de viață. Infertilitatea masculină se clasifică în funcție de cauză în pre-testiculară, testiculară și post-testiculară.

Infertilitatea feminină este cel mai frecvent determinată de tulburările de ovulație, dar și de afecțiuni ale uterului sau trompelor uterine, disfuncții endocrine, infecții, patologii oncologice sau intervenții chirurgicale.

1.2 Complicațiile RUAM

RUAM asociază o serie de complicații, atât materne, cât și fetale.

Cele mai multe complicații se datorează sarcinilor multiple, aspect ce determină încurajarea transferului de embrion unic (SET).(9,10)

Sarcina multiplă reprezintă unul dintre cei mai importanți factori de risc pentru complicațiile asociate RUAM, rezultând cel mai frecvent prin transferul mai multor embrioni. Una dintre strategiile de combatere a incidenței crescute a sarcinilor multiple în cadrul FIV a fost reprezentată de transferul unui număr cât mai redus de embrioni.

De-a lungul timpului s-a încercat transferul a doi embrioni, însă rata sarcinilor gemelare a rămas ridicată, însumând aproximativ 30% din totalul sarcinilor.

În anul 1999, ghidurile recomandau transferul a nu mai mult de 2 embrioni de calitate superioară per ciclu FIV, urmând ca ceilalți embrioni prelevați să fie congelați. Totuși, transferul electiv de embrion unic s-a dovedit a fi singura metodă eficientă de a reduce incidența sarcinilor multiple. Această tehnică a avut inițial rezultate nesatisfăcătoare, cu rate de obținere a sarcinii care nu depășeau 10% per transfer de embrion, însă ulterior rezultatele

au fost mult îmbunătățite, ajungând la rate asemănătoare cu cele obținute inițial prin transferul a doi embrioni.(11,12)

1.2.1 Prematuritatea

Nașterea prematură se poate produce spontan sau poate fi provocată, cu indicații medicale specifice. Printre indicațiile de provocare prematură a nașterii în sarcinile unice obținute prin FIV cu sau fără IICS, se numără hipertensiunea arterială indusă de sarcină, restricția de creștere intrauterină, hemoragia antepartum, anomaliile congenitale sau anxietatea extremă a mamei.(13)

În ceea ce privește incidența nașterii premature iatrogene, s-a identificat un risc cu 40% mai mare în cazul sarcinilor obținute prin FIV tradițională, comparativ cu cele obținute prin IICS.(14)

FIV cu sau fără IICS este asociată cu un risc crescut de naștere prematură, comparativ cu sarcinile obținute natural. Sarcinile unice obținute prin FIV/IICS au un risc de prematuritate cu până la 80% mai mare decât cele obținute prin concepție spontană.(13) Printre factorii de risc pentru prematuritate în sarcinile obținute prin FIV se numără vârsta maternă avansată (peste 39 de ani) sau tânără (sub 25 de ani), sarcina multiplă, hipertensiunea gestațională, placenta previa și embrioreducția. Totuși, majoritatea factorilor de risc nu sunt specifici pentru sarcinile obținute prin RUAM, deoarece reprezintă factori de risc pentru prematuritate și în populația generală.(15)

Principală cauză de prematuritate asociată RUAM este reprezentată de gestația multiplă. Totuși, chiar și sarcinile unice obținute prin FIV cu sau fără IICS au un risc mai mare de prematuritate față de sarcinile unice obținute natural.(16)

1.2.2 Greutatea mică la naștere

FIV reprezintă un factor de risc pentru greutatea mică la naștere prin mai multe mecanisme. Stimularea ovariană din cadrul FIV a fost asociată cu un risc mai mare de greutate mică la naștere comparativ cu cel identificat în cazul concepției spontane, cauzele posibile fiind reprezentate de calitatea mai slabă a ovocitelor și scăderea receptivității endometriale.

Totodată, cultivarea embrionilor in vitro poate contribui la greutatea mică la naștere. Aceasta este influențată și de tipul de embrion transferat, proaspăt sau congelat. Unii autori consideră mult mai semnificativă infertilitatea subiacentă și cauzele acesteia în determinarea efectelor adverse perinatale, inclusiv greutatea mică la naștere.(17)

1.2.3 Retinopatia de prematuritate

Retinopatia de prematuritate (ROP) este o boală vitreoretiniană vasoproliferativă care afectează în principal prematurii cu vârsta gestațională < 28 de săptămâni. Incidența RP scade odată cu creșterea vârstei gestaționale și a greutății la naștere. Alți factori de risc pentru ROP sunt reprezentați de oxigenoterapie, administrarea de surfactant, corioamniotită, sepsis și hipotensiune neonatală.(18–20)

Având în vedere faptul că unele din complicațiile asociate RUAM reprezintă factori de risc pentru ROP, s-au efectuat studii pentru a cerceta dacă RUAM este un factor de risc independent pentru ROP.

1.2.4 Patologia respiratorie

Nou-născuții prematuri cu vârsta gestațională între 34 de săptămâni și 36 de săptămâni și 6 zile obținuți prin FIV au un risc crescut de morbiditate de cauză respiratorie, risc care scade odată cu creșterea vârstei gestaționale. Aceștia asociază un risc mai mare de sindrom de detresă respiratorie, tahipnee tranzitorie a nou-născutului, apnee, hipertensiune pulmonară și pneumotorax, comparativ cu nou-născuții la termen.(21)

De asemenea, această categorie de nou-născuți prezintă un risc crescut de spitalizare în secția de Terapie Intensivă Neonatală (TINN). RUAM este un factor predictor independent al necesarului de suport respirator, inclusiv cu presiune pozitivă continuă (CPAP), ventilație mecanică invazivă (VMI) și administrare de surfactant.(22)

1.2.5 Malformațiile congenitale

Malformațiile congenitale reprezintă anomalii structurale care apar în timpul vieții intrauterine și se întâlnesc la aproximativ 6% dintre nou-născuți.(23)

Mai multe studii au evaluat asocierea dintre RUAM și riscul de malformații congenitale cardiace, cu rezultate contradictorii. Unii autori au obținut rezultate care confirmă această asociere, identificând un risc de malformații congenitale cardiace cu 37% mai mare în cazul nou-născuților obținuți prin RUAM, fără a exista diferențe semnificative în ceea ce privește incidența acestora în sarcinile obținute prin FIV tradițional și IICS.(24)

2. Tipuri de material genetic și tehnici folosite în RUAM

2.1.0. Comparație material donat versus material propriu

RUAM cu ovocite donate devine din ce în ce mai frecvent folosită și reprezintă o modalitate de a depăși barierele legate de epuizarea rezervei ovariene, declinul fertilității odată cu vârsta sau afecțiunile genetice.(25)

Sarcinile unice obținute cu ovocite donate asociază un risc crescut de complicații perinatale comparativ cu sarcinile unice obținute prin FIV cu material propriu.

Două meta-analize recente, din 2017 și 2019, au evidențiat rate mai mari ale prematurității și ale greutateii scăzute la naștere (<2500g) la nou-născuții proveniți din ovocite donate față de cei rezultați prin FIV cu material propriu.(26,27) Majoritatea studiilor raportează mai multe efecte adverse perinatale și în cazul sarcinilor multiple provenite din ovocite donate, comparativ cu sarcinile multiple obținute cu material propriu. În ceea ce privește malformațiile congenitale, există puține studii care să compare incidența lor în sarcinile obținute prin FIV cu ovocite donate și proprii, iar rezultatele sunt contradictorii.(28)

2.2. Comparație embrioni proaspeți versus embrioni congelați

Odată cu introducerea stimulării ovariene controlate, crioprezervarea embrionilor obținuți a reprezentat o posibilitate de a maximiza potențialul unui ciclu de FIV, mai ales în contextul transferului de embrion unic. Inițial, embrionii congelați erau obținuți printr-un proces de congelare lentă, însă prin introducerea tehnicii de vitrificare a embrionilor au fost obținute rezultate superioare în ceea ce privește supraviețuirea post-implantare.(29)

În prezent se observă tendința de a utiliza din ce în ce mai frecvent embrioni crioprezervați. Indicațiile crioprezervării nu se limitează la păstrarea embrionilor rezultați care nu sunt folosiți în cazul transferului unuia sau mai multor embrioni proaspeți. Strategia “freeze-all” presupune crioprezervarea tuturor embrionilor și transferul într-un ciclu ulterior, la distanță de stimularea ovariană. Aceasta are mai multe indicații, printre care apariția sindromului de hiperstimulare ovariană, utilizarea agoniștilor de hormon eliberator de gonadotropina (GnRh) pentru inducerea ovulației, răspunsul ovarian slab, nivelul crescut de progesteron la finalul fazei de stimulare ovariană, endometrioza și testarea genetică pre-implantare.(30) Totodată, nivelurile ridicate de estrogen și progesteron asociate cu stimularea ovariană pot avea un efect negativ asupra endometrului și embrionului implantat, aspecte care pot fi prevenite prin alegerea strategiei ”freeze-all”.(31)

II. Partea speciala-Contribuții personale

3. Ipoteza de lucru și obiective generale

Fertilizarea in vitro (FIV) reprezintă un progres semnificativ al medicinei reproductive moderne, oferind o soluție pentru numeroasele cupluri care se confruntă cu infertilitatea. Introducerea acestei tehnologii a schimbat fundamental paradigmele legate de concepția umană, permițând depășirea barierelor legate de afecțiuni ale aparatului reproducător, factori genetici sau de vârstă maternă înaintată.

Astfel în baza considerentelor generale și ale literaturii de specialitate, în lucrarea de față am stabilit următoarele obiective:

- Evidențierea unei relații între metoda de ART în funcție de patologia ce a dus la infertilitatea partenerilor și un prognostic perinatal și neonatal favorabil;
- Stabilirea prevalenței complicațiilor sau diverselor patologii la nou-născuții obținuți ART
- Stabilirea relației de cauzalitate între metoda ART folosită și prognosticul nou-născuților
- Deoarece sarcinile obținute prin ART sunt sarcini urmărite și investigate mult peste cele obținute spontan datorită complianței crescute a acestei categorii de paciente, identificarea și rezolvarea diverselor patologii antenatale este mult mai facilă, rezultatul fiind favorabil asupra evoluției postnatale a nou-născutului, cu scop final de eficientizare a îngrijirilor pre și postnatale
- Decelarea acelor factori ce pot conduce la complicații și prognostic nefavorabil al nou-născuților independent de ART

Pe baza considerentelor descrise mai sus, voi începe cu o analiză descriptivă a lotului studiat. De asemenea, voi determina incidența hipertensiunii arteriale induse de sarcină și a diabetului zaharat gestațional în lotul studiat, cu compararea ulterioară a lotului de embrioni proaspeți versus congelați și respectiv, lotului cu material donat versus material propriu.

Ultimul studiu are ca obiectiv urmărirea din punct de vedere neurologic a prematurilor obținuți FIV.

4. Metodologia generală a cercetării

Lucrarea de față cuprinde 5 studii. Primele 4 sunt studii retrospective (de tip observațional descriptiv) pe o perioadă de 7 ani, iar ultimul studiu este unul de tip prospectiv, pe o perioadă de 2 ani și a avut ca obiectiv urmărirea nou-născuților prematuri obținuți FIV din punct de vedere neurologic.

Pentru studiile retrospective s-au selectat pacientele care au beneficiat de o procedură ART în cadrul SCOG Panait Sîrbu București și Clinica Gynera în perioada ianuarie 2017-iunie 2024 și nou-născuții acestora admiși în secțiile de Neonatologie din cadrul SCOG Panait Sîrbu-București, Euromaterna-Constanța și Sanador-București.

Colectarea datelor s-a făcut utilizând programele informatice din fiecare unitate sanitară, asigurând confidențialitatea acestora și după obținerea acordului Comisiei de Etică din fiecare instituție menționată mai sus. În această analiză, am inclus paciente care au obținut sarcini unice sau multiple prin FIV sau IICS și nou-născuții acestora.

S-au selectat următoarele date:

- patologia infertilității (maternă, paternă sau mixtă)
- vârsta maternă
- tipul de embrion (embrion proaspăt sau congelat)
- metoda de fertilizare (convențională FIV sau prin injectare intracitoplasmatică de spermă IICS)
- momentul embriotransferului (ziua 3 sau ziua 5)
- aparitia complicațiilor obstetricale precum preeclampsia și diabetul gestațional
- tipul ciclului pe care s-a efectuat procedura (natural sau artificial)
- tipul materialului utilizat (propriu sau donat)
- vârsta de gestație
- scorul Apgar la 1 minut și la 5 minute
- greutatea la naștere
- necesitatea ventilației mecanice
- patologie malformativă sau genetică la nou-născut
- zilele de spitalizare ale nou-născutului

Din studii au fost excluse pacientele care au beneficiat de stimulare ovariană și pacienții care au avut date incomplete.

Astfel lotul de studiat cuprinde 988 de nou-născuți dintre care 670 sunt nou-născuți obținuți din sarcini unice și 318 din sarcini multiple.

Datele au fost prelucrate și interpretate statistic cu ajutorul programelor Microsoft Excel și JASP 0.19.2.0.

Ultimul studiu de tip prospectiv a avut ca obiectiv urmărirea nou-născuților prematuri obținuți ART comparativ cu cei non-ART, din cadrul SCOG Panait Sirbu în perioada iunie 2022-decembrie 2024. Astfel au fost examinați 378 de prematuri din care 86 au fost obținuți FIV.

Definiții conform OMS:

-nou-născut prematur este definit ca nou-născutul cu vârstă de gestație înainte de 37 săptămâni de sarcină

-malformații congenitale sunt definite ca anomalii structurale sau funcționale care apar în timpul vieții intrauterine. Denumite și defecte la naștere, anomalii congenitale sau malformații congenitale, aceste condiții se dezvoltă prenatal și pot fi identificate înainte de naștere, la naștere sau mai târziu în viață.

-asfixia la naștere este definită prin incapacitatea de inițiere a respirației la naștere și se cuantifică prin scor Apgar ≤ 7

-greutate mică pentru vârsta de gestație este definită ca și greutatea sub percentila 10 pentru vârsta de gestație

-greutate mare pentru vârsta de gestație este definită ca și greutatea peste percentila 90 pentru vârsta de gestație

5. Analiza descriptivă a lotului de nou-născuți studiați

Studiul include 988 de nou-născuți obținuți prin tehnici de reproducere umană asistată medical (ART), dintre care 670 provin din sarcini unice și 318 din sarcini multiple.

Această clasificare a fost menținută pentru toate cele patru studii retrospective pentru a asigura relevanța statistică a rezultatelor.

Pentru sarcinile unice, vârsta gestațională mediană a fost de 38 de săptămâni, majoritatea nașterilor având loc la termen. Scorul Apgar median a fost de 9 la 1 minut și 8 la 5 minute, indicând o stare neonatală general bună.

Ventilația a fost rar necesară, cu o mediană de 0 zile, însă un caz extrem a necesitat ventilație timp de 56 de zile. Durata mediană a spitalizării a fost de 3 zile, cu variații semnificative până la 100 de zile.

În cazul sarcinilor multiple, vârsta gestațională mediană a fost de 35 de săptămâni, reflectând o tendință mai mare spre nașteri premature. Scorul Apgar a fost mai scăzut decât în sarcinile unice (8 la 1 minut și 7 la 5 minute), sugerând o adaptare neonatală mai dificilă.

Durata mediană a spitalizării a fost de 9 zile, dar media ridicată de 17,874 zile indică prezența unor cazuri severe care necesită îngrijire prelungită.

Corelații în cazul sarcinilor unice

Analiza corelațiilor a evidențiat că vârsta gestațională este asociată pozitiv cu greutatea la naștere ($\tau = 0,403$, $p < 0,001$) și scorurile Apgar ($\tau = 0,250$ și $\tau = 0,288$, $p < 0,001$). De asemenea, vârsta gestațională a fost corelată negativ cu durata ventilației ($\tau = -0,308$, $p < 0,001$) și spitalizarea prelungită ($\tau = -0,351$, $p < 0,001$), indicând că prematuritatea influențează negativ evoluția neonatală.

Greutatea la naștere a fost puternic corelată cu scorurile Apgar și negativ corelată cu necesitatea ventilației și durata spitalizării, subliniind importanța dezvoltării intrauterine pentru prognosticul neonatal. Vârsta maternă a avut corelații slabe, dar semnificative, cu scorurile Apgar, indicând un impact redus asupra evoluției neonatale.

Corelații în cazul sarcinilor multiple

În sarcinile multiple, vârsta gestațională a avut o corelație pozitivă puternică cu greutatea la naștere ($\tau = 0,731$, $p < 0,001$) și scorurile Apgar ($\tau = 0,623$ și $\tau = 0,588$, $p < 0,001$), confirmând impactul prematurității asupra sănătății neonatale. De asemenea, vârsta gestațională a fost corelată negativ cu durata ventilației ($\tau = -0,548$, $p < 0,001$) și durata spitalizării ($\tau = -0,701$, $p < 0,001$).

Scorurile Apgar la 1 și 5 minute au fost puternic corelate între ele ($\tau = 0,875$, $p < 0,001$) și au prezentat corelații negative cu durata ventilației și spitalizării, confirmând că nou-născuții cu scoruri mai bune la naștere au o evoluție mai favorabilă.

Discuții

Din această primă parte a studiului doctoral se poate concluziona prin observarea rezultatelor că sarcinile multiple obținute FIV pot asocia mai frecvent complicații în comparație cu sarcinile unice, date comparabile cu literatura de specialitate unde acestea sunt intens dezbătute. Din cauza practicii de a transfera mai mulți embrioni pentru a crește rata de succes a sarcinii.

Istoric, aceasta a dus la rate ridicate de sarcini gemelare și sarcini multiple. De exemplu, la mijlocul anilor 1990, peste 30% dintre ciclurile de FIV au rezultat în sarcini gemelare sau multifetale (32).

Progresele recente și schimbările în practica clinică au redus semnificativ aceste rate. Introducerea transferului unui singur embrion ca practică standard, împreună cu tehnici îmbunătățite de cultură embrionară, testarea genetică preimplantațională și metode mai bune de crioprezervare, au contribuit la această reducere.

Până în 2019, rata sarcinilor gemelare scăzuse la mai puțin de 7% dintre cicluri.(32)

Probabilitatea cumulativă de a avea sarcini multiple vii după FIV variază în funcție de numărul de cicluri și de vârsta maternă. După trei cicluri de FIV, rata cumulativă a nașterilor vii pentru gemeni era de 14,5%, iar pentru tripleți, de 0,7%. După șase cicluri, aceste rate au crescut la 19,8% pentru gemeni și 1,3% pentru tripleți.(33)

Societatea pentru Medicină Materno-Fetală recomandă gestionarea atentă a sarcinilor rezultate din FIV, inclusiv consilierea genetică, examinări ecografice obstetricale detaliate și luarea în considerare a reducerii sarcinilor multifetale, atunci când este necesar.(34)

Riscul de naștere prematură este semnificativ mai mare în cazul sarcinilor multiple comparativ cu cele unice în sarcinile obținute prin fertilizare in vitro (FIV). Numeroase studii au demonstrat acest risc crescut.

De exemplu, un studiu de cohortă realizat în Danemarca a constatat că gemenii concepuți prin FIV/IICS aveau un risc de 10 ori mai mare de naștere înainte de 37 de săptămâni și un risc de 7,4 ori mai mare de naștere înainte de 32 de săptămâni comparativ cu sarcinile unice.(35)

Un alt studiu care a comparat rezultatele sarcinilor gemelare obținute prin FIV cu două sarcini unice obținute prin FIV a arătat că ratele de naștere prematură au fost dramatic mai mari la gemeni, cu rapoarte ajustate de șanse (odds ratios) cuprinse între 4 și 16.(36) În plus, o meta-analiză a raportat că prevalența nașterilor premature în cazul sarcinilor multiple obținute prin FIV/IICS a fost de 51,5%, comparativ cu rate mai mici în sarcinile unice.(37)

6. Incidența diabetului gestațional și a hipertensiunii de sarcină în cadrul fertilizării in vitro

6.1. Introducere

Literatura de specialitate vine cu argumente care susțin ipoteza că sarcinile obținute prin FIV prezintă un risc crescut de a dezvolta diabet gestațional comparativ cu cele obținute spontan. De exemplu, un studiu realizat de Cai și colaboratorii săi a constatat că sarcinile obținute prin FIV aveau aproape dublu șanse de a dezvolta DZG (OR = 1,83, IC 95%: 1,03-3,26) după ajustarea pentru factorii de risc recunoscuți pentru DZG.[1] Acest risc era deosebit de pronunțat la femeile supraponderale sau obeze (IMC > 25 kg/m²). (38)

Există studii care au demonstrat că sarcinile obținute prin FIV prezintă un risc crescut de a dezvolta tulburări hipertensive ale sarcinii, inclusiv hipertensiune gestațională și preeclampsie, comparativ cu sarcinile concepute spontan.

6.2. Pacienți și metodă

În acest studiu de tip retrospectiv au fost incluse 779 paciente care au beneficiat de FIV și au dezvoltat pe parcursul sarcinii diabet gestațional și/sau hipertensiune arterială indusă de sarcină, în perioada ianuarie 2017-iunie 2024, procedură efectuată în SCOG Panait Sîrbu și Clinica Gynera, respectând confidențialitatea datelor și în urma acordului Comisiilor de Etică din fiecare unitate. Datele au fost colectate cu ajutorul Microsoft Excel și interpretate statistic cu ajutorul Jasp 0.19.2.0.

Pentru acuratețea rezultatelor am optat pentru împărțirea lotului de paciente în paciente cu sarcini unice și paciente cu sarcini multiple. Fiecare grupă la rândul ei a fost împărțită în 4 subgrupe astfel:

- sarcini unice cu material propriu versus sarcini unice cu material donat
- sarcini unice cu embrion proaspăt versus sarcini unice cu embrion congelat
- sarcini multiple cu material propriu versus sarcini multiple cu material donat
- sarcini multiple cu embrion proaspăt versus sarcini multiple cu embrion congelat

Nu au fost incluse în studiu pacientele la care nu s-au putut decela aceste date sau pacientele cunoscute anterior sarcini cu diabet zaharat tip 1 sau 2 și/sau hipertensiune arterială esențială.

6.3 Rezultate

Incidența diabetului gestațional (DZG) în sarcinile unice

• **Material genetic:** În grupul cu material donat, incidența DZG a fost de 27% (10/37), comparativ cu 13,5% (81/602) în grupul cu material propriu. Deși testul Chi-Pătrat a fost semnificativ ($p = 0,022$), odds ratio-ul calculat ($OR = 2,382$, IC 95%: 1,111-5,106) sugerează o asociere slabă și nesigură.

• **Tipul de embrion:** Rata DZG a fost de 9,2% pentru embrionii proaspeți și de 15,7% pentru embrionii congelați. Testul Chi-Pătrat ($p = 0,053$) și analiza Odds Ratio ($OR = 0,547$, IC 95%: 0,294-1,016) nu confirmă o legătură statistic semnificativă între tipul de embrion și incidența DZG.

Incidența diabetului gestațional (DZG) în sarcinile multiple

• **Material genetic:** Nu s-a identificat o diferență semnificativă între grupul cu material donat (7,4%) și cel cu material propriu (12,4%), testul Chi-Pătrat având un $p = 0,465$.

- **Tipul de embrion:** Incidența DZG a fost de 6,7% în grupul cu embrioni proaspeți și 12,7% în grupul cu embrioni congelați. Cu toate acestea, analiza statistică ($p = 0,355$) nu a evidențiat o diferență semnificativă.

Incidența hipertensiunii arteriale induse de sarcină (HTAIS) în sarcinile unice

- **Material genetic:** Grupul cu material donat a prezentat un risc semnificativ mai mare de HTAIS (37,8%) comparativ cu grupul cu material propriu (9,9%). Testul Chi-Pătrat ($p < 0,001$) și odds ratio-ul de 5,499 (IC 95%: 2,687-11,250) confirmă o asociere clară între utilizarea materialului donat și incidența HTAIS.

- **Tipul de embrion:** Nu s-a observat o diferență semnificativă între grupul cu embrioni proaspeți (11,3%) și cel cu embrioni congelați (11,6%), $p = 0,922$.

Incidența hipertensiunii arteriale induse de sarcină (HTAIS) în sarcinile multiple

- **Material genetic:** Pacientele cu material donat au avut o incidență semnificativ mai mare a HTAIS (25,9%) comparativ cu grupul cu material propriu (9,7%), $p = 0,024$.

- **Tipul de embrion:** Nu s-a identificat o diferență semnificativă între embrionii proaspeți și cei congelați în ceea ce privește riscul HTAIS ($p = 0,598$).

6.4. Discuții

Deși datele din literatură, precum și studiul preliminar al lucrării doctorale de față arată o creștere a incidenței DZG și HTAIS în cadrul sarcinilor obținute FIV, analiza statistică efectuată asupra lotului de mai sus aduce o nouă perspectivă asupra acestei patologii.(39)

Lipsa de certitudine în asocierea DZG cu utilizarea materialului donat sau cu tipul de embrion poate fi explicată prin vârsta medie a eșantionului de studiu, de aproximativ 35 ani. Studiile au arătat că vârsta maternă avansată, peste 35 de ani, reprezintă un factor semnificativ pentru apariția DZG în cadrul sarcinilor obținute FIV. De exemplu, Moaddab și colab. au constatat că femeile în vârstă de 40-44, 45-49 și ≥ 50 de ani aveau riscuri crescute de DZG, cu riscuri relative ajustate (aRR) de 1,23, 1,40 și, respectiv, 1,31, comparativ cu femeile sub 40 de ani.(40) În plus, Wang și co-autorii săi au raportat că o proporție mai mare de mame ≥ 40 de ani folosesc tehnologiile de reproducere asistată (ART), iar în rândul acestora se întâlnește o prevalență mai mare a diabetului gestațional.(41)

În plus, Coussa și colaboratorii au identificat vârsta înaintată ca un predictor de bază semnificativ al apariției DZG în sarcinile obținute prin FIV, aceste paciente prezentând niveluri mai ridicate de hemoglobină glicozilată (HbA1C) și rezistență la insulină.(42)

Riscul de apariție a diabetului zaharat gestațional în cadrul sarcinilor obținute FIV la pacientele cu IMC crescut este deja cunoscut (38), însă acest detaliu nu a putut fi obținut pentru studiul actual, acest aspect reprezentând și o limitare semnificativă a lucrării.

Pe de altă parte asocierea clară între HTAIS și sarcinile obținute FIV cu ajutorul materialului donat la vârste tinere reprezintă o realitate certificată și de literatura de specialitate. Keegan și colab. au constatat că rata cea mai înaltă de HTAIS se întâlnește la beneficiarele tinere de ovocite donate sub 35 de ani (42%), comparativ cu cele în vârstă de peste 40 de ani (26%).(43) În plus, Letur și colab. au demonstrat că riscul de HTAIS crește odată cu utilizarea ovocitelor donate, iar acest risc este influențat și de vârsta maternă. Studiul lor a arătat că HTAIS era mai frecventă în sarcinile cu ovocite donate (17,8%) comparativ cu sarcinile FIV autologe (5,3%), iar riscul creștea odată cu vârsta maternă (OR 1,08 pe an).(44)

Levron și colab. au susținut aceste constatări, arătând că femeile care au conceput utilizând ovocite donate aveau o rată semnificativ mai mare a bolilor hipertensive ale sarcinii, inclusiv HTAIS, comparativ cu cele care au folosit ovocite autologe. Chiar și după ajustarea pentru vârsta maternă, se consideră că acest risc crescut se datorează factorilor imunologici, fătul reprezentând un organism complet allogen pentru mamă prin care rezultă adaptarea imunologică defectuoasă.(45)

Un alt aspect care trebuie menționat este predominanța în lotul studiat al materialului donat de tip ovocit. Literatura subliniază faptul că utilizarea spermei donate nu pare să crească semnificativ riscul de tulburări hipertensive ale sarcinii. Kennedy și colab. nu au identificat un risc crescut de tulburări hipertensive în sarcinile obținute prin spermă donată comparativ cu cele concepute cu gameți autologi (raport de șanse ajustat [aOR] 0,94; IC 95% 0,73-1,21).(46)

6.5. Concluzii

Deși există cazuri de DZG în lotul studiat, nu se poate decela o legătură statistică fermă cu tipul materialului sau tipul de embrion folosit, acest fapt corelându-se cu vârsta medie a lotului studiat (vârsta medie de aproximativ 35 ani) sau cu dimensiunea subgrupelor (număr mic de pacienți). De asemenea, trebuie luată în considerare limitarea impusă de lipsa datelor despre IMC la pacientele incluse.

În ceea ce privește HTAIS, riscul de apariție se corelează clar cu sarcina obținută FIV cu material donat, atât în cazul sarcinilor unice, cât și multiple, rezultate corelate și cu datele

din literatură, unde studiile sunt efectuate pe loturi mult mai numeroase decât acest studiu doctoral.

Nu s-a putut stabili o legătură între tipul de embrion și incidența HTAIS.

7. Complicațiile neonatale asociate cu tipul de embrion transferat

7.1. Introducere

De la nașterea lui Louise Brown în 1978 și până în prezent, peste 10 milioane de copii s-au născut la nivel mondial cu ajutorul procedurii de fertilizare in vitro clasice sau injecției intracitoplasmatică de spermă.(47-49) Multă vreme procedura clasică de fertilizare in vitro consta în transferul proaspăt de embrioni imediat după stimularea ovariană.

În timp, odată cu perfecționarea tehnicilor ART, transferurile de embrioni proaspeți au început să fie înlocuite cu transferurile de embrioni congelați, tendință din ce în ce mai pregnantă în ultimii ani, reducând astfel sindromul de hiperstimulare ovariană, o consecință frecventă a medicației pentru fertilitate.(50)

7.2. Pacienți și metodă

În acest studiu de tip retrospectiv pe o perioadă de 7 ani (ianuarie 2017-iunie 2024) au fost incluși 988 nou-născuți obținuți FIV sau ICSI, dintre care 670 proveniți din sarcini unice și 318 din sarcini multiple.

Datele au fost obținute din bazele de date informatice ale următoarelor instituții sanitare: SCOG Panait Sîrbu-București, Sanador București și Euromaterna-Constanța, respectând confidențialitatea datelor și în urma acordului Comisiilor de Etică din fiecare unitate. Datele au fost colectate cu ajutorul Microsoft Excel și interpretate statistic cu ajutorul programului Jasp 0.19.2.0.

Studiul are ca obiectiv determinarea unei relații între riscul de naștere prematură, apariția de malformații congenitale, asfixie la naștere, greutate mică pentru vârsta de gestație, macrosomie sau necesitatea ventilației invazive/non-invazive, în funcție de tipul embrionului (proaspăt sau congelat). Lotul va fi împărțit în două grupe, cel al sarcinilor unice și cel al sarcinilor multiple.

De asemenea, se vor compara rezultatele neonatale în funcție de ciclul pe care s-a efectuat procedura ART, natural sau artificial, în funcție de tipul embrionului, proaspăt sau congelat.

7.3. Rezultate

Distribuția cazurilor în sarcinile unice

Analiza distribuției nou-născuților proveniți din sarcini unice în funcție de tipul de embrion (proaspăt vs. congelat) a evidențiat următoarele aspecte:

- **Vârsta gestațională:** Distribuția este similară pentru ambele grupuri, cu un ușor avantaj pentru embrionii congelați, care prezintă o tendință către nașteri la vârste gestaționale mai mari.

- **Greutatea la naștere:** Valorile sunt comparabile între grupuri, însă embrionii proaspeți prezintă o variabilitate mai mare, incluzând mai multe cazuri extreme.

- **Scorul Apgar la 1 și 5 minute:** Majoritatea nou-născuților obțin scoruri ridicate (8-10), fără diferențe semnificative între grupuri.

- **Ventilația mecanică:** Majoritatea nou-născuților nu necesită ventilație, dar există câteva cazuri izolate în grupul embrionilor congelați care au necesitat ventilație prelungită.

- **Durata spitalizării:** Majoritatea nou-născuților au un timp de spitalizare scurt, însă grupul embrionilor congelați include cazuri cu spitalizări prelungite (peste 50 de zile), deși intervalele de încredere sugerează o distribuție comparabilă între grupuri.

Distribuția cazurilor în sarcinile multiple

Nou-născuții din sarcini multiple au prezentat particularități în funcție de tipul de embrion utilizat:

- **Greutatea la naștere:** Majoritatea nou-născuților au avut o greutate între 2000 și 3000 g, cu o distribuție ușor mai extinsă pentru embrionii congelați.

- **Vârsta gestațională:** Sarcinile multiple sunt asociate cu o vârstă gestațională mai mică. Nou-născuții din embrioni congelați au avut o tendință spre nașteri la 36 de săptămâni, comparativ cu embrionii proaspeți.

- **Scorul Apgar:** Nou-născuții din embrioni congelați au obținut scoruri Apgar mai ridicate la 1 și 5 minute, sugerând o adaptare neonatală mai bună.

- **Ventilația mecanică:** Majoritatea nou-născuților nu au necesitat ventilație, însă câteva cazuri izolate din grupul embrionilor congelați au necesitat ventilație prelungită (>30 de zile).

- **Durata spitalizării:** Distribuția este similară între grupuri, fără diferențe semnificative în durata medie a spitalizării.

Rezultate privind complicațiile neonatale

Incidența nașterii premature în sarcinile unice

- Rata nașterilor premature a fost de **22%** în grupul cu embrioni proaspeți și **19%** în grupul cu embrioni congelați.

- Testul Chi-Pătrat nu a indicat diferențe semnificative statistic ($p = 0,341$), însă analiza Odds Ratio sugerează o probabilitate mai mare de naștere prematură la embrionii proaspeți ($OR = 1,647$, IC 95%: 0,985-2,754).

Incidența malformațiilor congenitale în sarcinile unice

- Malformațiile au fost mai frecvente în grupul cu embrioni proaspeți (16%) decât în cel cu embrioni congelați (10%).

- Testul Chi-Pătrat a indicat o semnificație marginală ($p = 0,055$), iar Odds Ratio (1,645) sugerează un risc crescut, însă fără o confirmare clară a asocierii.

Incidența asfixiei la naștere în sarcinile unice

- Rata asfixiei la naștere a fost de **10%** pentru embrionii proaspeți și **8,4%** pentru cei congelați.

- Nu s-au observat diferențe semnificative statistic între grupuri ($p = 0,522$).

Restricția de creștere fetală (SGA) în sarcinile unice

- Rata SGA a fost de **13%** pentru embrionii proaspeți și **11,5%** pentru cei congelați.

- Testul Chi-Pătrat nu a indicat o asociere semnificativă ($p = 0,573$).

Incidența macrosomiei (LGA) în sarcinile unice

- Macrosomia a fost mai frecventă la embrionii congelați (**6,2%**) comparativ cu cei proaspeți (**1,8%**).

- Deși testul Chi-Pătrat a sugerat o diferență ($p = 0,030$), analiza Odds Ratio și testul exact al lui Fisher nu au confirmat o asociere clară.

Ventilația mecanică în sarcinile unice

- Ventilația mecanică a fost necesară pentru **6 nou-născuți** din grupul embrionilor proaspeți și **27 nou-născuți** din grupul embrionilor congelați.

- Nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic între grupuri ($p = 0,442$).

Rezultate privind complicațiile neonatale în sarcinile multiple

Incidența nașterii premature în sarcinile multiple

- Rata nașterilor premature a fost **70%** pentru embrionii proaspeți și **72%** pentru cei congelați.

- Nu s-au identificat diferențe semnificative statistic între grupuri ($p = 0,764$).

Incidența malformațiilor congenitale în sarcinile multiple

- Malformațiile congenitale au fost semnificativ mai frecvente la embrionii proaspeți (28%) comparativ cu cei congelați (14%).

- Testul Chi-Pătrat ($p = 0,004$) și analiza Odds Ratio ($OR = 2,398$) confirmă un risc mai mare pentru embrionii proaspeți.

Incidența asfixiei la naștere în sarcinile multiple

- Rata asfixiei la naștere a fost de 42% pentru embrionii proaspeți și 37% pentru cei congelați.

- Nu s-au observat diferențe semnificative statistic între grupuri ($p = 0,427$).

Restricția de creștere fetală (SGA) în sarcinile multiple

- Rata SGA a fost de 67% în grupul embrionilor proaspeți și 60% în grupul embrionilor congelați.

- Nu s-a identificat o diferență semnificativă statistic ($p = 0,267$).

Incidența macrosomiei (LGA) în sarcinile multiple

- Niciun caz de macrosomie nu a fost raportat în grupul embrionilor proaspeți, în timp ce 1,7% dintre nou-născuții din embrioni congelați au avut macrosomie.

- Nu s-a evidențiat o asociere semnificativă statistic între tipul de embrion și macrosomie ($p = 0,235$).

Ventilația mecanică în sarcinile multiple

- Ventilația mecanică a fost necesară la 25 nou-născuți din embrioni proaspeți și 52 nou-născuți din embrioni congelați.

- Nu s-a identificat o diferență semnificativă statistic între grupuri ($p = 0,124$).

7.4. Discuții

În ceea ce privește riscul de naștere prematură în cadrul grupului de sarcini unice, analiza indică o rată ușor mai mare de nașteri premature în cazul embrionilor proaspeți (22%) față de cei criogenați (19%).

Deși testul Chi-pătrat nu a evidențiat o diferență semnificativă statistic ($p=0.341$), analiza Odds Ratio arată un risc cu 64.7% mai mare asociat cu utilizarea embrionilor proaspeți ($OR=1.647$; $IC95\% 0.985-2.754$).

Semnificația marginală identificată prin testul exact Fisher ($p=0.041$) sugerează necesitatea unor investigații suplimentare.

Aceste rezultate ar putea fi un indicator al asocierii slabe între transferul embrionilor proaspeți și riscul crescut de prematuritate, dar concluziile trebuie formulate cu precauție, în

contextul unui număr redus de pacienți. Cu toate acestea multiple studii ample au concluzionat similar:

➤ **Westvik-Johari și colaboratorii** au constatat că sugarii concepuți prin transfer de embrioni proaspeți au avut șanse mai mari de naștere prematură (OR 1,27, IC 95% 1,17-1,37) comparativ cu frații concepuți natural, în timp ce șansele au fost mai scăzute pentru transferul de embrioni congelați (OR 1,18, IC 95% 1,0-1,41).(51)

➤ **Maheshwari și colaboratorii** au raportat că sarcinile unice rezultate din transferul de embrioni proaspeți au avut un risc relativ mai mare de naștere prematură (RR 0,90, IC 95% 0,84-0,97) comparativ cu cele din transferul de embrioni congelați .(52)

➤ **Pelkonen și colaboratorii** au observat că riscul de naștere prematură a fost mai scăzut în grupul TEC comparativ cu grupul ET (OR ajustat 0,83, IC 95% 0,71-0,97).(53)

➤ **Raja și colaboratorii** au remarcat că transferul de embrioni congelați a fost asociat cu un risc mai scăzut de naștere prematură (RR ajustat 0,93, IC 95% 0,88-0,97) comparativ cu transferul de embrioni proaspeți .(54)

7.5 Concluzii

➤ Concluzie pentru sarcini unice

Rezultatele indică diferențe semnificative marginale pentru nașterea prematură și malformațiile congenitale în cazul embrionilor proaspeți, dar dovezile nu sunt suficient de robuste pentru a stabili relații cauzale definitive. Sunt necesare mai multe studii pentru a explora mecanismele biologice implicate.

➤ Concluzie pentru sarcini multiple

Rata mai mare de malformații congenitale asociată cu embrionii proaspeți susține utilizarea protocoalelor de embriotransfer cu embrion congelat pentru a reduce riscurile. Cu toate acestea, alte variabile clinice, cum ar fi prematuritatea sau greutatea la naștere, nu sunt influențate semnificativ de tipul de embrion utilizat.

8. Complicații neonatale asociate cu tipul materialului genetic utilizat

8.1 Introducere

Prima sarcină obținută folosind ovocite donate a fost raportată în 1983, marcând un reper semnificativ în tehnologia de reproducere asistată (ART)(55,56). Această inovație a permis femeilor care nu puteau concepe cu propriile ovocite, din cauza unor afecțiuni precum insuficiența ovariană prematură, vârsta reproductivă avansată sau tulburările genetice, să obțină sarcini.

Donarea de ovocite implică prelevarea ovocitelor de la o donatoare, care sunt ulterior fertilizate in vitro cu spermă. Embrionii rezultați sunt transferați în uterul primitoarei, care a fost pregătit cu tratamente hormonale pentru a asigura receptivitatea endometrială.(57) Acest proces a fost îmbunătățit de-a lungul anilor prin progrese în protocoalele de stimulare ovariană, crioprezervarea ovocitelor și testarea genetică preimplantare.(56)

Utilizarea ovocitelor donate a crescut semnificativ, cu peste 50.000 de nașteri doar în Statele Unite până în 2018, reprezentând peste 10% din totalul ciclurilor FIV efectuate anual.(55) Această practică a oferit, de asemenea, perspective valoroase asupra biologiei reproductive, inclusiv separarea efectelor ovocitelor de cele ale mediului uterin asupra rezultatelor sarcinii.(55,57)

Fertilizarea in vitro (FIV) utilizând spermă donată a început la mijlocul anilor 1980. Prima sarcină FIV obținută folosind spermă donată a fost raportată în 1986. În următorii cinci ani, au fost efectuate 303 cicluri de tratament pentru 185 de cupluri, 33% dintre acestea obținând o sarcină reușită, incluzând transferuri ulterioare de embrioni crioprezervați.(58)

8.2 Pacienți și metodă

În acest studiu de tip retrospectiv pe o perioadă de 7 ani (ianuarie 2017-iunie 2024) au fost incluși 988 nou-născuți obținuți FIV sau ICSI, dintre care 670 proveniți din sarcini unice și 318 din sarcini multiple. Datele au fost obținute din bazele de date informatice ale următoarelor instituții sanitare: SCOG Panait Sîrbu-București, Sanador București și Euromaterna-Constanța, respectând confidențialitatea datelor și în urma acordului Comisiilor de Etică din fiecare unitate. Datele au fost colectate cu ajutorul Microsoft Excel și interpretate statistic cu ajutorul programului Jasp 0.19.2.0.

Studiul are ca obiectiv determinarea unei relații între riscul de naștere prematură, apariția de malformații congenitale, asfixie la naștere, greutate mică pentru vârsta de gestație, macrosomie sau necesitatea ventilației invazive/non-invazive, în funcție de tipul materialului genetic (propriu sau donat). Lotul va fi împărțit în două grupe, cel al sarcinilor unice și cel al sarcinilor multiple.

8.3 Rezultate

Distribuția cazurilor de nou-născuți în funcție de complicațiile neonatale și tipul de material genetic utilizat

Sarcini unice

- **Vârsta de gestație:** Nou-născuții din embrioni proprii au un vârf clar între 38-40 săptămâni, în timp ce cei din embrioni donați prezintă o distribuție mai dispersată.

- **Greutatea la naștere:** Nou-născuții din embrioni proprii au greutate concentrată între 2500-3500 g, iar cei din embrioni donați au o variabilitate mai mare.

- **Scorul Apgar:** Scorurile la 1 și 5 minute sunt ridicate în ambele grupuri, dar nou-născuții din embrioni proprii au scoruri mai concentrate între 9-10.

- **Ventilația mecanică:** Majoritatea nou-născuților nu necesită ventilație, dar în cazul embrionilor donați, durata medie este mai mare.

- **Durata spitalizării:** Nou-născuții din embrioni proprii prezintă o variație mai mare în durata spitalizării, cu cazuri prelungite comparativ cu cei din embrioni donați.

Sarcini multiple

- **Greutatea la naștere:** Nou-născuții din embrioni proprii au o greutate mai mare (2000-3500 g), iar cei din embrioni donați sunt mai frecvent în intervalul 1500-2500 g.

- **Vârsta de gestație:** Embrionii proprii tind să nască în jur de 36-38 săptămâni, iar cei din embrioni donați între 32-35 săptămâni.

- **Scorul Apgar:** Nou-născuții din embrioni proprii au scoruri Apgar mai ridicate comparativ cu cei din embrioni donați.

- **Ventilația mecanică:** Cazurile de ventilație prelungită sunt mai frecvente la nou-născuții din embrioni donați.

- **Durata spitalizării:** Nou-născuții din embrioni donați necesită, în medie, mai multe zile de spitalizare comparativ cu cei din embrioni proprii.

Rezultate privind complicațiile neonatale

Incidența nașterii premature în sarcinile unice

- Rata nașterilor premature este de **32%** pentru embrionii donați și **18%** pentru cei proprii.

- Testul Chi-Pătrat sugerează o semnificație statistică marginală ($p = 0,039$), iar Odds Ratio indică un risc de **2,095 ori mai mare** pentru nașterile premature în grupul cu material donat.

Incidența malformațiilor congenitale în sarcinile unice

- Malformațiile congenitale sunt mai frecvente în grupul cu material donat (**16%**) față de cel propriu (**11%**), dar fără o semnificație statistică clară ($p = 0,235$).

Incidența asfixiei la naștere în sarcinile unice

- Rata asfixiei la naștere este de **16%** în grupul cu material donat și **8,4%** în grupul cu material propriu.

- Nu s-a identificat o diferență semnificativă statistic ($p = 0,102$).

Restricția de creștere fetală (SGA) în sarcinile unice

- Rata SGA este mai mare în grupul cu material donat (**21%**) față de cel propriu (**11,4%**), dar fără semnificație statistică clară ($p = 0,062$).

Incidența macrosomiei (LGA) în sarcinile unice

- Macrosomia a fost mai frecventă în grupul cu material propriu (**5,3%**) comparativ cu cel donat (**2,7%**), dar fără diferență semnificativă statistic ($p = 0,478$).

Ventilația mecanică în sarcinile unice

- Ventilația mecanică a fost necesară la **16,2%** dintre nou-născuții din embrioni donați și **4,2%** dintre cei din embrioni proprii.

- S-a constatat o asociere statistică semnificativă între materialul donat și utilizarea ventilației mecanice ($p = 0,001$).

Rezultate privind complicațiile neonatale în sarcinile multiple

Incidența nașterii premature în sarcinile multiple

- Nașterea prematură este semnificativ mai frecventă în grupul cu material donat (**91%**) comparativ cu cel propriu (**68%**).

- Testul Chi-Pătrat ($p < 0,001$) și Odds Ratio (4,693) confirmă un risc **de peste 4 ori mai mare** de naștere prematură pentru materialul donat.

Incidența malformațiilor congenitale în sarcinile multiple

- Malformațiile sunt mai frecvente în grupul cu material donat (**27,3%**) comparativ cu cel propriu (**15,6%**).

- Diferența este semnificativă statistic ($p = 0,039$), Odds Ratio indicând un risc de **2,03 ori mai mare** pentru materialul donat.

Incidența asfixiei la naștere în sarcinile multiple

- Rata asfixiei este de **63,6%** pentru nou-născuții din material donat și **33,8%** pentru cei din material propriu.

- Diferența este semnificativă statistic ($p < 0,001$), Odds Ratio fiind de **3,421**.

Restricția de creștere fetală (SGA) în sarcinile multiple

- SGA este mai frecventă la nou-născuții din material donat (**85,5%**) comparativ cu cei din material propriu (**57%**).

- Diferența este semnificativă statistic ($p < 0,001$), Odds Ratio fiind de **4,426**.

Incidența macrosomiei (LGA) în sarcinile multiple

- Nu au fost raportate cazuri de macrosomie în grupul cu material donat, comparativ cu **1,5%** în grupul cu material propriu.

- Nu s-a identificat o diferență semnificativă statistic ($p = 0,357$).

Ventilația mecanică în sarcinile multiple

- Ventilația mecanică a fost necesară la **23,6%** dintre nou-născuții din material donat și **24,3%** dintre cei din material propriu.

- Nu s-a evidențiat o diferență statistică între grupuri ($p = 0,912$).

Durata spitalizării

- Nou-născuții din material donat au necesitat în medie **21,4 zile** de spitalizare, comparativ cu **17,1 zile** pentru cei din material propriu.

- Diferența este semnificativă statistic ($p < 0,001$), ceea ce indică un risc mai mare de complicații la nou-născuții din material donat.

8.4 Discuții

Din analiza lotului de sarcini unice care au utilizat material donat rezultă asocierea unui risc semnificativ crescut pentru naștere prematură ($OR = 2.095$, $p = 0.039$). De asemenea, această categorie de nou-născuți a necesitat ventilație mecanică mai frecvent față de lotul cu sarcini unice obținut din material propriu ($OR=4.344$, $p=0.001$). Analiza Mann-Whitney U a evidențiat că nou-născuții din grupul donator au avut un număr mediu semnificativ mai mare de zile de ventilație și spitalizare, ceea ce poate evidenția necesitatea unei monitorizări mult mai atente la această categorie de pacienți.

În analiza sarcinilor multiple, utilizarea materialului donat s-a asociat cu o probabilitate semnificativ mai mare de naștere prematură ($OR=4.67$, $p<0.001$). Cu toate acestea spre deosebire de sarcinile unice, nu s-a evidențiat o diferență semnificativă statistic legată de necesitatea de ventilație mecanică. Acest fapt poate fi explicat prin maturarea pulmonară diferită în sarcini multiple versus sarcini unice, datorate stresului fetal.

8.5 Concluzii

Utilizarea materialului donat crește de aproximativ două ori probabilitatea nașterii premature, comparativ cu materialul propriu în cadrul sarcinilor unice, și de patru ori rata de necesitate a ventilației mecanice.

În consecință această categorie de pacienți necesită și un număr mai mare de zile de ventilație, precum și de spitalizare.

În cadrul sarcinilor unice nu există diferențe între cele două grupuri în ceea ce privește incidența malformațiilor congenitale sau a restricției de creștere.

În cadrul sarcinilor multiple riscul de naștere prematură este de aproximativ 5 ori mai mare în grupul care a folosit material donat față de cel care a folosit material propriu.

Deasemenea s-a evidențiat că riscul de apariție al asfixiei la naștere este de aproximativ 3 ori mai mare în grupul donat. Incidența greutății mici la naștere a fost de 4 ori mai mare în grupul nou-născuților obținuți cu material genetic donat.

Spre deosebire de sarcinile unice, în cadrul sarcinilor multiple riscul de apariție al malformațiilor congenitale este de aproximativ 2 ori mai mare în grupul cu material donat.

9. Follow-up-ul neurologic al nou-născuților prematuri obținuți FIV

În ceea ce privește fertilizarea in vitro, au fost evaluați 86 de sugari. În cadrul evaluării de la vârsta de 3 luni s-a notat prezența unei tulburări de dezvoltare motorie cu un grad de spasticitate distală în cazul a 9 din cei 86 de pacienți, cu evoluție favorabilă în urma programului de kinetoterapie.

De-a lungul programului de follow-up, în cazul a 8 pacienți s-a notat o tulburare de dezvoltare motorie globală, iar în unele situații s-au asociat și spasme epileptice (Sindrom West), etiologia fiind în principal o cauză genetică sau una structurală, restul de 78 de copii fiind cu dezvoltare normală pe etape de vârstă până în prezent.

În acest moment, consider că nu se poate stabili o corelație certă între posibile întârzieri de neurodezvoltare și concepția prin FIV, întrucât lotul pacienților evaluați este prea mic.

10. Concluzii finale și contribuții personale

10.1 Concluzii finale

În urma acestui studiu doctoral se pot sintetiza următoarele concluzii finale:

- Hipertensiunea arterială indusă de sarcină este o complicație asociată fertilizării in vitro cu material genetic donat atât în cadrul sarcinilor unice cât și în cadrul sarcinilor multiple.

- Nu s-a putut determina o legătură statistică între riscul de dezvoltare al diabetului gestațional și tipul de embrion sau material genetic folosit în cadrul FIV.

- Nașterea prematură se asociază cu utilizarea transferului de embrion proaspăt în cadrul sarcinilor unice și cu utilizarea materialului genetic donat, atât în cadrul sarcinilor unice cât și multiple.

- Nevoia de suport respirator invaziv sau non-invaziv este asociată statistic cu folosirea materialului genetic donat în cadrul sarcinilor unice.

- Asfixia la naștere este de 3 ori mai frecventă în grupul nou-născuților proveniți din material genetic donat comparativ cu cel propriu în cadrul sarcinilor multiple.

- Restricția de creștere intrauterină este o complicație mai frecvent asociată cu utilizarea materialului donat în cadrul sarcinilor multiple.

- În ceea ce privește malformațiile congenitale, riscul de apariție este semnificativ statistic mai crescut în cadrul sarcinilor multiple, atât în utilizarea transferului de embrion proaspăt cât și a materialului donat. În cadrul sarcinilor unice există doar o asociere marginală cu folosirea transferului de embrion proaspăt.

10.2 Contribuții personale

- - Inițial am efectuat un review de literatură care s-a axat pe compararea transferului de embrion proaspăt versus embrion congelat cu metaanaliză asociată (care s-a concretizat într-un articol). Ulterior am extins review-ul pentru a atinge toate aspectele legate de fertilizarea in vitro, idei ce au fost expuse în partea generală a lucrării.

- - Am stabilit și creat modelul studiilor.

- - Am colectat datele pacientelor și a nou-născuților din dosarele electronice, pe care ulterior le-am introdus în Microsoft Excel și am alcătuit baza de date cu pacientele care au efectuat fertilizare in vitro și nou-născuții rezultați.

- - Am efectuat studiul statistic cu ajutorul programului Jasp 0.19.2.0 și am interpretat rezultatele obținute.

- - Am determinat incidența HTAIS și DZG (rezultatele preliminare s-au concretizat într-un articol).

- - Am determinat riscul de evenimente adverse neonatale precum naștere prematură, malformații congenitale sau necesitatea suportului ventilator în funcție de tipul de embrion și al materialului genetic (rezultate concretizate în două articole).

- - Am comparat și raportat datele obținute cu cele deja existente în literatură.

- - Am efectuat follow-up din punct de vedere neurologic al foștilor prematuri și am formulat concluziile referitoare la cei obținuți FIV versus cei obținuți natural.

- - Am formulat concluziile finale ale cercetării doctorale în concordanță cu obiectivele stabilite, oferind astfel un punct de referință valoros pentru practica actuală.

Bibliografie selectivă

1. Sullivan-Pyke CS, Senapati S, Mainigi MA, Barnhart KT. In Vitro fertilization and adverse obstetric and perinatal outcomes. *Semin Perinatol*. 2017 Oct;41(6):345–53.
2. 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.
3. Okby R, Harlev A, Sacks KN, Sergienko R, Sheiner E. Preeclampsia acts differently in in vitro fertilization versus spontaneous twins. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Mar;297(3):653–8.
4. Jwa SC, Nakashima A, Kuwahara A, Saito K, Irahara M, Sakumoto T, et al. Neonatal outcomes following different ovarian stimulation protocols in fresh single embryo transfer. *Sci Rep*. 2019 Feb 28;9(1):3076.
5. Notiuni de Reproducere Umana Asistata - Andreea Carp Velicu [Internet]. [cited 2024 Dec 29]. Available from: <https://www.libriadielfin.ro/carte/notiuni-de-reproducere-umana-asistata-andreea-carp-veliscu-bogdan-marinescu--i60802?srsId=AfmBOooRZVhRRBSRbAS-Z38BB-K1UG6YGxamDPSrjqayVdBTfPbtmGsd>
6. Chung EH, Harris BS, Muasher SJ, Kuller JA. The Risk of Congenital Anomalies by Fertility Treatment Modality. *Obstet Gynecol Surv*. 2021 Jan;76(1):37–47.
7. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*. 2021 Jul 6;326(1):65–76.
8. Infertility [Internet]. [cited 2024 Dec 3]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
9. Graham ME, Jelin A, Hoon AH, Wilms Floet AM, Levey E, Graham EM. Assisted reproductive technology: Short- and long-term outcomes. *Dev Med Child Neurol*. 2023 Jan;65(1):38–49.
10. Kawwass JF, Badell ML. Maternal and Fetal Risk Associated With Assisted Reproductive Technology. *Obstet Gynecol*. 2018 Sep;132(3):763–72.
11. De Sutter P, Van der Elst J, Coetsier T, Dhont M. Single embryo transfer and multiple pregnancy rate reduction in IVF/ICSI: a 5-year appraisal. *Reprod Biomed Online*. 2003 Jun;6(4):464–9.
12. Black M, Bhattacharya S. Epidemiology of multiple pregnancy and the effect of assisted conception. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010 Dec;15(6):306–12.

13. Cavoretto P, Candiani M, Giorgione V, Inversetti A, Abu-Saba MM, Tiberio F, et al. Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment: meta-analysis of cohort studies. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Jan;51(1):43–53.
14. Morken NH. Preterm delivery in IVF versus ICSI singleton pregnancies: a national population-based cohort. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 Jan;154(1):62–6.
15. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Murphy KE, Beyene J, Ohlsson A, et al. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009 Oct;146(2):138–48.
16. Jančar N, Mihevc Ponikvar B, Tomšič S, Vrtačnik Bokal E, Korošec S. Is IVF/ICSI [corrected] an Independent Risk Factor for Spontaneous Preterm Birth in Singletons? A Population-Based Cohort Study. *BioMed Res Int*. 2018;2018:7124362.
17. Kondapalli LA, Perales-Puchalt A. Low birth weight: is it related to assisted reproductive technology or underlying infertility? *Fertil Steril*. 2013 Feb;99(2):303–10.
18. Dammann O, Hartnett ME, Stahl A. Retinopathy of prematurity. *Dev Med Child Neurol*. 2023 May;65(5):625–31.
19. de las Rivas Ramírez N, Luque Aranda G, Rius Díaz F, Pérez Frías FJ, Sánchez Tamayo T. Risk factors associated with Retinopathy of Prematurity development and progression. *Sci Rep*. 2022 Dec 20;12(1):21977.
20. Bahmani T, Karimi A, Rezaei N, Daliri S. Retinopathy prematurity: a systematic review and meta-analysis study based on neonatal and maternal risk factors. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2022 Dec;35(25):8032–50.
21. 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):1047–51.
22. Wang ET, Sundheimer LW, Spades C, Quant C, Simmons CF, Pisarska MD. Fertility Treatment Is Associated with Stay in the Neonatal Intensive Care Unit and Respiratory Support in Late Preterm Infants. *J Pediatr*. 2017 Aug;187:309–12.
23. Congenital disorders [Internet]. [cited 2024 Dec 3]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects>

24. Veeramani M, Balachandren N, Hong YH, Lee J, Corno AF, Mavrellos D, et al. Assisted reproduction and congenital malformations: A systematic review and meta-analysis. *Congenit Anom*. 2024;64(3):107–15.
25. Berntsen S, Larsen EC, la Cour Freiesleben N, Pinborg A. Pregnancy outcomes following oocyte donation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021 Jan;70:81–91.
26. Storgaard M, Loft A, Bergh C, Wennerholm UB, Söderström-Anttila V, Romundstad LB, et al. Obstetric and neonatal complications in pregnancies conceived after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2017 Mar;124(4):561–72.
27. Moreno-Sepulveda J, Checa MA. Risk of adverse perinatal outcomes after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2019 Oct;36(10):2017–37.
28. Kamath MS, Sunkara SK. Perinatal outcomes after oocyte donation and in-vitro fertilization. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2017 Jun;29(3):126–30.
29. Venetis CA. Pro: Fresh versus frozen embryo transfer. Is frozen embryo transfer the future? *Hum Reprod*. 2022 Jul 1;37(7):1379–87.
30. Nagy ZP, Shapiro D, Chang CC. Vitricification of the human embryo: a more efficient and safer in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril*. 2020 Feb;113(2):241–7.
31. Shavit T, Oron G, Weon-Young S, Holzer H, Tulandi T. Vitricified-warmed single-embryo transfers may be associated with increased maternal complications compared with fresh single-embryo transfers. *Reprod Biomed Online*. 2017 Jul;35(1):94–102.
32. Katler QS, Kawwass JF, Hurst BS, Sparks AE, McCulloh DH, Wantman E, et al. Vanquishing multiple pregnancy in in vitro fertilization in the United States-a 25-year endeavor. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Aug;227(2):129–35.
33. Malizia BA, Dodge LE, Penzias AS, Hacker MR. The cumulative probability of liveborn multiples after in vitro fertilization: a cohort study of more than 10,000 women. *Fertil Steril*. 2013 Feb;99(2):393–9.
34. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, Ghidini A, Gandhi M, McCoy J, Kuller JA, Publications Committee. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #60: Management of pregnancies resulting from in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Mar;226(3):B2–12.
35. Pinborg A, Loft A, Nyboe Andersen A. Neonatal outcome in a Danish national cohort of 8602 children born after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection: the role of twin pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004 Nov;83(11):1071–8.

36. Sazonova A, Källen K, Thurin-Kjellberg A, Wennerholm UB, Bergh C. Neonatal and maternal outcomes comparing women undergoing two in vitro fertilization (IVF) singleton pregnancies and women undergoing one IVF twin pregnancy. *Fertil Steril*. 2013 Mar 1;99(3):731–7.
37. Qin JB, Sheng XQ, Wang H, Chen GC, Yang J, Yu H, et al. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes associated with in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection among multiple births: a systematic review and meta-analysis based on cohort studies. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Mar;295(3):577–97.
38. Cai S, Natarajan P, Chan JKY, Wong PC, Tan KH, Godfrey KM, et al. Maternal hyperglycemia in singleton pregnancies conceived by IVF may be modified by first-trimester BMI. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2017 Sep 1;32(9):1941–7.
39. Tocariu R, Stan D, Mitroi RF, Căldăraru DE, Dinulescu A, Dobre CE, et al. Incidence of complications among in vitro fertilization pregnancies. *J Med Life*. 2023 Mar;16(3):399–405.
40. Moaddab A, Chervenak FA, Mccullough LB, Sangi-Haghpeykar H, Shamshirsaz AA, Schutt A, et al. Effect of advanced maternal age on maternal and neonatal outcomes in assisted reproductive technology pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Sep;216:178–83.
41. Wang YA, Nikravan R, Smith HC, Sullivan EA. Higher prevalence of gestational diabetes mellitus following assisted reproduction technology treatment. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2013 Sep;28(9):2554–61.
42. Coussa A, Hasan HA, Barber TM. Early Predictors of Gestational Diabetes Mellitus in IVF-Conceived Pregnancies. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2021 Jun;27(6):579–85.
43. Keegan DA, Krey LC, Chang HC, Noyes N. Increased risk of pregnancy-induced hypertension in young recipients of donated oocytes. *Fertil Steril*. 2007 Apr;87(4):776–81.
44. Letur H, Peigné M, Ohl J, Cédric-Durnerin I, Mathieu-D'Argent E, Scheffler F, et al. Hypertensive pathologies and egg donation pregnancies: Results of a large comparative cohort study. *Fertil Steril*. 2016 Aug;106(2):284–90.
45. Levron Y, Dviri M, Segol I, Yerushalmi GM, Hourvitz A, Orvieto R, et al. The “immunologic theory” of preeclampsia revisited: a lesson from donor oocyte gestations. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Oct;211(4):383.e1-5.

46. Kennedy AL, Stern CJ, Tong S, Hastie R, Agresta F, Walker SP, et al. The incidence of hypertensive disorders of pregnancy following sperm donation in IVF: an Australian state-wide retrospective cohort study. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2019 Dec 1;34(12):2541–8.
47. Fishel S. First in vitro fertilization baby-this is how it happened. *Fertil Steril*. 2018 Jul 1;110(1):5–11.
48. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet Lond Engl*. 1978 Aug 12;2(8085):366.
49. Factsheets and infographics [Internet]. [cited 2025 Jan 10]. Available from: <https://www.eshre.eu/Europe/Factsheets-and-infographics>
50. Zaat T, Zagers M, Mol F, Goddijn M, van Wely M, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Feb 4;2(2):CD011184.
51. Westvik-Johari K, Romundstad LB, Lawlor DA, Bergh C, Gissler M, Henningsen AKA, et al. Separating parental and treatment contributions to perinatal health after fresh and frozen embryo transfer in assisted reproduction: A cohort study with within-sibship analysis. *PLoS Med*. 2021 Jun;18(6):e1003683.
52. Maheshwari A, Pandey S, Amalraj Raja E, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? *Hum Reprod Update*. 2018 Jan 1;24(1):35–58.
53. Pelkonen S, Koivunen R, Gissler M, Nuojua-Huttunen S, Suikkari AM, Hydén-Granskog C, et al. Perinatal outcome of children born after frozen and fresh embryo transfer: the Finnish cohort study 1995-2006. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2010 Apr;25(4):914–23.
54. Raja EA, Bhattacharya S, Maheshwari A, McLernon DJ. Comparison of perinatal outcomes after frozen or fresh embryo transfer: separate analyses of singleton, twin, and sibling live births from a linked national in vitro fertilization registry. *Fertil Steril*. 2022 Aug;118(2):323–34.
55. Lindheim SR, Klock SC. Oocyte donation: lessons from the past, directions for the future. *Fertil Steril*. 2018 Nov;110(6):979–80.
56. Christianson MS, Bellver J. Innovations in assisted reproductive technologies: impact on contemporary donor egg practice and future advances. *Fertil Steril*. 2018 Nov;110(6):994–1002.

57. Melnick AP, Rosenwaks Z. Oocyte donation: insights gleaned and future challenges. *Fertil Steril*. 2018 Nov;110(6):988–93.

58. Clarke GN, Bourne H, Hill P, Johnston WI, Speirs A, McBain JC, et al. Artificial insemination and in-vitro fertilization using donor spermatozoa: a report on 15 years of experience. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1997 Apr;12(4):722–6.