

FACTORI DE PREDICȚIE AI SUCCESULUI ÎN PROCEDURILE DE REPRODUCERE UMANĂ ASISTATĂ

Predictive factors of outcome in assisted reproductive technologies

Dr. Anca Coricovac^{1,2}, Prof. Dr. Dimitrie Nanu¹, Dr. Laura Dracea^{1,2}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

²Clinica Medicală Gynera, București

REZUMAT

Obiective. Evaluarea factorilor de influență asupra șanselor de succes în reproducerea umană asistată (RUA).
Materiale și metodă. Studiu retrospectiv pe un eșantion care conține informații referitoare la 1.121 de cicluri de embriotransfer (ET) provenind din proceduri cu ovocite și spermă autologă.
Pentru cuantificarea relației dintre indicatorii de succes și factorii de influență au fost utilizate modele de regresie logistică binomială în care fiecare dintre cele două variabile asociate șansei de obținere a unei sarcini biochimice sau a unei sarcini clinice este analizată în corelație cu 14 variabile independente (factoriale, explicative).
Rezultate. Variabilele cu influență pozitivă corelate cu obținerea unei sarcini biochimice sau clinice identificate au fost: tipul medicației de stimulare ovariană, vârsta embrionilor la data embriotransferului, numărul de zile de stimulare, numărul de ovocite recoltate, vârsta pacientei.
Concluzii. Cunoașterea factorilor de risc și de influență asupra succesului în tratamentele de reproducere asistată poate aduce explicații suplimentare și poate schimba practica în domeniul fertilizării in vitro (FIV). Vârsta partenerei feminine, durata stimulării ovariene și numărul de ovocite sunt predictorii ai șansei de sarcină în cazul tratamentelor FIV. Studii mai amănunțite sunt necesare, mai ales studii ce pun accent pe analiza factorilor legați de calitatea embrionilor, ca predictor ai sarcinii în FIV.

Cuvinte cheie: infertilitate, reproducere umană asistată, factori de predicție, sarcină

ABSTRACT

Objectives. Study of predictive factors of outcome in assisted reproductive technologies.
Material and methods. The retrospective study on a sample that contains information about 1,121 cycles of embryo transfer (ET) from oocytes and sperm autologous procedures. To quantify the relationship between indicators of success and influence factors, a multivariate analysis were used for factors affecting probability of pregnancy (biochemical or clinical) with in vitro fertilization in relation with 14 independent variables (factorial explanatory).
Results. Variables with positive influence correlated with biochemical or clinical pregnancy were identified as: type of medication for ovarian stimulation, age of embryo at the day of transfer, number of days of stimulation, number of retrieved oocytes, female age.
Conclusion. Study of risk factors and their influence on the success of assisted reproduction technologies may offer new information and could change practice in the field of in vitro fertilization (IVF). Female age, number of days of stimulation and number of retrieved oocytes are predictors for the chance of pregnancy in IVF treatments. More extensive studies are needed, especially studies that focus on the analysis of factors related to embryo quality as predictors of pregnancy in IVF.

Keywords: infertility, assisted reproduction technologies, predictive factors, pregnancy

Sponsorship

This work was funded via the „CERO – Career profile: Romanian Researcher“ project (grant number: POSDRU/159/1.5/S/135760), as well as by the European Social Fund for Sectoral Operational Programme Human Resources Development 2007-2013.

Adresa de corespondență:

Dr. Anca Coricovac, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Str. Dionisie Lupu nr. 37, București

E-mail: acoricovac@gmail.com

INTRODUCERE

Infertilitatea este definită ca o boală a sistemului reproductiv ce are ca efect eșecul conceperii unui copil după 12 luni de activitate sexuală neprotejată (1).

Afectează 10-15% din cuplurile aflate la vârsta reproductivă și poate avea consecințe grave de ordin medical, emoțional, familial și socio-economic.

În peste 15% din cazuri infertilitatea determină simptome depresive severe și un grad înalt de anxietate, mai ales dacă se asociază cu eșecul tratamentelor. (2-4)

Cauzele infertilității sunt multiple și distribuite relativ egal între partenerul feminin și cel masculin; în aproximativ 30% din cazuri infertilitatea se datorează unei cauze exclusiv feminine, 30% unei cauze masculine, 20% din cazuri au o etiologie mixtă, datorată ambilor parteneri; în aproximativ 15-20% din cazurile de infertilitate cauza nu este depistată. Aceste procente pot varia ușor de la o țară la alta, în funcție de prevalența anumitor factori de risc sau aspecte culturale diferite (5).

Studiile arată că rata infertilității crește de la 6% la femeile sub 24 de ani la peste 30% la femeile din grupul de vârstă de 35-44 de ani (6,7). Fertilitatea este considerată optimă până la 30 de ani, apoi se reduce progresiv. La 35 de ani scade la jumătate față de o femeie de 30 de ani, iar la 38 de ani, la un sfert (8,9).

Declinul fecundității (abilității de a procrea) la femei este în primul rând asociat cu reducerea numărului și calității ovocitelor, factori ce nu pot fi controlați sau modificați, nici cu ajutorul tratamentelor (10,11).

Scăderea odată cu înaintarea în vârstă a fecundității la femei se asociază cu o creștere a duratei de timp necesare concepției (Olsen, 1990). Durata infertilității până la momentul adresării către un specialist este considerată unul dintre factorii agravanți majori în estimarea prognosticului unui tratament (12-14).

Reproducerea umană asistată (RUA) este o realitate tot mai prezentă în societatea românească. RUA reprezintă ansamblul tehnicilor și practicilor clinice sau biologice care permit procrearea în afara procesului natural, prin intervenția și la indicația medicului. Tehnicile de RUA sunt folosite atunci când, prin tratamentele obișnuite, hormonale, medicamentoase sau chirurgicale, nu se obține sarcina.

Progresele înregistrate în cercetarea științifică clinică din domeniul sănătății reproducerii, în tratarea infertilității, ca și extinderea serviciilor de

reproducere umană asistată medical, prin clinici specializate, se circumscriu obiectivului general de găsire a soluțiilor pentru sporirea fertilității în țările afectate de reducerea serioasă a populației și de amplificarea fenomenului de îmbătrânire demografică (15-18).

Din punctul de vedere al embriologului clinician, embrionul sau preembrionul este privit ca un potențial „pacient”, ceea ce poate părea un paradox pentru restul lumii medicale.

Este foarte clar acum că perioada periconceptuală determină nu numai evoluția în perioada perinatală, dar și un impact de lungă durată asupra sănătății viitorului copil (19).

Factorii care îi afectează în dezvoltare pe acești mici „pacienți” pot avea influențe asupra obținerii unei sarcini, dar și asupra evoluției acesteia și asupra sănătății viitorului copil. A înțelege modul în care intervențiile și factorii periconcepționali pot afecta sau pot fi folosiți pentru a îmbunătăți rezultatele în procedurile RUA reprezintă un factor foarte important în cunoaștere (19).

Succesul tratamentului de infertilitate utilizând tehnici RUA este rezultatul unui complex de factori în care fiecare variabilă implicată în proces este importantă în creșterea șansei de a obține un copil. Scopul final este acela de a optimiza aceste variabile pentru a atinge o rată crescută de sarcină și o rată scăzută de sarcini multiple.

Studii anterioare au definit factorii predictibili corelați cu caracteristicile de bază ale pacienților, caracteristici ale tratamentului și nașterile ca rezultat al tratamentelor RUA (20). Alte studii au analizat influența diverșilor factori demografici și de tratament în corelație cu obținerea unei sarcini clinice, a unei nașteri, precum și influența asupra riscului de avort sau naștere prematură (21).

MATERIAL ȘI METODE

Cercetarea de față își propune să facă o analiză a variabilelor ce reprezintă principalii factori de influență asupra șanselor de obținere a sarcinii biochimice și clinice în reproducerea umană asistată folosind un eșantion de 1.121 de cazuri de embriotransfer fresh de embrioni obținuți din proceduri cu ovocite și spermă autologă.

Au fost excluse ciclurile cu ovocite și spermă donate, ciclurile de embriotransfer cu embrioni congelați sau procedurile cu mamă surrogat.

Studiul retrospectiv folosește informații primare înregistrate în baza de date a unei clinici de fertilitate acreditată. Aceasta conține date raportate oficial, în conformitate cu legislația în vigoare, către Agenția

Națională de Transplant (ANT) în perioada ianuarie 2007 – decembrie 2014.

S-au studiat câteva variabile caracteristice ciclurilor de tratament care ar putea influența semnificativ șansa de a se obține o sarcină utilizând modelul de regresie logistică binomială. S-au construit modele de regresie distincte pentru estimarea șanselor de succes asociate la două variabile dependente dihotomice:

- sarcina biochimică (documentată ca bHCG pozitiv în ziua a 14-a de la efectuarea puncției ovariene);
- sarcina clinică (documentată ecografic prin evidențierea a cel puțin unui sac gestațional).

Factorii de influență luați în studiu ca variabile independente (explicative) în cadrul analizei au fost: grupa de vârstă a partenerilor, indicele masei corporale (ICM) a partenerei, medicația de stimulare ovariană, cauza infertilității, protocolul de stimulare ovariană, tehnica de fertilizare, ziua embriotransferului (vârsta embrionilor la data embriotransferului), parametrii spermei la data procedurii, medicația trigger pentru declanșarea ovulației, durata infertilității (ani), numărul de zile de stimulare, numărul de ovocite recoltate și numărul de embrioni obținuți. Lista variabilelor studiate este prezentată în Tabelul 1. În cadrul modelului de regresie, fiecare dintre cele două variabile dependente asociate succesului este analizată în corelație cu cele 14 va-

riabile independente considerate factori de influență (variabile explicative).

SOFTWARE UTILIZAT

Pentru calculul parametrilor de regresie s-au folosit pachete de programe specifice din software-ul de analiză statistică R. Pachetele de programe asigură informații privind metodologiile de prelucrare a datelor și un sumar al rezultatelor obținute, în funcție de scopul analizei. De exemplu, în cazul modelelor de regresie logistică se utilizează pachetul **nlme** care încorporează funcția **glm** (generalized linear model). Un sumar al rezultatelor obținute, în acest tip de analiză a datelor, prezintă coeficienții de regresie, abaterile standard, testele de semnificație t-student și F-statistic, raportul de determinare, precum și valorile probabilităților de estimare a regresorilor, pentru diferite intervale de încredere (22-24)

REZULTATE

Studiul include în observație 1.121 de cicluri de embriotransfer, obținându-se o rată de 55,6% sarcini biochimice pozitive și 44,9% sarcini clinice pozitive.

Modelul ecuației de regresie, în care în care variabila dependentă este *Documentare sarcina*

Rezultatele modelului se prezintă sub forma unui panel sintetic care conține valorile estimate ale coeficienților de regresie și o secțiune care cuprinde abaterile standard cu care sunt estimați acești coeficienți.

În cadrul studiului, sunt selectate dintre toate variabilele explicative ale modelului, numai cele esențiale, adică cele pentru care există semnificație statistică a corelației cu variabilă dependentă, în ordinea ierarhică a importanței lor.

Pentru selecția variabilelor factoriale în modelul de regresie a fost utilizată procedura *stepwise*, conținută în software de analiză statistică R, prin funcția *step*, care utilizează criteriul de selecție AIC (Akaike's information criterion), utilizând cumulativ două sub-proceduri: *forward stepwise* și *backward-stepwise*.

Acest tip de regresie modelează relația dintre o mulțime de variabile independente x (categoriale, continue) și o variabilă dependentă dihotomică (nominală, binară) y . Se calculează astfel raportul de șanse care arată ce se întâmplă atunci când o variabilă independentă se modifică cu o unitate, iar celelalte variabile independente nu au nicio influență asupra modificării variabilei dependente.

Influența variabilelor explicative se analizează independent una de cealaltă, în sensul că variația uneia dintre acestea conduce la variația variabilei dependente, în condițiile în care toate celelalte variabile independente rămân constante.

Evaluarea modelului de regresie conține două etape:

- în prima etapă se determină dacă există sau nu variabile independente care nu au o influență semnificativă asupra dependentei, prin testarea semnificației coeficienților de regresie asociați acestora;
- în cea de a doua etapă se evaluează – prin intermediul unor măsuri stabilite convențional – dacă modelul este adecvat (în limba engleză, *goodness-of-fit*); această etapă presupune și evaluarea capacității de predicție a modelului.

O măsură des utilizată pentru testarea semnificației coeficienților de regresie, precum și pentru testarea adecvării modelului de regresie logistică, este $-2LL$ ($-2 \times \text{Log Likelihood}$). Verosimilitatea (likelihood) este probabilitatea ca valorile variabilei dependente y să poată fi estimate (corect/credibil) pe baza valorilor observate ale predictorilor x . Testarea se face cu ajutorul testului χ^2 (Chi-Square, în limba engleză), deoarece diferența între valorile $-2LL$, calculată pentru oricare două câte două modele posibile, este o variabilă aleatoare care urmează o distribuție χ^2 . Testul χ^2 poartă și denumirea de testul Wald sau testul raportului de verosimilități (Likelihood Ratio Test). Un model adecvat (fitted model, în limba engleză) este acela care îndeplinește criteriul verosimilității maxime, adică χ^2 tinde la zero.

biochimică (β HCG pozitiv), după aplicarea algoritmului pas cu pas, este de forma:

$$\ln \frac{p}{1-p} = \beta_0 + \beta_1 \times Gr_V_F + \beta_2 \times Cod_MEDICATIE + \beta_3 \times cod_protocol + \beta_4 \times cod_ziua_ET + \beta_5 \times ZILE_STIM + \beta_6 \times OVOCITE_REC$$

Unde: p – reprezintă probabilitatea ca β HCG să fie pozitiv.

În cazul modelului analizat, procedura step a păstrat în model următoarele variabile:

Gr_V_F – Grupa de vârstă a pacientelor de sex feminin

$Cod_Medicatie$ – Tipul medicației de stimulare ovariană

$Cod_protocol$ – Tipul protocolului de stimulare

Cod_ziua_ET – Ziua embriotransferului

$ZILE_STIM$ – Numărul de zile de stimulare ovariană

$OVOCITE_REC$ – Numărul de ovocite recoltate.

Modelul ecuației de regresie, în cazul în care variabila dependentă este **Documentare sarcina clinică**, după aplicarea algoritmului regresiei pas cu pas, este de forma:

$$\ln \frac{p}{1-p} = \beta_0 + \beta_1 \times Gr_V_F + \beta_2 \times cod_protocol + \beta_3 \times cod_ziua_ET + \beta_4 \times ZILE_STIM + \beta_5 \times OVOCITE_REC$$

Unde: p – reprezintă probabilitatea ca sarcina clinică să înregistreze valori pozitive

Gr_V_F – Grupa de vârstă a pacientelor de sex feminin

$Cod_protocol$ – Tipul protocolului de stimulare

Cod_ziua_ET – Ziua embriotransferului

$ZILE_STIM$ – Numărul de zile de stimulare ovariană

$OVOCITE_REC$ – Numărul de ovocite recoltate.

Șansele de succes privind sarcina biochimică (β HCG)

Pentru a interpreta rezultatele modelului de regresie logistică binomială, se determină raportul de șanse, prin care se compară șansele categoriei „Pozitiv” a variabilei dependente Cod_BHC să înregistreze un succes, față de categoria de referință „Negativ” (adică șansa ca β HCG să fie pozitiv versus negativ), în condițiile în care toate celelalte variabile independente rămân constante.

Termenul liber (în engl. *intercept*) din ecuația de regresie logistică arată valoarea estimată a logaritmului din raportul de șansă, corespunzător unui model restrâns, în care nici una dintre variabilele factoriale nu ar fi considerate în model. Valorile care exprimă efectele generate de coeficienții de

regresie asupra șanselor de succes ale documentației β HCG și ale sarcinii sunt prezentați în Tabelul 1.

Șansele de succes privind rezultatele testului β HCG sunt explicate de variabilele considerate în model, astfel:

– Probabilitatea maximă ca β HCG să fie pozitiv este întâlnită în cazul pacientelor tinere (sub 30 de ani), la 103,2% față de șansa unei persoane de sex feminin cu vârsta cuprinsă în categoria de referință (31-34 ani). În grupa de vârstă 35-39 de ani, șansele de a obține sarcina scad la 76,4% față de categoria de referință, respectiv la 37,1% pentru vârste peste 40 de ani;

– Tipul medicației de stimulare ovariană este, de asemenea, un factor care influențează probabilitatea ca β HCG să fie pozitiv. Aplicarea unui tratament combinat cu hMG/uFSH poate crește cu până la 50% șansele unei paciente să rămână însărcinată (cu 49,5%), față de tratamentul cu recFSH (considerat de referință);

– În cazul protocolului de stimulare ovariană, folosirea protocolului lung (PL), considerat de referință, șansa de a obține un rezultat pozitiv este cu mult mai mare decât în cazul folosirii altor proto-coale;

– Ziua embriotransferului (vârsta embrionului la data embriotransferului) influențează, de asemenea, șansa de succes a rezultatului documentației β HCG, șanse mai mici de succes înregistrându-se în cazul transferului de ziua 3 sau în alta zi decât cea stabilită în categoria de referință (a cincea și a șasea zi). Probabilitatea de succes scade la 62,6% pentru Z3, respectiv la 59,6% pentru alte zile decât categoria de referință;

– Numărul de zile de stimulare și numărul de ovocite recoltate par să influențeze șansele de obținere a sarcinii (Tabelul 2);

- creșterea numărului de zile de stimulare față de medie conduce la o scădere a probabilității ca β HCG să fie pozitiv (la 90,4%); numărul mediu de zile de stimulare pentru eșantionul studiat a fost de 12,2 zile.
- creșterea numărului de ovocite față de media ovocitelor recoltate crește probabilitatea de succes, în medie, la 109,6; numărul mediu de ovocite recoltate, în cazul eșantionului studiat, a fost de 9,6 ovocite.

Pe baza probabilităților estimate (ca β HCG să fie pozitiv), s-au construit profiluri ale pacientelor cu șanse de succes maxim și minim în obținerea sarcinii biochimice prin proceduri de reproducere umană asistată. Estimările au evidențiat următoarele cazuri, pe baza eșantionului luat în analiză.

TABELUL 1. Valorile e^{β} care exprimă efectele generate de coeficienții de regresie asupra șanselor de succes ale documentației BHCG și ale sarcinii

Variabile explicative	Variabile dependente (e^{β})	
	Documentare BHCG	Sarcină clinică
Termenul liber/constanta (intercept)	2,943001	2,119975
Grupa de vârstă feminină Gr_V_F	≤ 30	1,032275
	31-34 (categorie de referință)	
	35-39	7,646631e-01
	≥ 40	3,706655e-01
Grupa de vârstă masculin Gr_V_M	≤ 30	NA
	31-34 (categorie de referință)	
	35-39	NA
	≥ 40	NA
Indicele masei corporale (partenera)	< 19,0	NA
	19,0-24,9 (categorie de referință)	
	25,0-30,0	NA
	> 30	NA
Medicație de stimulare ovariană Cod_MEDICATIE	0 = recFSH (categorie de referință)	
	1 = hMG/uFSH	1,495039
	2 = hMG/recFSH	1,205988
	3 = recFSH/recLH	1,048064
	4 = recFSH/recLH/hMG)	5,276037e-01
Cauza infertilității cod_cauza_inf	0 = masculină (categorie de referință)	
	1 = ovariană (ov)	NA
	3 = ompc	NA
	4 = tubară	NA
	5 = uterină	NA
	6 = neexplicată	NA
	7 = mixtă (combinații)	NA
Protocol stimulare ovariană cod_protocol	0 = PL (categorie de referință)	
	1 = PS-antag	8,472667e-07
	2 = alte	2,011421e-06
Tip procedură fertilizare (tehnica fertilizării) cod_tehnica_fert	0 = FIV (categorie de referință)	
	1 = ICSI	NA
Ziua ET (embriotransferului) cod_ziua_ET	0 = Z5/ Z6 (categorie de referință)	
	1 = Z3	6,261654e-01
	2 = alte	5,960444e-01
Cod_spermograma	0= normozoospermie (categorie de referință)	
	1 = astenozoospermie	NA
	2= teratozoospermie	NA
	3= azoospermie	NA
Medicație trigger (declanșare ovulație) cod_med_decl_ov	0=fără medicație	NA
	1=HCG	1,354261e-05
	2=GnRH agonist	7,215239e-01
	3=RehHCG (categorie de referință)	1.017574
Durata infertilității (ani)	Variabilă continuă	NA
Nr_zile_stimulare	Variabilă continuă	9,041706e-01
Nr_embrioni_obținuți	Variabilă continuă	NA
Nr_ovocite_recoltate	Variabilă continuă	1,096074
		1,069945

NA – Variabila eliminată prin procedura stepwise regression (regresia pas cu pas)

PL – Protocol lung

PS – Protocol scurt – antagoniști

Cazul de succes maxim: probabilitatea maximă (99,9%) de a obține un rezultat pozitiv al testului BHCG este atribuită unor paciente care au vârsta

cuprinsă între 35-39 de ani, care urmează un tratament de stimulare ovariană cu hMG/uFSH, folosind un protocol lung de stimulare ovariană (LP),

TABELUL 2. Numărul mediu de ovocite recoltate și de zile de stimulare în cadrul eșantionului studiat

Nr. ovocite recoltate			
	Percentiles		Smallest
1%	1		1
5%	2		1
10%	3		1
25%	6		1
50% 9			Mean 9.677679
	Largest		Std. Dev. 5.409309
75%	13	27	Variance 29.26063
90%	17	27	Skewness 0.7840749
95%	20	29	Kurtosis 3.267407
99%	25	31	

Nr. total zile stimulare			
	Percentiles		Smallest
1%	9		8
5%	10		8
10%	11		9
25%	12		9
50%	12		Mean 12.25536
	Largest		Std. Dev. 1.409456
75%	13	20	Variance 1.986566
90%	14	20	Skewness 1.361655
95%	15	20	Kurtosis 8.065432
99%	17	20	

cu o durată de 11 zile, în care se recoltează un număr de opt ovocite pentru care tehnica fertilizării este FIV; se obțin opt embrioni, iar embriotransferul se realizează în ziua a 5-a.

Cazul cu șanse minime: probabilitatea minimă (0,1%) de a obține un rezultat pozitiv al testului BHCG este atribuită unor paciente care au vârsta peste 40 de ani, care urmează un tratament de stimulare ovariană cu hMG/recFSH, folosind un protocol scurt de stimulare ovariană (PS – antagoniști), cu o durată de 10 zile, în care se recoltează un număr de 2 ovocite pentru care tehnica fertilizării este FIV; se obțin 2 embrioni, iar embriotransferul se realizează în orice altă zi decât ziua 3, 5 sau 6.

Șansele de succes privind sarcina clinică

S-a determinat raportul de șanse, prin care se compară șansele categoriei „Pozitiv“ a variabilei dependente Cod_SARCINA să înregistreze un succes (adică șansa să se înregistreze sarcină clinică), față de categoria de referință „Negativ“, în condițiile în care toate celelalte variabile independente rămân constante.

Șansele de succes privind sarcina clinică sunt explicate de variabilele considerate în model, astfel:

– Vârsta este evident și, în acest caz, un factor de influență ce balansează șansa maximă în favoarea pacientelor tinere cu vârste sub 30 de ani și înclina spre șanse scăzute în cazul pacientelor de peste 40 de ani. Probabilitatea să se înregistreze sarcină clinică este mai mare în cazul pacientelor tinere (sub 30 de ani), la 105,9% față de șansa unei persoane de sex feminin cu vârsta cuprinsă în categoria de referință (31-34 de ani). În cazul în care pacientele au vârsta mai mare de 34 de ani, șansa de succes a sarcinii scade (la 76,0% pentru grupa 35-39 de ani, respectiv la 36,8% pentru vârste peste 40 de ani față de șansele unei persoane cu vârsta situată în categoria de referință).

– Protocolul de stimulare ovariană cu probabilitate maximă în obținerea unui rezultat pozitiv este de 3,9 ori mai mare în cazul protocolului scurt (antagonist) decât în cazul celui de referință, protocolul lung (LP); această diferență față de cazul sarcinilor biochimice poate fi explicată prin probabilitatea mai mare de complicații care opresc în evoluție sarcinile obținute în urma folosirii protocolului lung de stimulare.

– Ziua embriotransferului influențează, de asemenea, șansa de succes a rezultatului sarcinii. Dacă embrionul se transferă în orice altă zi decât în cele stabilite în categoria de referință (a cincea și a șasea zi), scad șansele sarcinii clinice (probabilitatea de succes scade la 62,0% pentru Z3, respectiv la 42,5% pentru alte zile);

– Numărul de zile de stimulare și numărul de ovocite recoltate par să influențeze, și în acest caz, șansele de obținere a sarcinii;

- creșterea perioadei de stimulare ovariană s-a dovedit a fi corelată cu o scădere a probabilității de sarcină (la 92,0%);
- numărul mai mare de ovocite recoltate, cu fiecare ovocit în parte, corelat cu o probabilitate mai mare de succes; cu cât numărul de ovocite recoltate e mai mare, șansa prezenței nașterilor este de 1,06 ori mai mare față de absența lor.

DISCUȚII

Studiul de față și-a dorit să estimeze probabilitatea de succes în procedurile de fertilizare in vitro (FIV) și să favorizeze strategii ce pot să îmbunătățească rezultatul acestora prin balansarea factorilor cu influențe pozitive sau negative asupra succesului în procedurile FIV.

Metoda folosită a fost regresia multivariată binomială care minimizează efectele și influențele între factorii studiați.

Vârsta partenerei influențează semnificativ statistic șansa de obținere a unei sarcini biochimice, dar și a celei clinice. Odată cu creșterea vârstei, influența negativă a acesteia determină reducerea semnificativă a șansei de succes în reproducerea umană asistată. În concordanță cu cele mai relevante concepte despre îmbătrânirea ovarului, vârsta asociază dezechilibre rezultate din acumulări de biomoleculare ireparabil distruse ca efecte adverse ale metabolismului normal. (25-27)

Vârsta partenerului, corelată cu ceilalți factori ce compun modelul econometric, nu pare să influențeze șansa de succes. Nici parametrii spermatici la data procedurii și nici tehnica folosită pentru fertilizare (FIV sau ICSI) nu au o influență semnificativă asupra rezultatului final, conform modelului studiat. Totuși, există studii ce demonstrează că factorul masculin, în termeni de concentrație, motilitate și morfologie spermatică, poate avea influență asupra prognosticului de sarcină, precum și asupra riscului de avort (28,29).

Aparent, oricare ar fi cauza infertilității (indicația pentru tratamentul FIV), în eșantionul studiat, ea nu pare să influențeze semnificativ șansa de obținere a unei sarcini. Indicele masei corporale în cazul partenerei feminine nu este un factor predictor pentru obținerea sarcinii în FIV, atunci când un embrion de bună calitate este disponibil spre a fi transferat. Studiile arată că ovocitele care se dezvoltă într-un climat nutrițional în exces, dar și în cazuri de malnutriție, nu influențează negativ obținerea unei sarcini, dar pot să determine o rată mai mare de pierderi de sarcină (30-32).

Tipul protocolului de stimulare (lung – GnRH agonist) sau (scurt cu GnRH antagoniști) are influență asupra obținerii unei sarcini biochimice, dar și clinice. Tipul medicației de stimulare, însă, are o influență mai mult asupra obținerii sarcinii biochimice; cea mai favorabilă asociere în cazul eșantionului luat în studiu, în cazul în care medicația cu recombinat FSH este luată ca referință, pare a fi în formula preparatelor de stimulare tip hMG/uFSH. Stimularea ovariană are un rol important în reproducerea asistată; uneori poate avea efect negativ asupra ovogenezei, calității embrionilor, receptivității endometrului și astfel poate avea efecte semnificative asupra rezultatului în FIV (33).

Embriotransferul realizat în ziua cinci sau șase, la stadiul de blastocisti, a fost probat ca fiind semnificativ statistic în obținerea unui rezultat pozitiv atât în obținerea unei sarcini biochimice, dar și clinice. Transferul în alte zile, versus ziua 5/6, s-a do-

vedit a avea mai puține șanse de succes. Calitatea embrionilor evaluată prin morfologia acestora, este un parametru critic în FIV și embriotransfer. Aceasta determină care și câți embrioni pot fi transferați, obținerea unei sarcini fiind corelată direct cu numărul și calitatea embrionilor transferați (34,35).

Una dintre limitele studiului de față este aceea că a luat în calcul toate cazurile care au ajuns la embriotransfer (1.121), eliminând cazurile cu eșec de fertilizare, cele cu embrioni de slabă calitate și cele în care embrionii au fost congelați și care nu au avut embriotransfer. O evaluare mult mai fidelă ar putea studia influența pe care o are calitatea unui embrion în obținerea unei sarcini, însă aceasta ar presupune corelarea cu cazurile în care s-a efectuat embriotransfer cu un singur embrion. În eșantionul studiat numărul mediu de embrioni transferați a fost de 2 embrioni. (Tabelul 3)

TABELUL 3. Rata de sarcini pe embriotransfer și numărul mediu de embrioni transferați în ziua 3, respectiv 5/6, în funcție de vârsta partenerei feminine

Vârsta partenerei feminine	Număr mediu de embrioni transferați în ziua 3	Număr mediu de embrioni transferați în ziua 5/6	Rata de sarcini clinice pozitive (pe embriotransfer) (%)
≤ 30 de ani	2,48 (0,9)	2,07 (0,4)	55,22
31-34 de ani	2,58 (0,8)	2,18 (0,5)	51,54
35-39 de ani	2,57 (0,7)	2,22 (0,6)	42,82
≥ 40 de ani	2,54 (0,9)	2,30 (0,7)	25

Alți doi factori predictori pozitivi în obținerea unei sarcini biochimice, dar și clinice, sunt: durata stimulării (număr zile stimulare ovariană) și numărul de ovocite recoltate. Creșterea numărului de zile de stimulare determină o scădere a șanselor de sarcină, iar creșterea numărului de ovocite recoltate va avea influență favorabilă asupra rezultatului pozitiv în FIV.

CONCLUZII

Cunoașterea factorilor de risc și de influență asupra succesului în tratamentele de reproducere asistată poate aduce explicații suplimentare și poate schimba practica în domeniul FIV (36,37). Vârsta partenerei feminine, durata stimulării ovariene și numărul de ovocite sunt predictori ai șansei de sarcină după tratamente FIV. Studii mai amănunțite sunt necesare, mai ales studii ce pun accent pe analiza factorilor legați de calitatea embrionilor, ca predictor ai sarcinii în FIV.

BIBLIOGRAFIE

1. **Zegers-Hochschild F., Adamson G.D., de Mouzon J., Ishihara O., Mansour R., Nygren K., Sullivan E., van der Poel S.** on behalf of ICMART and WHO. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. *Hum Reprod* 2009; 24:2683-2687
2. **Verhaak C.M., Smeenk J.M.J., van Minnen A., Kremer J.A.M., Kraaijaat F.W.** Longitudinal, prospective study on emotional adjustment before, during and after consecutive fertility treatment cycles. *Hum Reprod* 2005; 20:2253-2260.
3. **Verhaak C.M., Smeenk J.M.J., Nahuis M.J., Kremer J.A.M., Braat D.D.M.** Long-term psychological adjustment to IVF/ICSI treatment in women. *Hum Reprod* 2007b; 22:305-308
4. **Lund R., Sejbaek C.S., Christensen U., Schmidt L.** The impact of social relations on the incidence of severe depressive symptoms among infertile women and men. *Hum Reprod* 2009; 24:2810-2820
5. **Farhi Jacob and Ben-Haroush Avi.** Distribution of Causes of Infertility in Patients Attending Primary Fertility Clinics in Israel. *IMAJ*, vol 13, Jan 2011
6. **Anghelescu I., Coricovac A., Dracea L., Codreanu D., Marinescu B.** Environmental factors and infertility - particular aspects in Romania's population. *AMT*, v. II, no. 2, 2014, p. 161-4
7. **Abma J.C., Chandra A., Mosher W.D., Peterson L.S., Piccinino L.J.** Fertility, family planning, and women's health: new data from the 1995 National Survey of Family Growth. *Vital Health Stat* 1997; 23:1-114
8. **van Noord-Zaadstra B.M., Looman C.W., Alsbach H., Habbema J.D., te Velde E.R., Karbaat J.** Delaying childbearing: effect of age on fecundity and outcome of pregnancy. *Br Med J* 1991; 302:1361-1365
9. **Dunson D.B., Colombo B., Baird D.D.** Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Hum Reprod* 2002; 17:1399-1403
10. ESHRE Capri Workshop Group. Fertility and ageing. *Hum Reprod Update* 2005; 11:261-276.
11. **Broekmans F.J., Soules M.R., Fauser B.C.** Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev* 2009; 30:465-493
12. **Eimers J.M., te Velde E.R., Gerritse R., Vogelzang E.T., Looman C.W., Habbema J.D.** The prediction of the chance to conceive in subfertile couples. *Fertil Steril* 1994; 61:44-52.
13. **Collins J.A., Burrows E.A., Willan A.R.** The prognosis for live birth among untreated infertile couples. *Fertil Steril* 1995; 64:22-28.
14. **Hunault C.C., Laven J.S., van Rooij I.A., Eijkemans M.J., te Velde E.R., Habbema J.D.** Prospective validation of two models predicting pregnancy leading to live birth among untreated subfertile couples. *Hum Reprod* 2005; 20:1636-1641.
15. **Nygren K.G., Andersen A.N.** Assisted reproductive technology in Europe, 1999. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*, 2002
16. **Nygren K.G., Andersen A.N.** Assisted reproductive technology in Europe, 1997. Results generated from European registers by ESHRE. European IVF-Monitoring Programme (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod* 2001a; 16:384-391
17. **Nyboe Andersen A., Gianaroli L., Nygren K.G.** Assisted reproductive technology in Europe, 2000. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2004; 19:490-503.
18. Center for Disease Control and Prevention. Assisted reproductive technology success rates 2004. National summary and fertility clinic report. 2006.
19. **Watkins A.J., Lucas E.S. & Fleming T.P.** (2010). Impact of the periconceptional environment on the programming of adult disease. *Journal of developmental origins of health and disease*, 1(02), 87-95.
20. **Minaretzis D., Harris D., Alper M.M., Mortola J.F., Berger M.J., Power D.** (1998). Multivariate analysis of factors predictive of successful live births in vitro fertilization (IVF) suggests strategies to improve IVF outcome. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 15(6), 365-371.
21. **Baker V.L., Luke B., Brown M.B., Alvero R., Frattarelli J.L., Usadi R., Armstrong A.Y.** (2010). Multivariate analysis of factors affecting probability of pregnancy and live birth with in vitro fertilization: an analysis of the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System. *Fertility and sterility*, 94(4), 1410-1416.
22. **Aldrich J.H., Nelson F.D.** (1984) Linear probability, logit, and probit models, Thousand Oaks, CA: Sage.
23. **Caragea N.** (2015). Statistică – concepte și metode de analiză a datelor, Editura Mustang, București. ISBN 978-606-652-063-8.
24. **Fox J.**, 2008, Applied Regression Analysis and Generalized Linear Models. 2nd edition. Sage.
25. **Broekmans F.J., Soules M.R., Fauser B.C.** (2009). Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocrine reviews*, 30(5), 465-493.
26. **Tatone C., Amicarelli F., Carbone M.C., Monteleone P., Caserta D., Marci R., Focarelli R.** (2008). Cellular and molecular aspects of ovarian follicle ageing. *Human reproduction update*, 14(2), 131-142.
27. **Gilchrist R.B., Lane M., Thompson J.G.** (2008). Oocyte-secreted factors: regulators of cumulus cell function and oocyte quality. *Human reproduction update*, 14(2), 159-177.
28. **Enginsu M.E., Pieters M.H.E.C., Dumoulin J.C.M., Evers J.L.H., Geraedts J.P.M.** (1992). Male factor as determinant of in-vitro fertilization outcome. *Human Reproduction*, 7(8), 1136-1140.
29. **Miller J.E., Smith T.T.** (2001). The effect of intracytoplasmic sperm injection and semen parameters on blastocyst development in vitro. *Human Reproduction*, 16(5), 918-924.
30. **Rosenfeld C.S., Roberts R.M.** (2004). Maternal diet and other factors affecting offspring sex ratio: a review. *Biology of Reproduction*, 71(4), 1063-1070.
31. **Robker R.L.** (2008). Evidence that obesity alters the quality of oocytes and embryos. *Pathophysiology*, 15(2), 115-121.
32. **Coticchio G., Albertini D. F., De Santis L.** (2013). *Oogenesis*. Springer.
33. **Santos M.A., Kuijk E.W., Macklon N.S.** (2010). The impact of ovarian stimulation for IVF on the developing embryo. *Reproduction*, 139(1), 23-34.
34. **Devreker F., Pogonici E., De Maertelaer V., Revelard P., Van den Bergh M., Englert Y.** (1999). Selection of good embryos for transfer depends on embryo cohort size: implications for the mild ovarian stimulation debate. *Human reproduction*, 14(12), 3002-3008.
35. **Wood C., McMaster R., Rennie G., Trounson A., Leeton J.** (1985). Factors influencing pregnancy rates following in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertility and sterility*, 43(2), 245-250.
36. **van Loendersloot L.L., Van Wely M., Limpens J., Bossuyt P.M.M., Repping S., van Der Veen F.** (2010). Predictive factors in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*, 16(6), 577-589.
37. **VanLoendersloot L.L., van Wely M., Repping S., Bossuyt P.M.M., van der Veen F.** (2013). Individualized decision-making in „IVF: calculating the chances of pregnancy“. *Human Reproduction*, det315.