

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL XIV – MICROBIOLOGIE

NICOLESCU ROXANA



TEZĂ DE DOCTORAT

STUDIU POPULAȚIONAL PRIVIND TEHNICILE DE
REPRODUCERE UMANĂ ASISTATĂ ÎN ROMÂNIA

Conducător Științific
PROF. UNIV. DR. VLAICU BRIGITHA

Timișoara
2022

CUPRINS

Lista lucrărilor publicate	VI
Lista abrevierilor.....	VII
Indexul figurilor.....	VIII
Indexul tabelelor.....	X
Mulțumiri	XI
INTRODUCERE.....	XIII

PARTEA GENERALĂ – STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

1. INFERTILITATEA.....	1
1.1. Cauzele infertilității	3
1.2. Infertilitatea feminină	4
1.2.1. Disfuncția ovulatorie	4
1.2.2. Patologia tubară și uterină	5
1.2.3. Alte cauze.....	6
1.3. Infertilitatea masculină.....	7
2. TEHNICI MEDICALE DE REPRODUCERE UMANĂ ASISTATĂ	10
2.1. Clasificare	11
2.2. Inseminarea artificială.....	12
2.2.1. Considerente generale	12
2.2.2. Complicații.....	13
2.3. Fertilizarea in vitro	13
2.3.1. Indicații ale fertilizării in vitro	13
2.3.2. Complicații.....	15
2.4. Injectarea intracitoplasmatică de spermatozoizi.....	16
2.4.1. Indicații ale tehnicii ICSI.....	16
2.4.2. Complicații.....	18
3. PROVOCĂRI ASOCIATE ACCESULUI CUPLURILOR LA TEHNICILE DE REPRODUCERE UMANĂ ASISTATĂ.....	19
3.1. Aspecte socio-economice.....	19
3.2. Aspecte legislative.....	20
3.3. Aspecte psihologice	22
4. ASPECTE SPECIFICE ALE REPRODUCERII UMANE ASISTATE ÎN DIFERITE ȚĂRI EUROPENE	25
4.1. România.....	25
4.2. Republica Cehă.....	27
4.3. Franța.....	28

4.4. Italia	30
4.5. Polonia	31
4.6. Spania	33
 PARTEA SPECIALĂ	
Studiu 1: IMPACTUL FACTORILOR INDIVIDUALI ȘI DE MEDIU DE VIAȚĂ ASUPRA INFERTILITĂȚII FEMININE ȘI MASCULINE.....	36
1.1. Premise.....	36
1.2. Infertilitate feminină	39
1.2.1. Material și metodă	39
1.2.2. Rezultate	45
1.3. Infertilitate masculină.....	71
1.3.1. Material și metodă	71
1.3.2. Rezultate	73
1.4. Discuții	78
1.5. Concluzii	87
Studiu 2: MANAGEMENTUL CHIRURGICAL LAPAROSCOPIC AL ENDOMETRIOZEI PROFUND INFILTRATIVE ÎNTR-UN CENTRU MULTIDISCIPLINAR.....	90
2.1. Premise.....	90
2.2. Materiale și metode	92
2.3. Rezultate	97
2.4. Discuții	101
2.5. Concluzii.....	111
CONCLUZII FINALE	113
BIBLIOGRAFIE	120
ANEXE	I

INTRODUCERE

Declinul ratei totale a fertilității început în a doua jumătate a secolului XX în multe țări europene, devine tot mai important în determinarea compoziției demografice a Europei și a statelor sale membre în mod individual. Deși ratele de fertilitate reduse vor avea un impact asupra numărului total al populației, schimbarea în structura pe vârste a populației este probabil factorul cel mai provocator cu care se confruntă UE. Dovezile clare care sugerează o populație în curs de îmbătrânire amenință standardele viitoare de viață și de coeziune socială. Astfel, gestionarea schimbărilor demografice prin răspuns politic integrat a devenit o componentă a legislației UE. Cu toate acestea, măsurile actuale nu reușesc să scoată în evidență contribuția pe care ART le au în creșterea ratelor de fertilitate.

Tehnicile de reproducere umană asistată reprezintă soluția pentru milioane de cupluri care suferă de infertilitate. Fertilizarea in vitro a adus în discuție nenumărate dileme din punct de vedere etic, juridic, economic și social. În prezent în România, legislația în vigoare privind metodele de reproducere umană asistată este încă insuficient reglementată. Astfel, cuplurile de vârstă reproductivă cu probleme de fertilitate nu beneficiază de o informare adecvată atât din punct de vedere medical, cât și legislativ cu privire la această afecțiune. Nu există programe sociale în vederea informării populației cu privire la concepție, tulburări de fertilitate sau metode de reproducere umană asistată și nu sunt alocate subvenții de stat pentru tratamentul infertilității.

La nivel mondial, mai mult de 80 de milioane de cupluri suferă de infertilitate, majoritatea cuplurilor făcând parte din țările în curs de dezvoltare. În România, infertilitatea este apreciată ca afectând 1 cuplu din 6, nefiind date suficiente cu privire la acest subiect. România se confruntă cu o lipsă de facilități atât în ceea ce privește informarea populației, cât și în ceea ce privește diagnosticul și tratamentul sterilității.

Încă de la început, utilizarea tehnicilor ART a fost însoțită de controverse etice, juridice, sociale. A fost necesară elaborarea mai multor directive pentru abordarea acestor probleme. Cu toate acestea, evoluția rapidă a ART necesită frecvente reevaluări. Examinând literatura de specialitate privind aspectele etice și juridice ale ART, trebuie subliniate unele dintre subiectele cele mai vizibile și

provocatoare. De interes specific sunt: raportarea procedurilor ART și a rezultatelor; accesibilitate la procedurile ART; problemele legate de conservarea fertilității, testele genetice preimplantaționale, donarea de embrioni, precum și rezultatele de reproducere după transferul de embrioni.

Îmbunătățiri în raportarea ART sunt necesare la nivel național și mondial. Raportarea trebuie să includă rezultate care permit pacienților să ia decizii în cunoștință de cauză. Îmbunătățirea accesului la ART și optimizarea rezultatelor pe termen lung, ținând cont de consecințele juridice și etice, sunt provocări care trebuie abordate de către întreaga comunitate și mai ales de persoane implicate în domeniu, cu ajutorul bioeticienilor, consilierilor juridici și membrilor societăților de profil.

Multe țări au luat deja măsuri pentru a reglementa anumite aspecte ale ART. Concret, reglementările și legile trebuie să rezolve problemele de raportare ale ART, inechitățile sociale care pot apărea, barierele financiare ale tehnicilor ART, testarea genetică, crioconservarea. Dreptul unei persoane în ceea ce privește urmașii lui genetici sunt aspecte ale ART care vor deveni din ce în ce controversate și vor trebui dezbătute în viitor.

Cu toate acestea, cea mai mare parte a problemelor etice și juridice ce există în jurul ART nu au fost încă rezolvate. Societatea trebuie să regândească modul de finanțare a ART într-o manieră responsabilă și echitabilă pentru a spori astfel accesul la îngrijire. Multitudinea de probleme nerezolvate din jurul donației de gameți și embrioni trebuie să fie abordate în detaliu în viitor prin dialoguri juridice și sociale.

ART este un domeniu care este în continuă dinamică și schimbare. În zonele ART, cum ar fi testarea genetică preimplantațională, noile tehnologii schimbă continuu capacitățile ART-ului. Datorită evoluției rapide a naturii ART, legislația este de multe ori în imposibilitate de a menține ritmul și a se adresa tuturor aspectelor etice și juridice, și ele rămân constant emergente în domeniu. Prin urmare, este de datoria medicilor să monitorizeze continuu aceste probleme și să se asigure că tehnologiile ART sunt oferite și livrate într-un mod care să echilibreze îngrijirea pacientului cu responsabilitatea socială și morală

PARTE GENERALĂ

Problema infertilității a fost dintotdeauna o provocare primară pentru medicina reproductivă. Conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), infertilitatea este o entitate specifică și, datorită prevalenței sale, ar trebui considerată o boală socială. Cu toate acestea, literatura de specialitate nu oferă o definiție uniformă și concisă. Institutul Național pentru Sănătate și Excelență Clinică (NICE 2013) din Marea Britanie, a propus ca infertilitatea să fie definită ca un eșec de a concepe după un contact sexual neprotejat regulat timp de 2 ani, în absența unei patologii reproductive cunoscute.

Literatura privind consecințele fiziologice ale infertilității o descrie ca o experiență devastatoare, în special pentru femei. În plus, nu există răspunsuri clare la întrebarea care este cea mai bună metodă de diagnostic sau care este cea mai eficientă și mai sigură metodă de tratament. Prevalența medie a infertilității în țările dezvoltate este de 3,5-16,7%, iar în țările în curs de dezvoltare este de 6,9-9,3%. Aproximativ o treime din cazurile infertilității de cuplu se datorează factorilor de sex masculin, o treime factorilor de sex feminin și o treime se referă la o combinație de factori de sex masculin și feminin sau nu are o cauză identificabilă. Deși factorii de sex masculin contribuie în egală măsură în toate cazurile de infertilitate, acest lucru este rareori recunoscut și femeile sunt adesea responsabile pentru incapacitatea cuplului de a concepe. În literatura de specialitate au fost descrise două subcategorii de infertilitate. Infertilitatea primară, ce cuprinde acele cupluri care nu au reușit niciodată să obțină o sarcină, și infertilitatea secundară care include cuplurile incapabile să conceapă în prezent, deși în antecedente nu au întâmpinat această problemă.

Începând cu anii 1950, studiile demografice au indicat o scădere importantă a ratei natalității în toate țările europene, fără diferențe considerabile între regiuni sau clasele sociale. Într-un studiu efectuat în anul 2017 s-a constatat că 1 din 6 cupluri din întreaga lume suferă de infertilitate. În Europa acest număr este estimat la 25 de milioane de cetățeni aflați în perioada vârstei reproductive, număr care corespunde unei rate medii de fertilitate de 1,59. Această medie diferă între țări, România având o medie de 1,76, Malta de 1,23, iar Franța se situează pe primul loc cu 1,88. Cu toate acestea, printre țările studiate, rata fertilității rămâne sub limita stabilită de către

Eurostat pentru menținerea dimensiunii populației, aceasta fiind de 2,1 de nașteri de copii vii per femeie.

Consecințele psiho-sociale pricinuite de infertilitate de cuplu în țările cu venituri mari au fost pe larg descrise și includ simptome de anxietate și depresie, pierderea respectului de sine, dificultăți în relaționarea interumană, pierderea poftei de viață și izolare socială. Incapacitatea de a procrea este frecvent considerată o tragedie personală și un stigmat pentru cuplu, care afectează întreaga familie și de multe ori chiar și comunitatea locală. În multe culturi, feminitatea este definită prin maternitate, iar femeile infertile poartă de obicei vina pentru incapacitatea cuplului de a concepe. Femeile fără copii sunt frecvent stigmatizate, ducând la izolare, neglijare, violența și poligamie.

La nivel mondial, peste 70 de milioane de cupluri sunt afectate de infertilitate. De la prima procedură FIV de succes din 1978, utilizarea acestei tehnologii și a tehnologiilor aferente s-a extins pentru a deveni obișnuită în întreaga lume. În ultimul deceniu, utilizarea serviciilor RUAM a crescut cu o rată de 5-10% anual. Numărul total de cicluri prezentate la Consorțiul ESHRE crește în prezent cu aproximativ 7% pe an, ceea ce înseamnă că consorțiul a monitorizat un total cumulat de aproape 9 milioane de cicluri de la formarea sa în 1997 și peste 1,6 milioane de copii născuți.

PARTE SPECIALĂ

Partea specială a cuprins un capitol introductiv cu premise, și cele 2 studii. **Primul studiu intitulat IMPACTUL FACTORILOR INDIVIDUALI ȘI DE MEDIU DE VIAȚĂ ASUPRA INFERTILITĂȚII FEMININE ȘI MASCULINE** a fost realizat în **perioada 2017-2019** și s-a desfășurat în regim ambulatoriu, în cadrul unei colaborări între cinci clinici de fertilitate din centrele medicale universitare din România.

Studiul a fost construit pe un design transversal și am optat pentru o tehnică de eșantionare convenabilă pentru a calcula dimensiunea optimă a eșantionului, care a fost estimată pe baza prevalenței cuplurilor infertile pentru a include cel puțin 245 de persoane pentru un coeficient de încredere de 95% și o marjă de eroare de 5%.

Chestionarul a fost accesibil și online pentru simplitatea utilizării și pentru a asigura completarea și depunerea chestionarului, în acest caz având acces și

paciente care au apelat și la alte Centre de Fertilitate din țară, în afara celor 5 menționate mai sus, dar și din afara țării. O treime dintre date au fost colectate de la spitale, iar două treimi au fost colectate online, printr-un chestionar Google Forms.

Un total de 829 de femei eligibile cu antecedente de infertilitate au finalizat cu succes anchetele. Criteriile de eligibilitate au cuprins femeile de vârstă reproductivă din cupluri cu antecedente de cel puțin 12 luni de încercări nereușite de sarcină. Toți respondenții au finalizat tratamentul ART și au fost ulterior solicitați de medicii lor să răspundă la un sondaj dezvoltat de cercetători pentru a evalua experiența lor generală.

Participantele au oferit permisiunea în cunoștință de cauză pentru prelucrarea datelor după ce li s-a garantat confidențialitatea identificatorilor personali.

În ceea ce privește chestionarul masculin, lotul pacienților este reprezentat de partenerii pacientelor diagnosticate cu infertilitate care au acceptat să completeze acest chestionar, fiind vorba de 230 de chestionare completate.

În ceea ce privește nivelul educațional, aproape 80% dintre femeile incluse în studiu au absolvit Universitatea. Acest lucru arată că nivelul de educație este important și poate avea impact în modul în care femeile se confruntă cu probleme de infertilitate. Nivelul de învățământ superior a fost asociat cu o creștere a afectării fertilității feminine, independent de alte caracteristici demografice și comportamentale. Corelația dintre educația feminină și vârsta la concepere este bine documentată într-o mulțime de studii. Există o puternică relație inversă între educație și fertilitate, cu argumente care evidențiază faptul că educația continuă ar putea duce la întârzierea nașterii.

Studiul nostru arată în mod clar că persoanele cu un nivel mai scăzut de educație sunt substanțial mai susceptibile de a fi supuse stresului decât cele cu un nivel mai mare de educație. Acest lucru sugerează că femeile cu diplomă universitară sunt mai informate cu privire la subiectul infertilității și posibilitatea de a realiza o sarcină prin tratamente de reproducere asistată și prin urmare, nu experimentează aceeași cantitate de stres ca femeile fără diplomă universitară.

Cu privire la corelația dintre rata de obținere a sarcinii și gradul de expunere la stres, s-a constatat că la pacientele care au obținut o sarcină după proceduri de reproducere umană asistată, expunerea la stres a fost scăzută într-un procent ridicat de 81,4%. În același timp, la cele care nu au obținut o sarcină, studiul a relevat un procent asemănător, respectiv 79,1% dintre paciente au avut expunere la stres

redușă. Aceste rezultate semnifică faptul că gradul de expunere la stres nu impactează rata de obținere a unei sarcini

Al doilea studiu intitulat MANAGEMENTUL CHIRURGICAL LAPAROSCOPIC AL ENDOMETRIOZEI PROFUND INFILTRATIVE ÎNTR-UN CENTRU MULTIDISCIPLINAR a evaluat retrospectiv **74 de paciente**, cu vârsta medie de 33,4 ani (21-49 ani), care au suferit o intervenție chirurgicală laparoscopică pentru endometrioza profundă.

Pe o perioadă de 24 luni (ianuarie 2014-decembrie 2015) au fost incluse și evaluate toate pacientele tratate pentru DIE în cadrul Secției de Chirurgie Ginecologică Premiére Hospital Timișoara.

Parametrii pacientelor evaluate au inclus vârsta, locațiile asociate ale endometriozei profund infiltrative și intervenția chirurgicală anterioară pentru endometrioza.

Înregistrările spitalicești și bazele de date electronice au fost revizuite pentru complicații intra și post-operatorii și simptome recurente care necesită tratament suplimentar, cu sau fără colonoscopie și evaluarea nivelurilor de hormon anti-mullerian (AMH).

Pre-evaluarea și pregătirea au inclus un examen clinic amănunțit, explorare și evaluare imagistică: ultra-sonografie transvaginală, RMN pelvin cu sau fără colonoscopie și evaluarea nivelurilor hormonului anti-mullerian (AMH). Stadializarea a fost efectuată în conformitate cu rAFS și cu scorul ENZIAN. La toate pacientele a fost planificat un management laparoscopic complet care a inclus rezecția tuturor bolilor vizibile din peretele lateral pelvin, septul rectovaginal și intestinul. Nivelurile AMH au scăzut cu 1,1-1,4 mU/dl după cistectomia totală unilaterală și cu 1,8 mU/dl după cistectomia bilaterală. Nivelurile de AMH au scăzut doar cu 0,2-0,25 mU/dl atunci când evacuarea endometriomului ovarian a fost efectuată exclusiv.

Din totalul celor 74 de paciente, s-a remarcat faptul că un procent important de 52,70% aveau în antecedente cel puțin o intervenție chirurgicală pentru tratamentul endometriozei, 44,59% - o intervenție, 8,11% - 2 intervenții. Implanturile de endometrioza au fost descoperite intraoperator după cum urmează: la 39 de paciente în septul rectovaginal (63,5%), la 24 de paciente în ligamentele uterosacrute (32,4%), la 8 paciente în fundul de sac Douglas (10,8%), la 15 paciente în rectosigmoid (20,2%), la 2 paciente în apendice și la 2 în vagin. Ovarele au

reprezentat o localizare frecventă a endometriozei prezentă la 33 de paciente (44,5%). Mai mult, 19 paciente au avut implicarea ureterului (25,6%), 8 au avut endometrioză la nivelul vezicii urinare (11%) și 2 paciente au avut endometrioză a peretelui pelvin. Aceste constatări intraoperatorii au fost în concordanță cu ghidurile existente.

În ceea ce privește **infertilitatea**, 49 de paciente din 74 au avut dorința de a concepe. Rata sarcinii clinice (RCP) a fost de 37% (18 sarcini). Concepția spontană a fost obținută la 20% dintre paciente (10 sarcini spontane). 33% au fost supuse fertilizării in vitro, rezultând 8 sarcini asociate tehnicilor de reproducere (ART) (17%). Numărul total de copii născuți a fost de 13 (26%).

CONTRIBUȚII ORIGINALE

Contribuțiile originale ale prezentelor studii pot fi sumarizate astfel:

STUDIUL ÎNTÂI AL TEZEI:

- ✓ Pacientele cu infertilitate incluse în studiu care au beneficiat de tratament specializat au avut mai puțin de 35 de ani în 65,3% din cazuri. Vârsta medie a femeilor care recurg la tehnici de ART este de 33 de ani.
- ✓ Dintre paciente, 29,6% au obținut o sarcină prin oricare dintre procedurile IUI/FIV/ICSI: IUI-inseminare intrauterină, FIV-fertilizare in vitro, ICSI-injectare intracitoplasmatică de spermă.
- ✓ Sindromul ovarelor polichistice s-a regăsit la 139 paciente din lotul studiat, 2/3 prezentând concomitent și probleme de fertilitate, dar fără o asociere semnificativă $p=0,105$.
- ✓ Prezența în antecedente a bolilor cu transmitere sexuală reprezintă un factor de risc semnificativ pentru apariția tulburărilor de fertilitate, $OR=1,59$ (95%, 1,14; 2,25).
- ✓ Asocierea dintre infertilitatea feminină și endometrioză a fost semnificativă din punct de vedere statistic, $p=0,001$, $OR=1,81$.

- ✓ Pentru nivelul educațional, aproape 80% dintre femeile incluse în studiu au absolvit universitatea. Nivelul de educație este important și poate avea impact în modul în care femeile se confruntă cu probleme de infertilitate.
- ✓ Proporția subiecților de sex masculin cu tulburări erectile este semnificativ crescută în cazul celor care au un stil de viață dezordonat, $p=0,018$.
- ✓ Proporția bărbaților cu rezultat anormal al spermogramei este semnificativ crescută în cazul celor expuși la noxele profesionale, $p=0,016$, $OR=3,595$.
- ✓ În ceea ce privește calitatea ART, rezultatele din România sunt bune, comparabile cu rezultatele din alte țări europene, ceea ce are un impact pozitiv asupra dezvoltării acestor tehnologii și încurajează pacienții să aibă încredere în clinicile de fertilitate din România. Cu toate acestea, accesul este limitat la o minoritate de cupluri infertile cu venituri peste medie și există doar o legislație generală care acoperă procedurile ART.
- ✓ Există diferențe semnificative între cuplurile care utilizează proceduri de reproducere asistată, în special în ceea ce privește nivelul de stres, venitul familiei și asistența financiară guvernamentală.
- ✓ Tehnicile sunt costisitoare în România, cheltuielile personale ridicate și un venit mediu per gospodărie sunt importante în obținerea sarcinii dorite prin ART. Lipsa sprijinului partenerului și vârsta avansată a femeilor sunt de luat în considerare.

STUDIUL AL DOILEA AL TEZEI:

- ✓ Un procent de 52,70% dintre pacientele din managementul chirurgical al DIE aveau în antecedente cel puțin o intervenție chirurgicală pentru tratamentul endometriozei. Endometrioza profund infiltrativă este o boală care necesită un management complex, de lungă durată, iar tratamentul chirurgical, dacă este necesar, trebuie să aibă o intenție radicală curativă.
- ✓ Un procent de 68% dintre paciente au fost stadializate preoperator utilizând scorul rAFS în stadiile avansate III-IV, rezultate asemănătoare cu stadializarea efectuată laparoscopic în concordanță cu clasificarea ENZIAN. Concordanța dovedește că ecografia transvaginală poate reprezenta investigația de primă intenție.

- ✓ La 97,4% dintre paciente, procedura chirurgicală a fost efectuată în totalitate prin tehnica chirurgicală minim invazivă. Cea mai frecventă procedură a fost shavingul rectal la 39,1%, rezecția rectală a fost efectuată la 16,2%. Complicații majore au fost întâlnite la doar 2 paciente, rezultat asemănător cu date din literatură. Tehnica minim invazivă este sigură, asigură o recuperare postoperatorie optimă.
- ✓ În stadiul avansat de infiltrare, gestionarea chirurgicală a endometriozei profund infiltrative necesită abilități ridicate și de aceea, merită un cadru multidisciplinar, într-un centru de excelență destinat tratamentului pacientelor cu endometrioză și infertilitate.