**GHID DE PRACTICĂ MEDICALĂ**

**ÎN INFERTILITATE**

**2024**

**Cuprins**

1. **SCOPUL GHIDULUI…………………………………………………………………………………………………………… 3**
2. **INTRODUCERE ………………………………………………………………………………………………………………… 4**
3. **GLOSAR…………………………………………………………………………………………………………………………… 8**
4. **GRUP ȚINTĂ – METODOLOGIE DE ELABORARE……………………………………………………………… 15**
5. **PRIORITĂȚI PENTRU IMPLEMENTARE …………………………………………………………………………… 16**
6. **EXPLORAREA ȘI OPTIMIZAREA FERTILITĂȚII NATURALE ………………………………………………. 20**
7. **INVESTIGAȚII GENERALE ADRESATE CUPLULUI INFERTIL ……………………………………………… 22**
8. **TRATAMETUL MEDICAL ȘI CHIRURGICAL ADRESAT CUPLULUI INFERTIL ………………………. 32**
9. **TRATAMENT PRIN TEHNICI DE REPRODUCERE UMANA ASISTATĂ ………………………………. 36**
10. **ASPECTE ETICE ÎN REPRODUCEREA UMANĂ ASITATĂ ………………………………………………….. 52**
11. **BIBLIOGRAFIE …………………………………………………………………………………………………………….. 55**

**SCOP**

Acest ghid dorește să ofere un model de conduită și bune practici pentru a reduce variabilitatea în diagnosticul și tratamentul infertilităţii și pentru a-i sprijini pe cei implicați în managementul cuplurilor care experimentează probleme în obținerea unei sarcini. Ghidul se dorește a fi o bază de lucru pentru un grup de experți din România, grup ce va detalia recomandările existente, individualizându-le conform situației specifice din țara noastră.

Recomandările au fost împărțite în 5 seturi care vizează:

1. Aspecte prioritare în implementare (definirea infertilităţii, criterii de accesare a consultului și a tratamentului de specialitate, consilierea bazată pe factori predictivi ai succesului, onco-fertilitatea, managementul endometriozei la pacientele infertile, managementul infertilității inexplicabile, strategii de embriotransfer)
2. Exploatarea și optimizarea fertilității naturale
3. Investigații generale adresate cuplului infertil
4. Tratament medical și chirurgical adresat cuplului infertil
5. Tratament prin tehnici de reproducere asistată (inseminare intrauterină, FIV, ICSI)

Trebuie subliniat faptul că aceste recomandări promovează abordarea cuplurilor cu probleme de fertilitate printr-o conduită focalizată pe pacient și bazată pe evidențe științifice. Îngrijirea și tratamentul trebuie să țină cont de nevoile și preferințele individuale ale acestor pacienți; ei trebuie să aibă oportunitatea de a lua o decizie informată în legătură cu tratamentul lor în parteneriat cu medicii și asistentele din această profesie.

Conform procentelor general acceptate, prevalența pe afecțiuni a infertilității este următoarea:

* Infertilitate inexplicabilă (fără cauze feminine/masculine identificate) (25%)
* Disfuncții ovulatorii (25%)
* Disfuncții tubare (20%)
* Factori masculini care produc infertilitate (30%)
* Afecțiuni uterine și peritoneale (10%).
* În aproximativ 40% din cazuri se regăsesc atât afecțiuni feminine cât și masculine care produc infertiltate [1].

**INTRODUCERE**

Terminologia standardizată trebuie să ajute la analiza tendințelor la nivel mondial în ceea ce privește Reproducerea Umană Asistată (RUA) și la compararea rezultatelor între țări și regiuni. Acest glosar va contribui la o comunicare mai standardizată între profesioniștii specializați în Tehnici de Reproducere Umană Asistată (ART) precum și între responsabilii registrelor naționale, regionale și internaționale.

Infertilitatea (sterilitatea) este definită ca find lipsa concepţiei după un an de zile de contact sexual neprotejat, iar după vârsta de 35 de ani intervalul se scurtează la 6 luni. Afectează aproximativ 10% din cupluri, şi se estimează că apar în jur de 2 milioane de noi cupluri infertile pe an şi numărul lor este în creștere. Legat de terminologie, este de amintit faptul că noțiunea de fertilitate înseamnă capacitatea de a concepe o sarcină, este un potenţial. Fecunditatea reprezintă capacitatea de a menţine o sarcină până la viabilitate, este un fapt: “am un copil” este contrariul infecundităţii. Este deci posibil de a fi fertilă dar infecundă (cazuri cu avorturi recurente). Literatura anglo-saxonă utilizează termenul de infertilitate mai frecvent. Se consideră că aproximativ 84% din cupluri vor concepe o sarcină în primul an de viață sexuală normală și alte 8% din cupluri vor concepe în următorul an, deci rata cumulativă a sarcinilor va fi de aproximativ 92% după 24 de luni.

Vârsta partenerului feminin este cel mai important factor al fertilităţii cuplului: pentru 20-24 de ani, rata de concepţie spontană este de 85% la 12 luni; pentru 35-3ani, rata de concepţie spontană scade la 60% la 12 luni. Îmbătrânirea populaţiei este una dintre cele mai importante provocări sociale şi economice cu care se confruntă societatea în secolul al XXI-lea. Până în 2025, peste 20% din europeni vor avea cel puţin 65 de ani. De asemenea, se va produce o creştere rapidă a numărului celor de peste 80 de ani.

Potrivit statisticilor Institutului Naţional de Statistică, în România, fertilitatea a intrat pe un trend descendent accentuat. În prezent, rata este de 1,3 copii per femeie, una dintre cele mai scăzute valori din Europa. Se estimează că, în acest ritm, în 2050 România va ajunge la o populaţie de doar 14 milioane de locuitori, faţă de aproximativ 19 milioane, cât sunt în prezent.

Mai mult, lipsa unor politici coerente de creştere a natalităţii va duce la:

**1.** scăderea numărului populaţiei,

**2.** reducerea numerică a persoanelor active şi

**3.** creşterea numerică a persoanelor inactive, cu consecinţe asupra scăderii fondurilor necesare susţinerii populaţiei în vârstă.

Amânarea momentului naşterii unui copil, creşterea incidenţei infertilităţii primare şi a bolilor cu transmitere sexuală au dus la scăderea ratei fertilităţii în toată lumea (Nachtigall 2006). În toate ţările Uniunii Europene, rata fertilităţii este sub nivelul de înlocuire de peste 10 ani (Eurostat 2009). Şi România se încadrează în trendul european, în care multe din cupluri decid să amâne momentul concepţiei pentru a-şi consolida înainte poziţia social-economică. Astfel, tot mai multe cupluri decid să conceapă după vârsta de 35 de ani, vârstă la care rezerva ovariana este în scădere iar calitatea ovocitelor este tot mai deficitară. Sporul natural este negativ mereu începând din anul 1992. În România ultimilor ani populaţia s-a redus în mod continuu. Mai mult, îmbătrânirea populaţiei este una dintre cele mai importante provocări sociale şi economice cu care se confruntă societatea în secolul al XXI-lea. Schimbarea istoriei României, începută la Timişoara în 1989, a permis înfrăţirea Clinicii Universitare de Obstetrică-Ginecologie Bega Timișoara cu Unifrau Klinik din Heidelberg. Primul centru de fertilizare în vitro (FIV) din ţara noastră a fost inaugurat la 20 mai 1995, în cadrul Clinicii de Obstetrica - Ginecologie Bega din Timişoara, condus de Prof. Univ. Dr. Ioan Munteanu. La 6 februarie 1996 se naşte primul copil – Daniel – prin fertilizare în vitro din România. Câteva luni mai târziu, 22-25 mai, Timişoara găzduieşte cel de-al 28 lea Congres Internaţional pentru studiul Fiziopatologiei sarcinii, care a însemnat o mare deschidere a obstetricii - ginecologiei romaneşti către centrele din toată lumea, concomitent cu stabilirea unor relaţii colegiale. În următorii ani, la Clinica din Timişoara se nasc primii copii din sarcinii multiple, copii născuţi din mame purtătoare, fertilizare în vitro la femei de peste 50 de ani. Doi ani mai târziu, în 1999, ia naştere Departamentul de Reproducere Umană Asistată în cadrul Secţiei de Combatere a Sterilităţii Cuplului a Spitalului “Prof. Dr. Panait Sârbu” sub directa coordonare a Prof. Dr. Bogdan Marinescu. Tot aici în martie 2002 se obţine prima sarcină cu embrioni congelaţi.

Legea 588/2004, aprobată prin Ordonanţa nr. 79/19 august 2004, privind înfiinţarea Agenţiei Naţionale de Transplant, instituţie publică cu personalitate juridică, organ de specialitate în subordinea Ministerului Sănătăţii, şi care reprezintă autoritatea competentă în domeniul transplantului care realizează politicile şi programul naţional de transplant de organe, ţesuturi şi celule de origine umană. Agenţia Naţională de Transplant are următoarele scopuri:

**a)** coordonarea activităţii de prelevare, transport şi alocare de organe de origine umană pentru transplantare la om;

**b)** coordonarea activităţii de prelevare, preparare, conservare, validare, alocare, stocare şi transport pentru transplantul de ţesuturi şi celule umane pentru utilizare terapeutică pe teritoriul României;

**c)** elaborarea de proiecte de acte normative în vederea îndeplinirii atribuţiilor specifice pe care le propune spre aprobare şi legiferare Ministerului Sănătăţii;

**d)** reprezentarea în raporturile cu organismele internaţionale similare.

România este printre singurele țări din Europa de Est în care fertilitatea NU ESTE SUSŢINUTĂ de Stat comparativ cu alte țări europene. Avem cel mai mic număr de proceduri de Fertilizare în Vitro din Europa de Est! – în jur de 5000 din care numai o mică parte sunt susţinute PARŢIAL de stat (este achitat doar jumătate din costul unui ciclu de FIV la cuplurile admise în Programul Național de FIV).

În ţările din fosta Yugoslavie, în Bulgaria, până şi în Kosovo şi Macedonia guvernele susţin 3-4 proceduri de fertilizare în vitro pentru fiecare cuplu infertil care se adreseză serviciilor de reproducere medicală asistată. Ungaria susţine 10.000 de proceduri pe an, Polonia a ridicat de la 5 la 6 numărul de proceduri pe cuplu infertil care doreşte copii şi în total au cu mult peste 15.000 de cupluri! Republica Cehă continuă programul de donare de ovocite deoarece au înţeles că aceasta este o modalitate de ajutor a cuplurilor infertile în contextual îmbătrânirii vârstei de procreere. Din nefericire, România nu are până în prezent o Lege a Reproducerii Umane Asistate. Un proiect de lege este discutat în Comisia de Sănătate din Camera Deputaților și s-a subliniat necesitatea finalizării acestei legi. Este absolut necesar să fie consultați specialiștii în domeniu și să se finalizeze o lege modernă, permisivă, conform standardelor europene, care să combată turismul medical prin plecarea cuplurior infertile din România pentru a face FIV în alte ţări.

Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România (SOGR) a demarat din Octombrie 2018 procesul de revizuire al Ghidurilor de Obstetrică Ginecologie, implicați fiind toţi liderii de opinie de specialitate din România. În anul 2018 a fost începută realizarea Ghidului de Bună Practică în Infertilitate. Procesul elaborării acestui ghid a presupus o echipă complexă alcătuită din coordonator, scriitori, doi evaluatori externi și un integrator comun tuturor ghidurilor. Pentru realizarea Ghidul de Bună Practică în Infertilitate, au fost analizate ghidul Societății Europene de Reproducere Umană și Embriologie (ESHRE), dar și ghidurile naționale din Marea Britanie și Franța. Odată finalizat, ghidul a stat în transparență pe site-ul SOGR și observațiile, comentariile au fost centralizate și analizate ulterior. În final, în perioada 29-30 Martie 2019 a avut loc în București Reuniunea Națională de Consens a SOGR, pentru aprobarea noilor ghiduri şi a celor revizuite. Timp de 2 zile, participanții, profesorii și conferențiarii din toate centrele universitare ale țării au evaluat conținutul fiecărui ghid și au agreat prin consens ghidul.

Fertilizarea în vitro (FIV) este cea mai eficientă formă de tehnologie de reproducere umană asistată (RUA). Înglobează o serie complexă de proceduri utilizate pentru a ajuta cuplurile infertile să obțină o sarcină sau, în anumite situaţii, pentru a preveni transmiterea unor boli genetice.

Spre deosebire de inseminarea artificială, o altă procedură de reproducere asistată mai simplă, în care sperma este plasată în uter, iar concepția se întâmplă astfel în mod normal, FIV presupune combinarea ovocitelor și a spermei în afara corpului, în laborator. Odată ce se formează unul sau mai mulți embrioni, aceștia sunt apoi plasați în uter. FIV este o procedură mult mai complexă și mai costisitoare decât inseminarea artificială. Fertilizarea în vitro este o procedură concepută pentru a trata infertilitatea și a evita transmiterea anumitor afecțiuni genetice grave, cu scopul de a se naște un copil sănătos. Procedura se poate efectua folosind propriile ovocite și sperma partenerului sau, în cazuri particulare, poate implica atât ovocite, cât și spermatozoizi de la donatori. Practic, constă în fertilizarea artificială, în condiții de laborator, a ovocitelor. Acestea sunt prelevate în anestezie prin aspirație din ovare și apoi fertilizate cu spermatozoizii recoltați de la partener sau donați de un donator anonim în laborator sau provenind de la o bancă de spermă acreditată. Odată produs procesul de fertilizare, în curs de câteva zile se va obține un număr de embrioni. Dintre aceștia se va alege unul (de preferat) sau mai mulți, care sunt transferați în uter, cu scopul de a obține sarcina. Restul embrionilor se pot crioconserva pentru o utilizare ulterioară. Actualmente, din mai multe considerente, se preferă transferul unui singur embrion.

Un ciclu complet de FIV durează aproximativ trei săptămâni. Uneori, acești pași sunt împărţiţi în diferite etape, iar procesul poate dura mai mult.

Fertilizarea în vitro se recomandă cuplurilor (sunt enumerate principalele indicații ale FIV):

* în care partenera are trompele uterine absente sau blocate, deseori medicul poate recomanda scoaterea trompelor afectate și nefuncționale acestea având un efect nefast asupra implantării embrionilor;
* infertilitate anovulatorie - cuplurile cu infertilitate anovulatorie, care au reușit să obțină ovulaţia ca urmare a tratamentului farmacologic, dar care nu au reuşit să conceapă un copil după 6 luni, pot apela la fertilizarea în vitro;
* infertilitatea severă masculină - numărul de spermatozoizi sau motilitatea spermatozoizilor este scăzută sau sperma trebuie extrasă chirurgical din testicule sau epididim;
* inseminarea intrauterină eșuată cu spermatozoizi de la un donator - când cuplurile infertile au încercat, dar nu au reușit să obţină o sarcină după ce au urmat 3 cicluri de tratament de inseminare intrauterină, timp în care s-au folosit spermatozoizii de la un donator, atunci este recomandată fertilizarea în vitro care folosește tot spermatozoizii obținuți de la un donator;
* în care se constată diferite cauze de infertilitate (de exemplu, endometrioza, tulburări de ovulație, infertilitate inexplicabilă, etc.), și alte metode de tratament nu au dat rezultate;
* în care unul dintre parteneri are o boală genetică moștenită, iar partenerii doresc să evite transmiterea afecțiunii copilului lor - în acest caz, FIV este combinată cu un diagnostic genetic preimplantațional. Acest lucru înseamnă că embrionii sunt testați şi sunt transferați în uter numai embrionii sănătoși;
* în care partenera suferă de insuficiență ovariană prematură - în acest caz se recomandă folosirea de ovocite provenite de la o donatoare.
* în care partenera are o vârstă reproductivă avansată, deoarece timpul de concepție este esențial, iar ratele de sarcină cu alte terapii sunt mici;

Fertilizarea în vitro este indicată în cazul în care tratamentele pentru infertilitate au eșuat de mai multe ori. Dacă nu există niciun fel de contraindicaţii, orice cuplu sau orice femeie necăsătorită este îndreptăţit/ă să aplice pentru fertilizarea în vitro, pentru orice formă de infertilitate.

Pentru fertilizarea în vitro (FIV) există câteva contraindicații, cum ar fi:

• bolile mintale și bolile somatice (este obligatorie efectuarea unui consult psihologic al cuplului înainte de a începe procedura de FIV);

• malformațiile uterine congenitale sau patologia uterină dobândita care fac imposibilă implantarea embrionului sau sarcina propriu-zisă;

• tumorile ovariene;

• bolile acute inflamatorii, indiferent de unde sunt localizate acestea.

În funcţie de situația cuplului infertil, în cadrul FIV se pot folosi:

* ovulele femeii și spermă de la partenerul ei;
* ovulele femeii și spermă de la un donator;
* ovulele de la o donatoare și spermă partenerului femeii;
* ovulele de la o donatoare și spermă de la un donator
* embrionii donați.

**GLOSAR**

**Anomalii congenitale:** toate anomaliile structurale, funcționale și genetice diagnosticate la feții avortați, la naștere sau în perioada neonatală.

**ANT:** Agenția Națională de Transplant

**Avort indus:** întreruperea unei sarcini clinice care are loc înainte de împlinirea a 24 de săptămâni complete de vârstă gestațională (22 săptămâni după fertilizare) sau, dacă nu se cunoaște vârsta gestațională, a unui embrion/făt de mai puțin de 500 de grame.

**Avort spontan:** pierderea spontană a unei sarcini clinice care are loc înainte de împlinirea a 24 de săptămâni complete de vârstă gestațională (22 săptămâni după fertilizare) sau, dacă nu se cunoaște vârsta gestațională, a unui embrion/făt de mai puțin de 500 de grame.

**Avort spontan recurent:** pierderea spontană a două sau a mai multe sarcini clinice, consecutiv.

**Blastocist:** un embrion, la cinci sau șase zile după fertilizare, cu o masă celulară internă, strat exterior de trofectoderm și o cavitate blastocel umplută cu lichid.

**BOP:** Boala Ovarelor Polichistice.

**Ciclu anulat:** un ciclu ART în care stimularea sau monitorizarea ovariană a fost efectuată cu intenția de a trata, dar nu s-a ajuns la aspirație foliculară sau, în cazul unui embrion decongelat, nu s- a efectuat transferul embrionului.

**Crioconservare:** înghețarea sau vitrificarea și stocarea gameților, zigoților, embrionilor sau țesutului gonadal.

**Ciclul de transfer embrionar:** un ciclu ART în care unul sau mai mulți embrioni sunt transferați în uter.

**Ciclul de transfer de embrioni congelați/dezghețați (FET):** o procedură ART în care se efectuează monitorizarea ciclului cu intenția de a transfera un embrion înghețat/dezghețat sau mai mulți embrioni congelați/dezghețați. Notă: Un ciclu FET este inițiat atunci când se administrează medicație specifică sau când se începe monitorizarea ciclului cu intenția de a trata.

**Ciclul ovocitelor înghețate/dezghețate:** o procedură ART în care se efectuează monitorizarea ciclului cu intenția de a fertiliza ovocitele dezghețate și de a efectua transferul embrionar.

**Ciclu inițiat:** un ciclu ART în care pacienta primește medicamente specifice pentru stimularea ovariană sau monitorizare în cazul ciclurilor naturale, cu intenția de a trata, indiferent dacă se încearcă sau nu aspirația foliculară.

**Ciclu natural modificat:** o procedură IVF în care unul sau mai multe ovocite sunt colectate din ovare în timpul unui ciclu menstrual spontan. Medicamentele sunt administrate cu singurul scop de a bloca creșterea spontană a LH și/sau de a induce maturarea finală a ovocitelor.

**Ciclu natural IVF:** o procedură de IVF în care unul sau mai multe ovocite sunt colectate din ovare în timpul unui ciclu menstrual spontan fără administrarea de medicamente.

**Ciclu de donare a ovocitelor:** un ciclu în care ovocitele sunt colectate de la un donator, sunt fertilizate și, ulterior, embrionul transferat.

**Ciclu de de donare de ovocite:** un ciclu ART în care pacienta primește ovocite de la un donator.

**Ciclu de donare de spermă:** un ciclu ART în care o pacientă primește spermatozoizi de la un donator care este altcineva decât partenerul ei.

**Chirurgie reproductivă:** proceduri chirurgicale efectuate pentru a diagnostica, conserva, corecta și/sau îmbunătăți funcția reproductivă.

**Deces neonatal precoce:** decesul unui copil născut viu în termen de 7 zile de la naștere.

**Donarea de embrioni:** transferul unui embrion rezultat din gameți (spermatozoizi și ovocite) care nu provin de la pacienta primitoare și de la partenerul acesteia.

**Decesul fătului (copil născut mort):** moartea înainte de expulzia completă sau extragerea din mamă a unui produs de fertilizare la cel puțin 24 de săptămâni complete de vârstă gestațională. Decesul este indicat de faptul că, după o astfel de separare, fătul nu respiră și nu prezintă alte semne de viață, cum ar fi bătăi ale inimii, pulsația cordonului ombilical sau mișcarea voluntară a mușchilor.

**Diagnostic genetic preimplantare (PGD):** analiza corpurilor polare, blastomerilor sau trofectodermului din ovocite, zigoți sau embrioni pentru a depista modificările genetice, structurale și/sau cromozomiale specifice.

**Deces neonatal:** decesul unui copil născut viu în primele 28 de zile de la naștere.

**Ecloziune asistată a embrionului:** o procedură în vitro în care zona pelucidă a embrionului este fie subțiată, fie perforată prin metode chimice, mecanice sau cu laser pentru a ajuta la separarea blastocistului.

**Embrion:** produsul diviziunii zigotului până la sfârșitul stadiului embrionar, la opt săptămâni după fertilizare.

**Ecloziune:** procesul prin care un embrion în stadiul de blastocist se separă de zona pelucidă.

**Fertilizare:** pătrunderea spermatozoizilor în ovul și combinarea materialului genetic al acestora care conduce la formarea unui zigot.

**Făt:** produsul fertilizării de la finalizarea dezvoltării embrionare, la opt săptămâni complete după fertilizare, până la avort sau naștere.

**Fertilizarea în vitro (IVF):** o procedură ART care implică fertilizarea extracorporeală.

**Gestație/naștere multiplă:** o sarcină/naștere cu mai mult de un făt/nou-născut.

**Greutate extrem de redusă la naștere:** greutate la naștere mai mică de 1.000 de grame.

**Greutate mică la naștere:** Greutate la naștere mai mică de 2.500 de grame.

**HEPA:** filtre de control al aerului cu mare eficiență.

**HIV:** Human Immunodeficiency Virus (virusul imunodeficienței umane)

**HPV:** Human Papilloma Virus (virusul papilloma uman)

**HVB:** hepatita virală B

**HVC:** hepatita virală C

**Implantare:** atașarea și penetrarea ulterioară a blastocistului fără zona pelucidă (de obicei în endometru) care începe la cinci până la șapte zile după fertilizare.

**IMC:** Index de Masă Corporală

**Inducerea ovulației (OI):** tratamentul farmacologic aplicat pacientelor cu anovulație sau oligo-ovulație cu intenția de a induce cicluri ovulatorii normale.

**Infertilitate (definiție clinică):** o boală a aparatului reproducător definită de eșecul obținerii unei sarcini clinice după 12 luni de relații sexuale regulate neprotejate, iar după vârsta de 35 ani intervalul este de 6 luni.

**Injectarea intra-citoplasmatică a spermei (ICSI):** o procedură prin care un singur spermatozoid este injectat în citoplasma ovocitelor.

**IUI:** Inseminare Intrauterină

**IVM:** Maturarea în vitro a ovocitelor

**LPS:** susținerea fazei luteale

**Mortalitate perinatală:** deces fetal sau neonatal care apare în timpul sarcinii târzii (după 24 de săptămâni de vârstă gestațională complete), în timpul nașterii și până la 7 zile complete după naștere.

**Mama purtătoare (surogat):** o pacientă care poartă o sarcină cu acordul că va ceda produsul nașterii viitorului(ilor) părinte(ți). Gameții pot proveni de la viitorul(ii) părinte(ți)și/sau de la o terță parte (sau părți).

**Mic pentru vârsta gestațională:** greutatea la naștere mai mică decât 2 deviații standard sub medie sau mai mică decât centila a 10-a, conform graficelor locale de creștere intrauterină.

**MESA:** Aspirație microchirurgicală a spermei epididimare.

**MESE:** Extragerea microchirurgicală a spermei epididimare.

**Micromanipulare:** o tehnologie care permite efectuarea unor mici proceduri chirurgicale pe spermatozoizi, ovocite, zigoți sau embrioni.

**MicroTESE:** Extracție microchirurgicală a spermei testiculare

**Naștere:** expulzia sau extragerea unuia sau a mai mulți feți de la mamă după 24 de săptămâni complete de vârstă gestațională

**Naștere prematură precoce:** nașterea unui copil viu sau mort care are loc între săptămânile a 24-a și a 28-a de vârstă gestațională.

**Naștere prematură:** nașterea unui copil viu sau mort între săptămânile a 24-a și a 37-a complete de vârstă gestațională.

**Nașterea la termen:** nașterea unui copil viu sau mort care are loc între săptămânile a 37-a și a 42-a de vârstă gestațională.

**Naștere a unui copil viu:** expulzia sau extragerea completă de la mama sa a unui produs de fertilizare, indiferent de durata sarcinii, care, după separare, respiră sau prezintă orice alte semne de viață, precum bătăi ale inimii, pulsația cordonului ombilical ori mișcarea voluntară a mușchilor, indiferent dacă cordonul ombilical a fost tăiat sau dacă placenta este atașată.

**Naștere supramaturată:** nașterea unui copil viu sau mort care are loc după 42 de săptămâni complete de vârstă gestațională.

**PESA:** Aspirarea percutanată a spermei epididimare

**Perioada neonatală:** intervalul de timp care începe la naștere și se termină la 28 de zile după naștere.

**Rata sarcinilor clinice:** numărul de sarcini clinice exprimat la 100 de cicluri inițiate, cicluri de aspirație sau cicluri de transfer embrionar. Notă: Când se menționează rata sarcinilor clinice, trebuie specificat numitorul (cicluri inițiate, aspirate sau de transfer embrionar).

**Rata nașterilor după tratamentul ART per pacient:** numărul de nașteri cu cel puțin un copil născut viu pentru fiecare pacient în urma unui număr specificat de tratamente ART.

**Rata nașterilor:** numărul de livrări exprimat la 100 de cicluri inițiate, cicluri de aspirație sau cicluri de transfer de embrioni. Când se menționează rata nașterilor, trebuie specificat numitorul (cicluri inițiate, aspirate sau de transfer embrionar). Aceasta include nașterile care au dus la nașterea unuia sau a mai mulți copii vii și/sau născuți morți. Notă: Nașterea unui singur copil dintr-o sarcină uniovulară, a gemenilor sau alte sarcini multiple se înregistrează ca o singură naștere.

**Rata cumulativă a nașterilor cu cel puțin un copil născut viu:** numărul estimat de nașteri cu cel puțin un copil născut viu rezultat dintr-un ciclu ART inițiat sau aspirat, inclusiv ciclul în care sunt transferați embrioni proaspeți și ciclurile ART ulterioare cu embrioni înghețați/decongelați. Această rată este utilizată atunci când un număr mai mic față de numărul total de embrioni proaspeți și/sau congelați/decongelați au fost utilizați dintr-un ciclu ART. Notă: Nașterea unui singur copil dintr-o sarcină uniovulară, a gemenilor sau alte sarcini multiple se înregistrează ca o singură naștere.

**Reducerea embrionilor/feților:** o procedură de reducere a numărului de embrioni sau feți viabili într-o sarcină multiplă.

**Rata de implantare:** numărul de saci gestaționali observați, împărțit la numărul de embrioni transferați.

**Rata nașterilor de copii vii:** numărul de nașteri care au dus la cel puțin un copil născut viu, exprimat la 100 de cicluri inițiate, cicluri de aspirație sau cicluri de transfer embrionar. Când se menționează rata nașterilor, trebuie specificat numitorul (cicluri inițiate, aspirate sau de transfer embrionar).

**Reproducere umană asistată medical (RUAM):** reproducerea produsă prin inducerea ovulației, stimularea ovariană controlată, declanșarea ovulației, proceduri ART și inseminarea intrauterină, intracervicală și intravaginală cu material seminal al soțului/partenerului sau donatorului.

**Rata totală a nașterilor cu cel puțin un copil născut viu:** numărul total estimat de nașteri cu cel puțin un copil născut viu rezultat dintr-un ciclu ART inițiat sau aspirat, inclusiv toate ciclurile ART cu embrioni proaspeți și toate ciclurile ART cu embrioni înghețați/dezghețați. Această rată este utilizată atunci când au fost utilizați toți embrionii proaspeți și/sau congelați/dezghețați dintr-un ciclu ART. Notă: Nașterea unui singur copil dintr-o sarcină uniovulară, a gemenilor sau alte sarcini multiple se înregistrează ca o singură naștere.

**RCT:** studii clinice randomizate

**Sarcina clinică cu bătăi cardiace fetale:** sarcină diagnosticată ecografic sau documentație clinică a cel puțin unui făt cu bătăi cardiace. Aceasta include și sarcină ectopică.

**Stimularea ovariană controlată (COS) pentru ART:** tratament farmacologic prin care pacientele sunt stimulate să inducă dezvoltarea foliculilor ovarieni multipli pentru a obține ovocite multiple la aspirația foliculară.

**Stimularea ovariană controlată (COS) pentru cicluri non-ART:** tratament farmacologic pentru paciente prin care ovarele sunt stimulate să producă mai mult de un ovocit.

**Sarcină ectopică:** o sarcină în care implantarea are loc în afara cavității uterine.

**Sarcină biochimică (avort spontan preclinic/avort spontan):** o sarcină diagnosticată numai prin depistarea HCG în ser sau urină și care nu se transformă într-o sarcină clinică.

**Sarcina clinică:** o sarcină diagnosticată prin vizualizarea ecografică a unuia sau a mai mulți saci gestaționali sau prin semne clinice de sarcină evidente. Aceasta include și sarcină ectopică. Notă: sacii gestaționali multipli sunt considerați ca fiind o singură sarcină clinică.

**Sac gestațional:** o structură lichidiană asociată cu sarcina timpurie, care poate fi localizată în interiorul sau în afara uterului (în cazul unei sarcini ectopice).

**Stimulare ovariană ușoară pentru FIV:** o procedură în care ovarele sunt stimulate fie cu gonadotropine și/sau cu alți compuși, cu intenția de a limita numărul de ovocite obținute pentru FIV.

**Sindrom de hiperstimulare ovariană (SHSO):** un răspuns sistemic exagerat la stimularea ovariană caracterizat printr-un spectru larg de manifestări clinice și de laborator. Este clasificat ca ușor, moderat sau sever, în funcție de gradul de distensie abdominală, de mărirea ovarelor și de complicații respiratorii, hemodinamice și metabolice.

**Screening genetic preimplantare (PGS):** analiza corpurilor polare, blastomerilor sau trofectodermului din ovocite, zigoți sau embrioni pentru a depista aneuploidia, mutațiile și/sau rearanjarea ADN-ului.

**Sac(i) sau embrion(i) dispăruți:** dispariția spontană a unuia sau a mai mulți saci sau embrioni gestaționali într-o sarcină în curs, documentată ecografic.

**Tehnologie de reproducere asistată (ART):** toate tratamentele sau procedurile care includ manipularea în vitro a ovocitelor și a spermatozoizilor sau a embrionilor umani, în scopul obținerii unei sarcini. Aceasta include, dar fără a se limita la, fertilizarea în vitro și transferul embrionilor, transferul în interiorul trompei uterine al gameților și al zigoților, transferul tubar al embrionilor, crioconservarea gameților și embrionilor, donarea de ovocite și embrioni și mame purtătoare de sarcină. ART nu include inseminarea asistată (inseminarea artificială) folosind spermatozoizii fie de la partenerul unei paciente, fie de la un donator de spermatozoizi.

**Transfer selectiv de embrioni:** transferul unuia sau al mai mulți embrioni, selectați dintr-o cohortă mai mare de embrioni disponibili.

**Transferul de embrioni (ET):** procedura în care unul sau mai mulți embrioni sunt introduși în uter sau trompa uterină.

**Torsiune ovariană:** rotirea parțială sau completă a pediculului vascular ovarian care provoacă obstrucția fluxului sanguin ovarian și care poate duce la necrozarea țesutului ovarian.

**TESA:** Aspirarea spermei testiculare.

**TESE:** Extracția spermei testiculare.

**Vârsta gestațională:** vârsta unui embrion sau făt calculată prin adăugarea a 2 săptămâni (14 zile) la numărul de săptămâni complete de la fertilizare. Notă: Pentru transferurile de embrioni congelați/decongelați, se calculează o dată estimativă a fertilizării prin scăderea vârstei embrionului la îngheț din data transferului ciclului FET.

**Vitrificare:** o metodă de crioconservare ultrarapidă care previne formarea de gheață în suspensie care este transformată într-un solid asemănător sticlei.

**GRUP ŢINTĂ**

Ghidul este destinat tuturor specialiștilor implicați în fertilizarea in vitro si embriotransfer din centrele acreditate din Romania.

**METODOLOGIE DE ELABORARE**

Prezentul ghid a fost elaborat in cadrul proiectului SIPOCA 696 „Imbunatațirea procesului de reglementare in domeniul transplantului” COD SMIS 129166, si, odată finalizat de coordonator, a fost trimis pentru revizie la Comisia pentru verificarea si recepția calitativă și cantitativă a livrabilelor, instituită prin Ordinul Ministrului Sanatatii nr. 312/09.02.2021. Această versiune a fost prezentată și supusă discuției în cadrul grupului de experți din cadrul Workshop-ului regional „*Particularități privind elaborarea protocoalelor și standardizarea ghidurilor de practică medicală în domeniul transplantului de os tendon, piele, cornee și fertilizare in vitro și embriotransfer*” organizat in perioada 14 – 16.01.2022 la Iasi. Ghidul a fost dezbătut și agreat prin consens din punct de vedere al conținutului tehnic, gradării recomandărilor și al formulării. Coordonatorul a luat în considerare și a încorporat, după caz, comentariile și propunerile de modificare făcute de evaluatorii externi și de pe site și au redactat versiunea finală a ghidului.

Pe parcursul ghidului, prin termenul de medic se va înțelege medicul de specialitate ginecologie, căruia îi este dedicat în principal ghidul clinic. Acolo unde s-a considerat necesar, specialitatea medicului a fost enunțată în clar, pentru a fi evitate confuziile de atribuire a responsabilității actului medical.

**PRINCIPII**

Prezentul Ghid a fost redactat pe baza dovezilor actuale care descriu managementul pacienților diagnosticati cu inferilitate și a recomandărilor de bună practică medicală din literatura de specialitate. Dovezile ştiinţifice care stau la baza ghidului sunt preluate conform ghidului Societății Europene de Reproducere umană și Embriologie (ESHRE).

**DATA REVIZIEI**

Acest ghid clinic va fi revizuit anual sau în momentul în care apar dovezi științifice noi care modifică recomandările făcute.

# 1. PRIORITĂȚI PENTRU IMPLEMENTARE

Deși infertilitatea este o afecțiune cronică, există scenarii clinice în care întârzierea accesării tratamentului, sau dimpotrivă, supra-tratamentul (chirurgical său medical) poate afecta serios șansele cuplului de a obține o sarcină sau poate crea premizele complicațiilor iatrogene de tipul sarcinilor multiple sau a sindromului de hiperstimulare ovariană.

Orice cuplu, pentru diagnosticul primit, are dreptul la o a doua opinie medicală!

**1.1 DEFINIREA INFERTILITĂȚII**

Conform Organizației Mondiale a Sănătății infertilitatea este definită că boală a sistemului reproductiv feminin și/sau masculin și este pe locul 5 în topul afecțiunilor cronice.

Infertilitatea poate fi:

**Primară** – când femeia nu a rămas niciodată gravidă

**Secundară** – când femeia a mai avut o sarcină, dar are dificultăți în a obține o altă sarcină

Unei femei de vârstă reproductivă tânăra (sub 35 ani\*) care nu a conceput după 1 an de activitate sexuală vaginală fără protecție contraceptivă, în absența oricărei cauze știute de infertilitate, trebuie să i se ofere posibilitatea unei evaluări clinice și a unor investigații de specialitate împreună cu partenerul. Această evaluare inițială va cuprinde și o investigare amănunțită atât a stilului de viață, cât și a vieții sexuale și va fi utilă în identificarea rapidă a acelor cupluri care au șanse reduse de a concepe neasistat.

Este foarte important să oferim cuplului posibilitatea unui consult de specialitate și a unei evaluări imediate pentru a discuta posibilitățile de concepție și evaluare specializată dacă [1]:

- vârsta femeii este avansată din punct de vedere reproductiv (peste 35 de ani)

- există cauze clinice de infertilitate sau istoric de factori predispozanți pentru infertilitate.

**ASPECTE ESENȚIALE**

1. Furnizorii de servicii medicale vor trebui să definească practic infertilitatea ca fiind perioada de timp în care cuplul a încercat să conceapă fără succes și numai după aceasta sunt justificate atât investigațiile formale, cât și implementarea de posibile tratamente.
2. Cuplurile cu probleme de infertilitate vor trebui îndrumate și tratate de medicul cu competență în tratamentul infertilității, deoarece în acest fel va crește eficiența tratamentului și, consecutiv, se vor îmbunătăți încrederea și satisfacția pacientului.
3. Partenerii cuplurilor care au probleme în a concepe trebuie consultați împreună, deoarece ambii parteneri sunt afectați de deciziile care se vor lua în legătură cu posibilele investigații și cu tratamentele ulterioare.
4. Cuplurilor trebuie să li se ofere posibilitatea de a lua decizii informate în legătura cu investigațiile, tratamentul propus, avantajele și dezavantajele procedurilor, reacțiile adverse precum și cu complicațiile imediate și tardive prin accesul la informații medicale de bază. Această alegere trebuie recunoscută ca parte integrantă a procesului de decizie. Informația verbală trebuie suplimentată cu informații scrise, cât și cu media audio-vizuală.
5. Mediul în care vor avea loc investigațiile despre fertilitatea cuplurilor va trebui să permită posibiltatea purtării unor discuții intime și sensibile [2].
6. În cazul în care este planificat un tratament care poate avea ca rezultat infertilitatea (cum ar fi tratamentul cancerului), se recomandă trimiterea preococe la un consult de specialitate la un medic cu competență în oncofertilitate\*.

\*specialistul în oncofertilitate trebuie să aibă cunoștințe temeinice despre cancer. Indicația de prezervare a fertilității trebuie să țină cont de: dorința femeii de a-și prezerva fertilitatea, de tipul de cancer, de stadiu, de tipul de chimioterapie (nu toate chimioterapicele dau infertilitate), de zona de iradiere, de forma anatomo-patologică, de tipul de chirurgie care se practică (conservatoare sau radicală). Dacă pacientul nu este selectat corect, nu are niciun beneficiu.

1. Cuplurile care sunt îngrijorate de problemele lor de fertilitate și se cunosc ca fiind infectate cronic cu virusul hepatitei B, hepatiei C sau HIV ar trebui dirijate precoce către centrele care au experiență potrivită și facilitează furnizarea de investigații și tratamente necesare.

Pentru cuplurile serodiscordante – femeia negativă și bărbatul pozitiv, fertilizarea în vitro reprezintă metoda ideală de reproducere pentru scăderea transmiterii bolii prin contact sexual neprotejat. (se va analiza și capitolul privind infecțiile virale și FIV din acest ghid).

1. Unei femei de vârstă reproductivă tânăra (cu rezervă ovariană adecvată vârstei) care folosește inseminarea intrauterină pentru a concepe (cu sperma partenerului sau cu spermă de donor) ar trebui să i se ofere posibilitatea unei reevaluări dacă nu a conceput după maximum 3 cicluri de tratament, în absența unor cauze știute de infertilitate. Dacă se folosește sperma partenerului, în cadrul evaluărilor clinice și investigațiilor ulterioare, este recomandat și includerea parternerului.
2. Când cuplurile au probleme de fertilitate, ambii parteneri trebuie informați de faptul că stresul poate afecta atât partenerul feminin, cât și partenerul masculin, poate afecta relația și foarte probabil reduce libidoul și frecvența activităţii sexuale, contribuind astfel la problemele de fertilitate [2].
3. Fertilizarea în vitro poate fi un proces foarte solicitant atât fizic, cât și emoțional, dar există o serie de metode care pot ajuta la pregătirea organismului și la maximizarea șanselor de a avea o sarcină normală și un copil sănătos. Înainte de a începe un ciclu FIV, se recomandă realizarea câtorva schimbări în stilul de viață: adoptarea unei diete sănătoase, bine echilibrate în vitamine și minerale; consumul de vitamine prenatale, pentru completarea aportului necesar de vitamine; menținerea unei greutăți normale; renunțarea la fumat, alcool sau droguri; reducerea sau eliminarea aportului de cofeină; managementul corect al stresului; evitarea călătoriilor în orice țări sau regiuni care pot crește expunerea la diferite virusuri, precum Zika sau alte boli infecțioase care ar putea întârzia tratamentul de fertilizare.
4. Cuplurile care au probleme de infertilitate trebuiesc informate de faptul că poate fi utilă contactarea grupurilor de suport.
5. Cuplurilor care au probleme de infertilitate trebuie să li se ofere consiliere psihologică, deoarece problemele de fertilitate, prin ele însele, cât și prin investigațiile și tratamentul necesar pot produce stres semnificativ; consilierea trebuie oferită înainte, în timpul și după investigații și tratament, indiferent de rezultatul acestora.
6. Consilierea trebuie să fie furnizată de către o persoană specializată, dar care nu este direct implicată în managementul problemor de fertilitate ale cuplului [2].

**1.2 INFERTILITATEA INEXPLICABILĂ (IDIOPATICĂ)**

Nu există dovezi că administrarea de agenți de stimulare ovariană cu administrare orală (precum clomifen citrat, anastrozole sau letrozole) femeilor cu infertilitate idiopatică ar avea efecte benefice. Se recomandă informarea femeilor cu diagnostic de infertilitate neexplicată, că preparatul clomifenul citrat ca tratament unic nu crește șansa de sarcină sau de naștere viabilă [2]. Se recomandă consilierea femeilor cu diagnostic de infertilitate neexplicată, care au contact sexual neprotejat, să încerce să conceapă pentru un total de 2 ani (incluzând anul în care se afla în investigații) înainte de a accesa fertilizarea în vitro. Oferiți tratament de reproducere asistată prin FIV femeilor cu infertilitate inexplicabilă care nu au conceput după 2 ani de contact sexual neprotejat regulat [3].

**1.3 INSEMINAREA INTRAUTERINĂ**

Inseminarea intrauterină se recomandă în infertilitatea masculină ușoară sau moderată confirmată prin cel puțin 2 spermograme la intervale de 2 luni, în absența altor cauze feminine majore de infertilitate. Pentru cuplurile cu diagnosticul de infertilitate idiopatică sau endometrioză ușoară (stadiul 1/2) sau factorul masculin moderat, care nu reușesc să conceapă după 2 ani de contact vaginal neprotejat, analizați posibilitatea de a oferi direct tratament prin FIV, având în vedere ratele foarte asemănătoare de concepție în urma inseminării intrauterine și a contactului sexual vaginal programat.

Nu propuneți de rutină inseminarea intrauterină, cu sau fără stimulare ovariană (excepție fac cuplurile cu obiecții de natură socială, culturală sau religioasă la adresa FIV). Dacă vârsta pacientei este sub 35 ani (iar rezerva ovariană este conform vârstei), se poate recomanda cuplului să încerce să conceapă natural într-un interval de 2 ani înainte de a propune tratament prin FIV [2].

Există numeroase studii care subliniază utilitatea inseminării intrauterine până la 35 de ani, vârsta femeii, ulterior șansele de a se obține o sarcină scad semnificativ. Studiile actuale arată șanse de succes foarte reduse dacă inseminarea intrauterină este efectuată după vârsta de 40 de ani (4%, conform raportărilor anuale EIM ESHRE). Probabilitatea de succes și riscul amânării unor tratamente mai eficiente (FIV) trebuie luate în calcul și discutate cu pacienții înainte de a alege tipul de procedură reproductivă.

Evaluați posibilitatea inseminării intrauterine ca opțiune de tratament, dar fără stimulare de ovulație la următoarele subgrupuri ca alternativă la actul sexual vaginal: cupluri care nu pot sau la care este dificil contactul sexual vaginal din cauza unor afecțiuni fizice sau psihosexuale; cuplurile în care bărbatul este HIV pozitiv; femeile care folosesc spermă de la donator; cupluri de același sex. În cazul cuplurilor de același sex până la finalizarea Legii Reproducerii Umane Asistate, Centrele de FIV vor formula cu avizul Comisiei de Etică protocolul de urmat. În situațiile de mai sus se recomandă până la 6 cicluri nestimulate de inseminare intrauterină înainte de a se recomanda FIV.

**1.4 MANAGEMENTUL ENDOMETRIOZEI ÎN CAZUL PACIENTELOR INFERTILE-TRATAMENTUL MEDICAL**

Tratamentul medical al endometrizei minime și ușoare, diagnosticată ca și cauză de infertilitate, nu crește fertilitatea și de aceea nu trebuie oferit. Nu este clar dacă tratamentul medical postoperator îmbunătăţeşte prognosticul unui ciclu de fertilizare în vitro la femeile cu endometrioză moderată și severă și de aceea nu este recomandat [2]. Câteva studii controlate arată beneficiu și eficacitate similară pentru agoniștii de GnRH și progestative (dienogest) ca și tratament înainte de reproducerea asistată; terapia cu dienogest a fost asociată cu tolerabilitate mai bună și pierdere mai redusă de substanță osoasă după 12 luni de tratament [4].

**TRATAMENTUL CHIRURGICAL**

La femeile infertile tinere, cu endometrioză minimă sau ușoară stadiul I/II (AFS/ASRM), se poate recomanda laparoscopia în scop explorator și/sau terapeutic, mai ales dacă există simptomatologie sau patologie asociată. La femeile infertile cu endometrioame ovariene se recomandă chistectomie laparoscopică dacă mărimea endometriomului este de minim 3 cm sau pacienta este simptomatică. Pentru a crește șansele de sarcină, clinicienii ar trebui să realizeze excizia capsulei chistului endometriozic mai degrabă decât drenajul conținutului și electrocoagularea peretelui endometriomului. Vaporizarea laser este superioară electrocoagulării leziunilor. La femeie cu endometrioză moderată sau severă se recomandă tratament chirurgical deoarece acesta îmbunătățește rata de sarcină comparativ cu managementrul conservator. Ablația endometrioamelor ovariene se va efectua cât mai conservator posibil, având în vedere faptul că intervențiile chirurgicale pentru endometrioză asociază scăderea rezervei ovariene [2]. Pacientele vor fi informate cu privire la riscul de scădere a funcției ovariene postoperator precum și asupra riscului de pierdere complete a ovarului. Intervențiile chirurgicale efectuate în centrele specializate pentru endometrioză stadiul 3 sau 4, în formele severe de endometrioză profundă cresc șansele unui FIV efectuat ulterior. Luând în considerare rata mare de recidivă postoperatorie a leziunilor de endometrioză, decizia de intervenție chirurgicală se va cântări cu grijă în cazul în care pacienta mai are o intervenție pentru endometrioză [5].

# 2. EXPLOATAREA ȘI OPTIMIZAREA FERTILITĂȚII NATURALE

Sfat inițial pentru cuplurile îngrijorate de întârzierea în concepție:

**ȘANSA DE CONCEPȚIE:**

**a)** Discutați șansele de concepție cu cuplurile îngrijorate de fertilitatea lor, indiferent dacă au contact sexual sau sunt în procedura de inseminare artificială.

**b)** Oamenii preocupați de problemele de fertilitate vor trebui informați că 80% dintre cuplurile din populația generală vor concepe într-un interval de 1 an dacă: partenera are sub 40 de ani, nu se folosesc mijloace contraceptive și au activitate sexuală neprotejată regulată. Dintre acele cupluri care nu concep în primul an jumătate vor concepe în anul următor (rata cumulativă de sarcină este de peste 90% în primii 2 ani) [2].

**c)** Informați cuplurile care sunt preocupate de posibilă lor infertilitate faptul că, atât fertilitatea feminină, cât și cea masculină (într-o proporție mult mai mică) scad odată cu înaintarea în vârsta.

**d)** Informați cuplurile care doresc să folosească inseminarea intrauterină pentru a concepe faptul că: peste 50% dintre femeile sub 35 ani vor putea concepe în 6 cicluri de inseminare intrauterină.

**e)** Informați cuplurile care folosesc inseminarea intrauterină pentru a concepe și care sunt preocupate de posibilă lor infertilitate, despre posibilitatea utilizării spermei proaspete care este asociată cu rate de concepție mai mari, comparativ cu utilizarea spermei decongelate [2].

**FRECVENȚA ȘI SINCRONIZAREA ACTULUI SEXUAL SAU A INSEMINĂRII ARTIFICIALE**

Cuplurile sau indivizii preocupați de fertilitatea lor vor trebui informați de faptul că frecvența contactului sexual vaginal la fiecare **1-2 zile conform ghidului ASRM** optimizează șansele de sarcină. (neplanificarea contactelor sexuale scade anxietatea cuplului și partenerii trebuie informați că și contactele sexuale zilnice cresc rata de sarcină mai ales prin scăderea gradului de fragmentație a ADN-ului spermatic prin ejaculările frecvente). Cuplurile care folosesc inseminarea artificială trebui să aibă inseminarea planificată în jurul ovulației.

**STILUL DE VIAȚA ȘI FERTILITATEA**

**Consumul de alcool.** Femeile care încearcă să conceapă ar trebui informate că evitarea a mai mult de 1 – 2 unități de alcool pe zi sau de două ori pe săptămâna și evitarea episoadelor de intoxicație alcoolică reduc riscul de a periclita dezvoltarea fătului. Bărbații ar trebui informați de faptul că alcoolul nu trebuie consumat în exces peste 3-4 unități pe zi pentru a nu afecta calitatea spermei. Bărbații trebuie informați de faptul că alcoolul excesiv afectează negativ calitatea spermei [2].

**Fumatul.** Femeile fumătoare trebuiesc informate că este foarte probabil ca fertilitatea lor să fie afectată și ar trebui să li se ofere posibilitatea de a intra într-un program de stopare a fumatului; ele trebuie informate că rezervă ovariană scade mai devreme decât la nefumătoare. Femeile trebuie sfătuite că, probabil și fumatul pasiv afectează șansa de concepere a unui copil. Bărbații care fumează trebuie informați că există o asociere între fumat și calitatea redusă a spermei (deși impactul nu este clar) și că stoparea fumatului va îmbunătăți starea generală de sănătate [2].

**Obezitatea.** Femeile care au un IMC> de 30kg/m2 ar trebui informate că este probabil să conceapă într-o perioadă mai lungă. Femeile care au un IMC> 30 Kg/m2 și care nu ovulează ar trebui informate că scăderea în greutate este foarte probabil să restaureze ovulațiile și să crească șansa de a concepe. Bărbații care au IMC > 30kg/m2 trebuie informați că este posibil ca să aibă o fertilitate redusă.

**Greutate corporală redusă.** Femeile care au un IMC <19 kg/m2 și care au ciclul menstrual neregulat sau amenoree ar trebui sfătuite că o creștere a greutății corporale este foarte probabil să îmbunătățească șansele lor de a concepe [2].

**Purtatul lenjeriei strâmte.** Bărbații ar trebui informați că există o asociere între temperatura scrotală crescută și reducerea calității spermei, dar nu este clar dacă purtatul lengeriei largi va îmbunătăți fertilitatea. Expunerea la temperaturi crescute prin băi fierbinți, sauna, scaune încălzite la mașină, pot afecta spermatogeneza. Consumul de droguri și anabolizanți pentru creștere masei musculare pot influența calitatea spermei.

**Profesia.** Unele profesii implică expunerea la riscuri care pot reduce fertilitatea feminină sau masculină. **[6]**

**TERAPII COMPLEMENTARE**

1. Cuplurile care sunt preocupate de problemele lor de fertilitate ar trebui informate că eficacitatea terapiilor complementare în tratamentul infertilității nu au fost evaluate în mod corespunzător și sunt necesare cercetări ulterioare pentru a putea fi recomandate asemenea terapii. Pentru moment nu este dovedit că adăugarea lor poate îmbunătăți rata de succes.
2. Suplimentarea acidului folic: femeile care intenționează să rămână însărcinate trebuie informate ca suplimentarea dietei cu acid folic până în a 12 săptămână de gestație reduce riscul de posibile defecte de tub neural ale viitorului copil. Doza recomandată este de 0,4 mg zilnic. Pentru femeile care au avut în antecedente un copil cu defect de tub neural, cele care primesc medicație antiepileptică și cele care au diabet se recomandă o doză de 5 mg/zi.
3. Deficitul de vitamina D: se recomandă corectarea deficitului de vitamina D, mai ales în timpul sezonului rece. **[50]**

# 3. INVESTIGAȚII GENERALE ADRESATE CUPLULUI INFERTIL

**ANALIZA SPERMEI**

Rezultatele spermogramei efectuate, ca parte a evaluării inițiale, trebuie raportate la valorile de referință ale OMS - Organizația Mondială a Sănătății.

Spermograma se efectuează după 2-5 zile de abstinenţă. Pot modifica parametrii spermogramei:

* infecţiile acute sau cronice;
* boli cronice;
* radiaţii ionizante;
* medicaţie antimitotică sau imunosupresoare;
* steroizi sexuali (inclusiv cortizonul);
* beta-blocante, antihipertensive, neuroleptice;
* droguri;
* toxice (bisulfură de carbon, monoxid de carbon, tutun, alcool).
* antiacide – cimetidina
* chimioterapia
* radioterapia

Parametri normali ai spermogramei sunt: (OMS ARE ALTE DATE NOI DE CĂUTAT)

- volum 2-6 ml

- Ph = 7,2 - 7,8

- viscozitate 5-10 centipoises

- concentrația spermatozoizilor: minim 15 milioane spermatozoizi per ml

- numărul total de spermatozoizi: minim 39 milioane per ejaculat

- motilitatea totală: procentul motilității progresive și non-progresive minim 40% sau motilitate progresivă minim 32%.

- vitalitate: minim 58% spermatozoizi vii

-morfologia spermei (procentul formelor normale): minim 4%

- vitalitate:> 75 % spermatozoizi vii

- leucocite < 1.000.000/ml

- anticorpi antispermatozoizi < 10% aglutinaţi.

Se mai pot determina:

- fructoza (marquer a infecţiei seminale) > 20 μmol

- carnitina liberă (marquer al epididimitei) > 350 nmol

- acidul citric, fosfataza acidă, zincul, marqueri prostatici.

**SCREENING-UL ANTICORPILOR ANTISPERMATICI** nu este recomandat. Excepția o reprezintă bărbații cu azoospermie, prezența anticorpilor antispermatici poate să fie semnificativă pentru cauza obstructivă a azoospermiei. Dacă rezultatul primei spermograme este anormal, se recomandă încă un test pentru confirmare. Testele de confirmare ar trebui să fie făcute ideal la 3 luni după analizele inițiale pentru a putea permite un ciclu de spermatogeneza complet. În cazurile în care s-a detectat deficit masiv de spermatozoizi (azoospermie sau oligospermie severă) repetarea spermogramei trebuie făcuta cât mai repede posibil. Creșterea numărului de leucocite în spermă se asociază cu deficiențe în funcția și motilitatea spermatozoizilor. Aspectul morfologic asemănător al leucocitelor și al celulelor germinative imature din linia spermatică, determină încadrarea globală a acestora ca *“celule rotunde”.* Dacă celularitatea este crescută, se recomandă teste suplimentare pentru a diferenția leucocitele de spermatide. Există numeroase teste prin care se pot diferenția, cum ar fi colorația citologică obișnuită sau tehnici imunohistochimice [2]. Pentru pacienții cu infecție confirmată (> 1 milion leucocite/ml) este necesară spermocultura pentru a exclude infecția sau inflamația la nivel genital.

**TESTE PENTRU APRECIEREA PROCENTULUI DE SPERMATOZOIZI CU FRAGMENTĂRI ALE ADN**

Datele existente sunt insuficiente pentru a susține o relație absolută între integritatea ADN și rata de sarcină și nu se recomandă testarea de rutină. Nici un tratament nu s-a dovedit a avea valoare clinică, astfel că utilizarea de rutină a acestor teste în evaluarea clinică a infertilității masculine este controversată.

**EVALUAREA ENDOCRINOLOGICĂ** este recomandată în următoarele situații:

* Parametrii spermatici anormali, concentrație spermatozoizi <10 milioane/ml.
* Disfucții sexuale
* Alte situații care sugerează disfuncții endocrinologice

Evaluarea endocrinologică minimă include: dozare FSH și testosteron total. Dacă testosteronul total are valoare mică (<300ng/ml), se repetă dozarea testosteronului total cu recomandarea de a se recolta dimineață și la care se asociază dozarea testosteronul liber, LH și prolactina.

- funcţia tiroidiană pentru identificarea insuficienţei tiroidiene (TSH, T4 liber) [2].

* Inhibina B este marker pentru spermatogeneza, fiind semnificativ scăzută la pacienții infertili și se corelează mai bine decât FSH cu parametrii spermatici.
* Analizele hormonale se pot recomanda în azoospermie pentru a putea face diferența dintre azospermia centrală și periferică și pentru a evita intervențiile inutile (ŢESE, MESE, etc.)

**SCREENING GENETIC**

Pacienții cu azoospermie non-obstructivă sau oligozoospermie (< 5 milioane/ml) au un risc mai mare de a avea anomalii genetice pentru care se vor face recomandări pentru cariotip și microdelețiile cromozomului Y înainte de ICSI. Dacă se confirmă existența unor anomalii genetice se va recomanda consiliere/sfat genetic (indiferent care dintre partenerii cuplului prezintă anomalia genetică [2].

**ECHILIBRUL METABOLIC**

- lipidic (colesterol, trigliceride)

- glucidic- în caz de antecedente de diabet se va determina glicemia şi se va efectua TTGO;

**ECOGRAFIE TESTICULARĂ ŞI VEZICULO-PROSTATICĂ**

Determină dimensiunile şi structura testiculară, vizualizează epididimul, diagnostichează varicocelul şi hidrocelul.

**TESTAREA REZERVEI OVARIENE**

Utilizați vârsta femeii ca predictor inițial al șanselor de ansamblu de success prin concepție naturală sau prin fertilizare în vitro.

Utilizați unul dintre parametrii de mai jos pentru a prezice probabilitatea răspunsului ovarian la stimularea cu gonadotropine în FIV [2]:

* Numărul total al foliculilor antrali (AFC) mai mic sau egal cu 4 pentru a prezice un răspuns scăzutși peste 16 pentru un răspuns exagerat la stimularea cu gonadotropine.
* Valorile hormonului anti-Mullerian (AMH) sub sau egal cu 5.4 pmol/l (0,7 ng/ml) pentru anticiparea unui răspuns scăzut și mai mare decât sau egal cu 25.0 pmol/l (3,2 ng) pentru un răspuns exagerat.
* Valoarea hormonului foliculostimulant măsurat în condiții bazale (ziua 2-3 a ciclului) mai mare de 10 IU/l, corelat cu valoarea estradiolului peste 50 ng/ml pentru a prezice un răspuns scăzut la stimulare în ciclul respective.
* Raportul bazal FSH/LH inversat pentru a prezice un răspuns excesiv în ciclul respectiv.

Nu există dovezi a faptului că sunt utile următoarele teste pentru a prezice vreun rezultat legat de tratamentul de fertilitate: volumul ovarian, fluxul de sânge ovarian, inhibina B, estradiolul **[50].**

**REGULARITATEA CICLULUI MENSTRUAL**

Femeile care sunt preocupate de fertilitatea lor trebuiesc întrebate despre frecvența și regularitatea ciclului menstrual. Femeile cu ciclu menstrual regulat trebuie informate că este probabil ca ele să aibă ovulație. Femeilor cu cicluri menstruale neregulate (<23 sau >35 de zile) ar trebui să li se ofere posibilitatea unui test de sânge pentru a măsura nivelul seric bazal al hormonilor gonadotropi hipofizari (Hormon Foliculostimulant și Hormon Luteinizant) pentru diagnosticarea posibilelor cauze precum sindromul ovarului polichistic sau hipogonadismul hipogonadotrop. Utilizarea temperaturii bazale pentru confirmarea ovulației nu este o metodă sigură pentru a prezice ovulația și nu se recomandă [2].

**BIOPSIA ENDOMETRIALĂ**

Nu există dovezi că biopsia de endometru pentru evaluarea fazei luteale crește rata de sarcină și de aceea nu se recomandă.

**INVESTIGAȚIILE AFECŢIUNILOR TUBARE ȘI UTERINE**

Se recomandă histerosalpingografia (HSG) pentru evaluarea factorului tubar chiar și femeilor care nu se știu cu afecțiuni comorbide (boala inflamatorie pelvină, antecedente de sarcină ectopică sau endometrioză) pentru a evidenția posibilele ocluzii tubare, deoarece aceasta este un test sigur pentru a elimina ocluziile tubare și este mai puțin invaziv și consumator de resurse decât laparoscopia. Se recomandă evaluarea eventualelor ocluzii tubare utilizând histerosonografia cu substanța de contrast și evaluare ecografică, deoarece este un tratament alternativ histerosalpingografiei pentru femeile care nu sunt cunoscute ca fiind afectate de comorbidități predispozante pentru afectarea trompelor. Femeilor care au comorbidități asociate li se poate recomanda laparoscopia cu testarea permeabilității tubare. Nu este recomandată histeroscopia izolată ca parte a investigațiilor inițiale în absența unui indiciu clinic **[50].**

**TESTAREA STATUSULUI VIRAL**

Se recomandă testarea pentru HIV, hepatită B și hepatită C, lues tuturor cuplurilor la care se va practica FIV. Cuplurilor la care s-au găsit teste pozitive pentru una sau mai multe din evaluări se recomandă consiliere și managementul afecțiunii în funcție de indicațiile medicului specialist în boli infecțioase.

Prezentăm în continuare informațiile medicale care sunt incluse în Ghidul ESHRE care a fost elaborat pe baza unei metodologii bine documentate, universale ce a fost descrisă în Manualul de elaborare a ghidurilor ESHRE [7]. Scopul acestor informații medicale este de a oferi profesioniștilor, informații bazate pe dovezi despre diferitele opțiuni pentru reproducerea asistată medicală în cuplurile cu o infecție/boală virală hepatita virală B (VHB), hepatita virală C (VHC), HIV, HPV, HTLV I/ÎI). Tehnicile de reproducere asistată medical din acest ghid se referă la IUI, FIV și ICSI [8]. Prin utilizarea acestor informații medicale scade riscul de transmitere pe orizontală partenerului/familiei/personalului medical dar și riscul de transmitere pe verticală a copilului. Astfel, are loc creșterea eficacității tehnicilor de RUAM: rata de implantare, rata de sarcină, rata de copii născuți vii, rata de avort spontan, etc.

* **VIRUSUL HEPATITEI B**

**PREVENIREA TRANSMITERII ÎNAINTE DE REPRODUCEREA UMANĂ ASISTATĂ MEDICAL [9]**

Partenerii persoanelor pozitive cu virusul hepatitei B (VHB) trebuie vaccinați. Metodele contraceptive mecanice trebuie utilizate până la finalizarea protocolului de vaccinare anti VHB.

Personalul din secțiile de reproducere umană asistată medical (RUAM) trebuie vaccinat împotriva VHB. Toți pacienții cu infecție cu VHB activă sau cronică trebuie examinați de un medic infecționist/gastroenterolog înainte de a începe orice tratament RUAM. Începerea tratamentelor RUAM la pacienții pozitivi cu VHB ar trebui să fie o decizie luată în comun de pacient, partenerul acestuia, medicul specialist în fertilitate și medicul infecționist/gastroenterolog. În cazul în care femeia este cea pozitivă cu VHB, trebuie discutate atât posibilitatea transmiterii virale pe verticală, cât și posibilitatea vaccinării în timpul sarcinii și profilaxia nou-născutului.

**TEHNICI DE REPRODUCERE UMANĂ ASISTATĂ ȘI IMPACTUL ASUPRA REZULTATELOR**

Cauza infertilității trebuie să dicteze tehnica specifică (IUI/FIV/ICSI) utilizată pentru RUAM la cuplurile în care unul sau ambii parteneri sunt infectați cu VHB. Femeile infectate cu VHB trebuie să fie informate că RUAM nu elimină riscul de transmitere pe verticală. VHB poate fi depistat în spermatozoizi, ovocite, celule granuloase și embrioni. Acest lucru echivalează cu un risc teoretic de transmitere pe verticală a VHB care rămâne de demonstrat. Dovezile existente nu pot clarifica dacă prezența infecției cu VHB la bărbați are impact asupra rezultatelor RUAM. Mai multe studii nu au prezentat diferențe în rezultatele reproductive după RUAM atunci când s-au comparat femeile seronegative cu cele seropozitive pentru VHB **[9].**

**PREVENIREA/REDUCEREA TRANSMITERII ÎN TIMPUL REPRODUCERII UMANE ASISTATE**

Bărbații care au fost testați pozitiv cu VHB trebuie informați că nici o tehnică actuală de preparare a materialului seminal nu poate selecta spermatozoizi fără ADN VHB pentru a utilizați în RUAM. Când se efectuează RUAM la bărbații infectați cu VHB, trebuie utilizată prelucrarea de rutină a materialului seminal conform ghidului ESHRE privind bunele practici în laboratorul de FIV. Pe baza dovezilor actuale, nu se recomandă testarea lichidului seminal sau spermatozoizilor pentru ADN VHB **[10].**

**REDUCEREA/EVITAREA TRANSMITERII PE VERTICALĂ**

Nu se recomandă nașterea prin cezariană doar pe baza infectării cu VHB a mamei. Alăptarea nu este, probabil, contraindicată la femeile infectate cu VHB, dar decizia va fi luată de către medicul neonatolog după o consiliere a pacientei. Toți nou-născuții din cupluri infectate cu VHB trebuie vaccinați, duopă obținerea consimțământului scris al mamei. Administrarea imunoglobulinei împotriva hepatitei B în plus față de vaccinare este recomandată pentru copii născuți din mame cu VHB. Administrarea de imunoglobulină împotriva hepatitei B trebuie să respecte protocoalele naționale **[10].**

* **VIRUSUL HEPATITEI C**

**PREVENIREA TRANSMITERII ÎNAINTE DE REPRODUCEREA UMANĂ ASISTATĂ MEDICAL**

Într-o relație heterosexuală monogamă mai lungă de 12 luni, nu există nici o indicație pentru utilizarea metodelor contraceptive mecanice pentru a reduce riscul de transmitere a virusului hepatitei C la un cuplu infectat serodiscordant. Toți pacienții cu o infecție cu VHC activă sau cronică trebuie examinați de un medic infecționist/gastroenterolog înainte de a începe orice tratament de reproducere umană asistată medical. Începerea tratamentelor RUAM la pacienții pozitivi cu VHC ar trebui să fie o decizie luată în comun de pacient, partenerul acestuia, medicul specialist în fertilitate și medicul infecționist/gastroenterolog. În cazul în care femeia este cea pozitivă cu VHC, ar trebui discutată posibilitatea transmiterii virale pe verticală înainte de tratamentul RUAM **[11].**

**TEHNICI DE REPRODUCERE ASISTATĂ ȘI IMPACTUL ASUPRA REZULTATELOR**

Cauza infertilității trebuie să dicteze tehnica specifică (IUI/FIV/ICSI) utilizată pentru RUAM la cuplurile în care unul sau ambii parteneri sunt infectați cu VHC. Femeile infectate cu VHC trebuie să fie informate că RUAM nu elimină riscul de transmitere pe verticală. Nu poate fi exclusă posibilitatea prezenței ARN-ului viral al VHC în ovocite. Cu toate acestea, riscul de transmitere a VHC prin folosirea materialului de reproducere rămâne de dovedit și de cercetat. Evaluarea efectelor infecției cu VHC la bărbați asupra rezultatelor tratamentelor pentru infertilitate are rezultate contradictorii. Există studii care afirmă că rata de fertilizare este semnificativ mai scăzută la cuplurile cu bărbați cu ARN VHC pozitiv, însă există și studii conform cărora infecția cu VHC nu afectează rezultatele ciclului FIV-ICSI la aceste cupluri. Există rezultate contradictorii cu privire la efectele infecției cu VHC la femei asupra rezultatelor tratamentelor pentru infertilitate. Deși unele studii raportează rate semnificativ reduse de implantare, anulări mai mari ale ciclului de fertilizare și consum mai mare de FSH la femeile infectate cu VHC, altele nu raportează vreo diferență semnificativă **[12].**

**PREVENIREA/REDUCEREA TRANSMITERII ÎN TIMPUL REPRODUCERII ASISTATE**

Nu există date privind terapia antivirală la bărbați sau femei cu VHC fără infecții asociate care solicită RUAM pentru a reduce riscul de transmitere a VHC. Nici unul dintre medicamentele antivirale VHC disponibile în prezent nu este autorizat pentru utilizare în timpul sarcinii **[7].**

**PRELUCRAREA MATERIALULUI SEMINAL**

Se recomandă centrifugarea discontinuă cu gradient de densitate urmată de tehnica swim-up și spălare pentru prelucrarea materialului seminal la pacienții cu VHC. După prelucrarea avansată a materialului seminal, testarea PCR pentru VHC nu este necesară. Trebuie aplicate bunele practici în laborator în ceea ce privește prelucrarea materialului seminal indiferent dacă doar bărbatul sau ambii parteneri sunt infectați cu VHC. O încărcătură virală plasmatică ridicată este probabil o dovadă a prezenței ARN-ului VHC în materialul seminal. În prezent, lipsesc dovezile irefutabile privind o legătură între încărcătura virală în ser și în materialul seminal.

**REDUCEREA/EVITAREA TRANSMITERII PE VERTICALĂ**

Nu se recomandă nașterea prin cezariană doar pe baza infectării cu VHC a mamei. Alăptarea nu este contraindicată la femeile infectate cu VHC, dar decizia va fi luată de medicul neonatolog după obținerea consimțământului informat al mamei **[12].**

* **VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE (HIV)**

**PREVENIREA TRANSMITERII ÎNAINTE DE REPRODUCEREA UMANĂ ASISTATĂ MEDICAL**

Cuplurile cu virusul imunodeficienței umane (HIV)-1-serodiscordante trebuie informate că există riscul transmiterii sexuale a virusului către partenerul neafectat. Pentru a reduce acest risc, cuplurile trebuie sfătuite să folosească metode contraceptive mecanice și să recurgă la terapie activă pentru a reduce încărcătura virală. La persoanele infectate cu HIV-1, terapia antiretrovială poate împiedica replicarea virală. Acești pacienți trebuie să nu întrerupă terapia antiretrovială, iar obținerea unor încărcături virale nedetectabile în ser poate fi realizată și menținută, riscul de transmitere pe orizontală prin act sexual neprotejat fiind minim în absența altor boli cu transmitere sexuală. Inițierea tratamentului de reproducere umană asistată medical la pacienții cu HIV-1 sau 2 ar trebui să fie o decizie luată în comun de pacient, partenerul acestuia, medicul specialist în fertilitate și medicul infecționist **[7]** Toți pacienții cu HIV care doresc să aibă un copil trebuie să fie consiliați cu privire la riscul de transmitere pe orizontală și verticală. Dacă bărbatul este cel cu HIV, terapia antiretrovială poate reduce încărcătura virală din sânge și o poate aduce la niveluri nedetectabile în materialul seminal, permițând o posibilă concepție naturală. Consilierea reproductivă ar trebui să includă covariabile privind fertilitatea și antiretroviralele. Dacă femeia este cea cu HIV-1 sau 2, chiar și cu viremie nedetectabilă, posibilitatea transmiterii virale pe verticală trebuie discutată înainte de tratamentul RUAM[13].

**TEHNICI DE REPRODUCERE ASISTATĂ ȘI IMPACTUL ASUPRA REZULTATELOR**

Infecția cu HIV nu este un motiv pentru a refuza tratamentul RUAM, dar acest lucru va fi efectuat doar în clinici acreditate pentru aceasta și care au linii separate de laborator pentru aceste cupluri. Cauza infertilității trebuie să dicteze tehnica specifică (IUI/FIV/ICSI) utilizată pentru RUAM la cuplurile în care unul sau ambii parteneri sunt infectați cu HIV.

Prelucrarea avansată a materialului seminal trebuie utilizată pentru pacienții de sex masculin infectați cu HIV-1 pentru a reduce probabilitatea prezenței virale. Nu sunt necesare tehnici speciale de laborator pentru prelucrarea ovocitelor de la pacientele de sex feminin cu HIV **[7].**

Cuplurile serodiscordante cu un partener de sex masculin testat pozitiv pentru HIV-1 trebuie să fie informate că eficacitatea RUAM nu este afectată în comparație cu cuplurile HIV-seronegative. Cuplurile serodiscordante cu un partener de sex feminin testat pozitiv pentru HIV trebuie să fie informate că eficacitatea FIV/ICSI ar putea fi redusă în comparație cu cuplurile HIV-seronegative [14].

**PRELUCRAREA MATERIALULUI SEMINAL**

Tehnica recomandată pentru prelucrarea materialului seminal ejaculat de bărbații cu HIV este centrifugarea cu gradient de densitate urmată de 2 etape de spălare a acestuia, urmate de tehnica swim-up. Indiferent de tehnica de prelucrare a materialului seminal utilizată, proba post-preparare care va fi utilizată în RUAM de la bărbați testați pozitiv pentru HIV se recomandă să fie testată pentru prezența HIV prin test PCR. La cuplurile serodiscordante în care bărbatul este infectat cu HIV, pentru RUAM trebuie utilizată doar o probă de spermă al cărei test pentru HIV a fost negativ. Trebuie aplicate bunele practici în laborator în ceea ce privește prelucrarea materialului seminal indiferent dacă doar bărbatul sau ambii parteneri sunt infectați cu HIV. Se recomandă prelucrarea avansată a materialului seminal la pacienții de sex masculin infectați cu HIV, indiferent de încărcătura virală în ser și de stadiul tratamentului **[15].**

**REDUCEREA/EVITAREA TRANSMITERII PE VERTICALĂ**

Se recomandă nașterea prin cezariană la femeile ale căror încărcături virale de HIV sunt detectabile. Femeile cu HIV nu trebuie să alăpteze. Se recomandă profilaxia neonatală combinată a nou-născuților din mame cu HIV [16].

* **VIRUSUL PAPILOMA UMAN**

**PREVENIREA TRANSMITERII ÎNAINTE DE REPRODUCEREA ASISTATĂ MEDICAL**

Se recomandă utilizarea metodelor contraceptive mecanice în timpul actului sexual pentru a reduce riscul de transmitere a virusului papiloma uman (HPV). Toate femeile care încep un tratament de reproducere umană asistată medical trebuie testate pentru a depista eventualele leziuni cervicale provocate de HPV. Nu există dovezi că ar exista o limită anume a numărului de copii ADN HPV sub care transmiterea (pe orizontală sau pe verticală) este puțin probabilă [7].

**TEHNICI DE REPRODUCERE ASISTATĂ ȘI IMPACTUL ASUPRA REZULTATELOR**

Cauza infertilității trebuie să dicteze tehnica specifică (IUI/FIV/ICSI) utilizată pentru RUAM la cuplurile în care unul sau ambii parteneri sunt infectați cu HPV. Femeile infectate cu HPV trebuie informate că RUAM nu elimină riscul de transmitere pe verticală. Posibilitatea testării pentru HPV ar putea fi discutată cu cuplurile care urmează inseminarea intrauterină. Cuplurile cu un test pentru HPV pozitiv cert trebuie informate că HPV este o infecție trecătoare, iar amânarea tratamentului RUAM este o opțiune în funcție de împrejurările individuale [7].

**PREVENIREA/REDUCEREA TRANSMITERII ÎN TIMPUL REPRODUCERII ASISTATE**

Există puține dovezi că vaccinarea terapeutică împotriva HPV la bărbații infectați cu HPV poate crește ratele de sarcină în cazul concepției naturale și poate reduce ratele de avort spontan. Bărbații HPV pozitivi trebuie informați că nici o tehnică actuală de preparare a materialului seminal nu poate elimina virusul din proba de material seminal infectat [17].

**REDUCEREA/EVITAREA TRANSMITERII PE VERTICALĂ**

Nu se recomandă nașterea prin cezariană doar pe baza infectării cu HPV a mamei. Alăptarea nu este contraindicată la femeile infectate cu HPV și decizia trebuie luată în colaborare cu medicul neonatolog [18].

* **VIRUSUL T-LIMFOTROFIC UMAN DE TIP I/II (HTLV I/II)**

**PREVENIREA TRANSMITERII ÎNAINTE DE REPRODUCEREA ASISTATĂ MEDICAL**

Este de dorit ca cuplurile cu virusul T-limfotrofic uman (HTLV) I/II-serodiscordante să fie informate că există riscul transmiterii sexuale a virusului către partenerul neafectat. Pentru a reduce acest risc, cuplurile trebuie sfătuite să folosească metode contraceptive mecanice și să beneficieze de consiliere reproductivă dacă doresc să facă copii. Pe baza dovezilor actuale, nu se poate defini un prag al încărcăturii virale cu HTLV I/ÎI sub care transmiterea pe orizontală sau pe verticală a HTLV I/II nu este posibilă [7].

**TEHNICI DE REPRODUCERE ASISTATĂ ȘI IMPACTUL ASUPRA REZULTATELOR**

Cauza infertilității trebuie să dicteze tehnica specifică (IUI/FIV/ICSI) utilizată pentru reproducerea umană asistată medical la cuplurile în care unul sau ambii parteneri sunt infectați cu HTLV I/II. Femeile infectate cu HTLV I/II trebuie informate că RUAM nu elimină riscul de transmitere pe verticală. Impactul infecției cu HTLV I/II la femei asupra rezultatelor RUAM rămâne necunoscut.

**PREVENIREA/REDUCEREA TRANSMITERII ÎN TIMPUL REPRODUCERII ASISTATE**

Nu există tehnici cunoscute pentru prevenirea/reducerea transmiterii HTLV I/II în timpul RUAM.

**REDUCEREA/EVITAREA TRANSMITERII PE VERTICALĂ**

Nu se recomandă nașterea prin cezariană doar pe baza infectării cu HTLV I/II a mamei. Femeile cu HTLV I/II ar trebui să nu alăpteze dacă există alternative nutriționale sigure și decizia trebuie luată în colaborare cu medicul neonatolog cu obținerea unui consimțământ informat [7].

**SUSCEPTIBILITATEA LA RUBEOLĂ**

Femeilor cu probleme de fertilitate li se recomandă să se testeze pentru statusul imunităţii la rubeola și celor susceptibile (fără imunitate) li se recomandă vaccinarea. Este indicat să se consilieze femeile care s-au vaccinat împotriva rubeolei să nu rămână gravide pentru cel puțin 1 lună după vaccinare.

**SCREENINGUL CANCERULUI CERVICAL**

Femeilor cu probleme de fertilitate li se recomandă ca screeningul cancerului cervical să nu fie mai vechi de 1 an la momentul inițierii tratamentelor de fertilitate. **Ghidurile internaționale în vigoare recomandă 3 ani (sau chiar 5 ani la femeile HPV negative).**

**SCREENING PENTRU CHLAMYDIA TRACHOMATIS**

Înainte de orice intervenție care presupune manipularea și instrumentarea colului uterin se recomandă femeii screening penru Chlamydia trachomatis folosind metode sensibile de detecție. În cazul în care rezultatul unui test pentru Chlamydia trachomatis este pozitiv, cuplului i se recomandă tratament corespunzător și trasabilitatea eventualilor contacți. Profilaxia cu antibiotice se recomandă înaintea oricărei intervenții uterine dacă screeningul nu a fost făcut.

# 4. TRATAMENT MEDICAL ȘI CHIRURGICAL ADRESAT CUPLULUI INFERTIL

**MANAGEMENTUL INFERTILITĂȚII DE CAUZA MASCULINE**

**TRATAMENTUL MEDICAL ÎN INFERTILITATEA DE CAUZA MASCULINĂ**

Bărbaților cu diagnostic de hipogonadism hipogonadotrop li se recomandă tratament cu gonadotrofine deoarece acestea s-au dovedit că sunt eficiente în îmbunătățirea fertilității. Bărbaților cu parametri spermatici anormali la care cauza este idiopatică, nu se recomandă antiestrogeni, gonadotropine, androgeni, bromcriptină sau medicamente care stimulează eliberarea de kinine, deoarece acestea nu și-au demonstrat eficacitatea. Pentru ca semnificația anticorpilor antispermatici este neclară, nu se justifică tratamentul sistemic cu corticosteroizi

Bărbaților cu leucocite în sperma nu li se recomandă tratament antibiotic decât dacă a fost identificată o infecție, deoarece nu există dovada că aceast tratament că poate îmbunătăți rata de sarcină [19].

**TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL INFERTILITĂȚII MASCULINE**

În cazul în care este disponibilă expertiza adecvată, bărbaților cu azoospermie obstructivă trebuie să li se ofere corecția chirurgicală a obstucției epididimului deoarece este posibil să se restabilească permeabilitatea ductului și să se îmbunătăţească fertilitatea. Corecția chirurgicală trebuie considerată ca o alternativă la recuperare chirurgicală a spermei din epididim sau testicul și FIV/ICSI. Bărbaților cu varicocel decizia tratamentului chirurgical va fi luată după un consult urologic atent și complet, conform ghidurilor în vigoare [20].

**TRATAMENTUL DISFUNCȚIILOR EJACULATORII**

Tratamentul disfucțiilor ejaculatorii poate restabili fertilitatea fără a fi nevoie de metode invazive de recuperare a spermei sau de folosirea procedurilor de reproducere asistată. Cu toate acestea, este necesară o evaluare suplimentară a diferitelor opțiuni de tratament.

**DISFUNCȚII OVULATORII**

Organizația Mondială a Sănătății împarte disfuncțiile ovulatorii în 3 grupe:

Grup I: Insuficiența hipotalamo-pituitară (amenoree hipotalamică sau hipogonadism hipogonadotrop).

Grup II: Disfuncție hipotalamo-hipofizo-ovariana (hipogonadism normogonadotrop)

Grup III: Insuficiență ovariană (hipogonadism hipergonadotrop)

**GRUP I OMS**

**Criterii de includere:**

* **estradiol < 30 pg/ml**
* **FSH - < 4 UI/L**
* **LH - < 2 UI/L**
* **Sindromul Kallman (Hipogonadismul hipogonadotrop congenital)**
* **Hipogonadismul hipogonadotrop iatrogen – prin administratrea de opioide, cortizon**
* **Traumatismele craniene**
* **Sarcoidoză**
* **Istoric de radioterapie craniană – pentru tumorile craniene**

Pentru a crește șansa de ovulații regulate, concepție și sarcină necomplicată, femeilor cu anovulație de tip OMS Grup I se recomandă:

- Să crească greutatea corporală în cazul unui IMC de cel mult 19 kg/m2 și

- Să modereze nivelul de activitate fizică în cazul în care fac exerciții fizice intense.

Recomandați femeilor din OMS I grup administrarea de gonadotropine cu activitate luteotropă pentru a induce ovulația.

**GRUP II OMS**

Marea majoritate a pacientelor din acest grup sunt diagnosticate cu PCOS. Se recomandă ca aceste paciente să fie încadrate în fenotipuri specifice pentru a crește acuratețea diagnosticului și tratamentului, să se reducă suprainvestigarea și să se accentueze modificările stilului de viața care mențin și înrăutăţesc simptomele și infertilitatea cauzate de PCOS. Femeilor cu IMC >30 kg/m2 recomandați-le scăderea în greutate. Informați femeile că scăderea în greutate poate restaura ovulația, poate îmbunătăți răspunsul la inductorii de ovulație și are impact pozitiv pe sarcini. Ca opțiune de tratament, recomandați femeilor din Grupul OMS II unul din următoarele tratamente, având în vedere potențialele efecte adverse, uşurinţa utilizării și nevoia de a monitoriza tratamentul: clomifen citrat sau metformin sau combinația celor două. Pentru femeile care vor lua clomifen citrat, se recomandă monitorizarea tratamentului cel puțin cu ajutorul ultrasonografiei transvaginale, pentru a ne asigura că doza este corectă și pentru a minimiza riscul de răspuns multifolicular și de sarcină multiplă. Femeile cărora li se va prescrie clomifen citrat vor fi informate despre posibilele reacții adverse asociate (bufeuri, transpirații, chisturi ovariene, atrofie de endometru). Nu se recomandă tratamentul cu clomifen citrate mai mult de 6 luni și nu se recomandă doze mai mari de 100 mg/zi. Femeile cărora li se va prescrie metformin vor fi informate despre posibilele reacții adverse asociate (greață, vomă, balonări, diaree) [2]. Femeilor cu anovulație tip OMS II care sunt rezistente la clomifen citrat li se recomandă unul din următoarele tratamente de linia doua, în funcție de circumstanțele clinice și de preferințele femeii:

- letrozol cu rată de sarcini crescută

- gonadotropine exogene

- drilling ovarian laparoscopic (se recomandă doar la femei cu AMH peste 10 ng/ml, cu oligo-anovulație severă refractară la terapiile medicale de inducție a ovulației)

Utilizarea adjuvanților – cum ar fi hormonul de creștere cu alți inductori de ovulație la femeile cu sindromul ovarului polichistic care nu au răspuns la clomifen citrat nu este recomandată pentru că nu îmbunătățește rata de sarcină [21].

**GRUPUL III OMS – INSUFICIENȚA OVARIANĂ PREMATURĂ**

Criterii de includere: amenoree secundară

* FSH > 4o UI/L la două măsurători făcute la un interval de o lună.
* sau FSH > 25 UI/L la două determinări la un interval de 4 săptămâni (ESHRE)
* AMH foarte scăzut (nu există un prag recunoscut internațional)
* Sindromul Turner

Se va face diferența între cazurile cu rezervă ovariană diminuată și insuficiența ovariană prematură.

**AMENOREEA DE CAUZA HIPERPROLACTINEMICĂ**

Se recomandă ca femeilor cu disfuncții ovulatorii de cauza hiperprlactinemică să li se ofere tratament cu agoniști dopaminergici precum bromcriptina sau carbegolina.

**MONITORIZAREA INDUCERII OVULAȚIEI ÎN TIMPUL TERAPIEI CU GONADOTROPINE**

Se recomandă ca femeile cărora li s-a administrat tratament cu gonadotropine pentru inducerea ovulației să fie informate despre riscul de hiperstimulare ovariană și riscul de sarcină multiplă înainte de începerea tratamentului. Monitorizarea ultrasonografică a ovarelor pentru a înregistra mărimea foliculilor și numărul lor trebuie să fie parte integrantă a terapiei cu gonadotropine pentru reducerea riscului de hiperstimulare ovariană și de sarcina multiplă [2].

**CHIRURGIA TUBARĂ ȘI UTERINĂ**

**MICROCHIRURGIA TUBARĂ ȘI CHIRURGIA TUBARĂ LAPAROSCOPICĂ**

Pentru femeile cu afecțiuni tubare minime, chirurgia tubară poate fi mai eficientă decât lipsa tratamentului, dar numai în centrele în care există experiență în chirurgia minim invazivă ginecologică [22].

**CATETERIZAREA TUBARĂ SAU CANULAȚIA**

Salpingografia selectivă cu cateterizare tubară sau canulația tubară histeroscopică sunt opțiuni de tratament care îmbunătățesc rata de sarcină la femeile cu obstrucție tubară proximală.

**CHIRURGIA HIDROSALPINXULUI PRIN SALPINGECTOMIE** (preferabil laparoscopică) înainte de tratamentul prin fertilizare în vitro este recomandată deoarece s-a demonstrat că îmbunătăţeşte rata de sarcini [23].

**CHIRURGIA UTERULUI**

Femeilor cu amenoree la care se găsesc aderențe intrauterine li se recomandă adezioliza histeroscopică, deoarece aceasta s-a demonstrat că restaurează menstruația și îmbunătățește șansa de sarcină. Femeilor diagnosticate cu mioame submucoase li se recomandă miomectomie histeroscopică pentru îmbunătățirea șanselor de concepție [24].

**TRATAMENT PRIN TEHNICI DE REPRODUCERE UMANĂ ASISTATĂ**

**PREDICȚIA SUCCESULUI ȘI CRITERII DE RECOMANDARE FIV**

1. Vârsta femeii. Trebuie informat cuplu și femeia ca șansele de naștere viabilă după tratamentul de FIV scad proporțional cu creșterea vârstei femeii.
2. Numărul ciclurilor de tratament anterioare. Informați cuplurile că șansa totală de a obține o naștere viabilă după tratamentul prin FIV scade cu cât crește numărul de cicluri fără succes anterioare.
3. Istoric de sarcină în antecendente. Cuplurile trebuie informate că tratamentele FIV sunt mult mai eficiente la femeile care au fost însărcinate anterior și/sau care au avut o naștere viabilă, mai ales dacă aceasta a fost în cuplu sau concepută prin FIV.
4. Indexul de masă corporală. Se recomandă femeilor care vor să conceapă că IMC este ideal să fie între 19-30 kg/m2 înainte de procedura de reproducere asistată și că femeile cu IMC în afară acestei plaje este probabil să aibe șanse mai reduse de success prin tehnici de reproducere medical umană asistată **[25].**

 **INFORMAȚII UTILE LA RECOMANDAREA FIV**

**1.** Când se ia în considerație tratamentul de FIV ca opțiune de tratament pentru cuplurile infertile, se recomandă să se discute beneficiile și riscurile asociate în concordanță cu codul de practică european.

**2.** Informați cuplurile ca, în mod normal, un ciclu complet de tratament prin fertilizare în vitro (cu sau fără injecție intracitoplasmică de spermatozoizi –ICSI), cuprinde 1 episod de stimulare ovariană urmat de transferul oricărui embrion obținut (proaspăt sau congelat).

**3.** La femeile cu vârsta sub 38 de ani care nu au conceput după 2 ani de activitate sexuală neprotejată sau 3-6 cicluri de inseminare recomandați 4 cicluri de tratament FIV/ ICSI.

**4.** La femeile cu vârsta cuprinsă între 38 – 43 ani care nu au conceput după cel puțin 6 luni de activitate sexuală neprotejată sau după 3 cicluri de inseminare intaruterină sau au o procedură FIV eșuată în antecedente: recomandați minim 4 cicluri întregi de FIV/ICSI cu scopul de a obține un număr optim de embrioni luând în calcul rata de aneuploidii legate de vârsta [26].

**5.** Se recomandă a se lua în considerare rezultatul tratamentului FIV anterior în momentul în care se evaluează probabiliatea eficienței și siguranței unui nou ciclu de tratament pentru FIV.

**6.** Ciclu întrerupt este ciclul în care nu se ajunge la transfer de embrion (răspuns foarte redus la stimulare, puncție albă, eșec de fertilizare, eșec de obținere de embrioni de calitate) **[25].**

**STRATEGII DE EMBRIOTRANSFER**

Se recomandă efectuarea embriotransferului sub ghidaj ultrasonografic transabdominal, întrucât s-a demonstrat că această tehnică duce la creșterea ratei de sarcină. Plasarea unui embrion în cavitatea uterină cu un endometru sub 5 mm grosime este puțin probabil să ducă la sarcina și de aceea nu este recomandată. Se recomandă informarea femeilor că repausul la pat după embriotransfer nu poate îmbunătăți rezultatele tratamentului [27]. Se recomandă ca evaluarea calității embrionilor să se facă în concordanță cu Gardner Blastocyst Grading Scale.

Embrioselecția pentru transferul unui singur embrion este încă perfectibilă, ea bazându-se în momentul actual pe evaluarea în laborator a stadiului de dezvoltare și a morfologiei embrionare. Aceste caracteristici sunt relevante pentru a creste potențialul implantațional, deși acuratețea predictivă este relativ slabă [28]. Cu toate acestea, pentru a preveni complicațiile serioase legate de sarcinile multiple, în majoritatea situațiilor clinice se încurajează transferul electiv al unui singur embrion selecționat morfologic ca fiind de calitate superioară (eSET-Elective Single Embryo Transfer):

Pentru femeile sub 37 ani:

* În primul ciclu complet de FIV folosiți la embriotransfer un singur embrion.
* În al doilea ciclu complet de FIV folosiţi la embriotransfer un embrion unic dacă sunt disponibili 1 sau mai mulți embrioni de calitate superioară.
* Luați în considerare 2 embrioni pentru embriotransfer dacă nu există cel puțin 1 embrion de calitate superioară.
* În al treilea ciclu complet de FIV transferați nu mai mult de 2 embrioni per embriotransfer.

Pentru femeile cu vârstă între 37 – 39 ani:

* În primul și al doilea ciclu complet de FIV utilizați pentru transfer 1 singur embrion, dacă există disponibili 1 sau mai mulți embrioni de calitate superioară.
* Luați în considerare embriotransferul a 2 embrioni dacă nu există 1 sau mai mulți embrioni de calitate.
* La al treile ciclu complet de FIV nu transferați mai mult de 2 embrioni.

Pentru femeile cu vârsta 40- 42 ani:

* Luați în considerare transferul a 2 embrioni, dar dacă există blastocist de calitate disponibil utilizați transferul unui singur blastocist, cel puțin pentru primul embriotransfer [29].

În cazul unui embriotransfer cu 2 embrioni se recomandă să le fie explicate cuplurilor riscurile legate de apariția sarcinii multiple.Se recomandă crioprezervarea pentru stocarea oricărui embrion de calitate bună, rămas după realizarea embriotransferului [30]. Pentru femeile în tratament FIV cu ovocite donate se recomandă utilizarea unui singur embrion pentru transfer intrauterin deoarece această strategie se bazează pe vârsta tânără a donatoarei de ovocite.

**PACIENȚII CU CANCER ȘI DORINȚA DE A PREZERVA FERTILITATEA**

Înainte de începerea chimioterapiei sau radioterapiei care foarte probabil va afecta fertilitatea, se recomandă utilizarea tratamentului de crioprezervare de gameți sau embrioni.

Se recomandă ca, după stabilirea diagnosticului de cancer, impactul neoplaziei și al tratamentului său asupra fertilității să fie discutat de pacient cu echipa de medici (oncolog, specialist în oncofertilitate, embriolog).

Următorii factori se recomandă a fi luați în considerație în acest caz:

- vârsta < 35 de ani

- stadiu bolii

- forma histopatologica a tumorii

- schema de chimioterapie – nu toate chioterapicele afectează fertilitatea

- diagnostic

- plan de tratament

- rezultatele prognozate ale tratamentului de fertilizare

- prognosticul tratamentului în cancerul respectiv

- viabilitatea materialului crioprezervat

Pentru crioprezervarea fertilității pacienților cu cancer se vor aplica criteriile de eligibilitate utilizate pentru tratamentele convenționale ale infertilității. Nu se recomandă utilizarea unor limite de vârstă pentru prezervarea fertilităţii la persoanele diagnosticate cu cancer. Criteriile se recomandă să se aplice când va veni momentul utilizării materialului crioprezervat pentru concepție asistată. Recomandările pentru prezervarea fertilității depind de vârsta femeii (<35 de ani) dacă vrea copii cu ovocite proprii. În tumorile de ovar borderline sau cancerul de ovar St IA, B se recomanda anexectomia şi conservarea uterului pentru a obține o sarcină cu ovocite donate. Deciziile se iau în Comisia Oncologică din care face parte și un specialist în infertiliate.

Când se utilizează crioprezervarea pentru prezervarea fertilităţii persoanelor diagnosticate cu cancer, utilizați tot materialul biologic posibil – spermă, ovocite, embrioni. Se utilizează în funcție de indicație și de dorința pacientei/pacientului [31].

Recomandați crioprezervarea spermei tuturor băieţilor sau bărbaților de vârstă reproductivă care se pregătesc pentru tratament medical împotriva cancerului care mai mult decât probabil că le va afecta fertilitatea [32]. Recomandați utilizarea vaporilor de azot lichid ca metodă preferată de crioprezervare a spermei.

Recomandați crioprezervarea ovocitelor și embrionilor ca fiind potrivită femeilor de vârstă reproductivă (inclusiv adolescentelor) care se pregătesc de tratament medical împotriva cancerului și care cel mai probabil le va afecta fertilitatea dacă:

 - starea de sănătate permite să se întreprindă o stimulare ovariană, o colectare de ovocitel și această manevră să nu înrăutățească boala și să existe timp disponibil înaintea începerii tratamentului pentru cancer.

Pentru crioprezervarea ovocitelor și embrionilor se recomandă utilizarea vitrificării în locul îngheţării la rate controlate (slow freezing). Se recomandă depozitarea materialului crioprezervat pentru o perioadă până 10 ani. Există studii care recomandă depozitarea continuă a spermei crioprezervate până la 15 ani, în cazul bărbaților care rămân cu riscul semnificativ crescut de infertilitate [33].

**PROCEDURI UTILIZATE ÎN TIMPUL UNUI CICLU DE TRATAMENT FIV**

**PRE-TRATAMENT ÎN FIV**

Se apreciază că pre-tratamentul cu contraceptive orale, progestogeni sau estradiol, administrat înainte de stimularea ovariană controlată, nu afectează negativ șansa de a avea o naștere viabilă. Pre-tratamentul de mai sus se poate utiliza pentru a programa ciclul de FIV la femeile la care nu se folosește protocol lung de desensibilizare hipofizară. Desensibilizarea hipofizară și alte regimuri de tratament se folosesc pentru a evita ovulația și luteinizarea prematură în FIV. Pentru a evita luteinizarea prematură în ciclurile de FIV în care se foloseşte stimularea ovariană cu gonadotropine exogene, se recomandă protocoale de tratament care desensibilizează hipofiza. Se recomandă folosirea agoniştilor de GnRH numai la femeile la care riscul de a dezvolta sindrom de hiperstimulare ovariană este redus. Există studii controversate privind utilizarea de dehidroepiandrosteronul sau hormonul de creștere în cazul FIV.

**STIMULAREA OVARIANĂ CONTROLATĂ ÎN FIV**

Se recomandă stimularea ovariană controlată ca parte a tratamentului FIV. Rolul specialistului în infertilitate este de a face terapiile RUAM sigure, patient-friendly, cost-eficiente și, în același timp, să ofere o rată mare de nașteri de copii sănătoși. Protocoalele FIV sunt împovărătoare financiar pentru paciente și sunt unul dintre motivele renunțării la eventuale cicluri ulterioare de tratament. Injecțiile frecvente pot crește stress-ul și duc la rate incontrolabile de eroare în administrare. Un regim simplu de tratament de scurtă durată, având ca rezultat recuperarea optimă de ovocite de calitate și dezvoltarea de embrioni de bună calitate, urmat de SET (single embryo transfer) pe ciclul de stimulare și de crioconservare, ar avea potențialul unei complianțe mai bune, reducerii efectelor secundare, a numărului de cicluri de stimulare și ar crește raportul cost-eficiență.

Tratamentul cu gonadotropine este o componentă esențială în gestionarea infertilității atât prin tehnici RUAM cât și prin inducția simplă a ovulației. Au fost necesare cercetări ample pentru a dezvolta preparate sigure și eficiente pentru utilizarea clinică. Istoria acestui proces își are originea în încercările timpurii de a extrage și purifica preparate din animale, cadavre umane și urină umană, în cele din urmă evoluând la producerea lor prin tehnologia ADN-ului recombinant. Procesul de evoluție pentru producerea moleculelor recombinante a fost în mod constant condus de necesitatea de a face din gonadotropine produse sigure și pure, eficiente nu doar ca tratament, ci și ca ușurință a administrării. Se recomandă utilizarea gonadotropinelor recombinante sau urinare pentru stimularea ovariană ca parte a tratamentului FIV. Constanța activității biologice, de la lot la lot, a fost un obiectiv important atins de gonadotropinele recombinante mai mult decât cele urinare purificate. Când se folosesc gonadotropinele pentru stimulare ovariană se recomandă individualizarea dozei de FSH pe baza unor factori predictivi ai succesului, precum: vârsta, IMC, rezerva ovariană, dozările hormonale, prezența ovarelor cu morfologie de BOP. Dezvoltarea de analogi FSH cu timp de înjumătățire prelungit și absorbție mai lentă la niveluri plasmatice maxime va crește eficiența și ușurința administrării și va reduce efectele secundare. Acest lucru va crește complianța pacientelor. O anumită concentrație minimă de LH este necesară pentru funcționarea adecvată a celulelor tecale și sinteza ulterioară a estradiolului în celulele granuloase. Utilizarea adjuvantă a r-hLH oferă un control precis clinicianului asupra dozei de bioactivitate LH administrate pentru a atinge fereastra terapeutică. Noi formule medicamentoase și regimuri terapeutice cu administrare parenterală, transdermică, inhalatorie sau orală sunt în prezent cercetate și dezvoltate, cu scopul de a simplifica și mai mult de tratament pentru ART [34]. Se recomandă monitorizarea ultrasonografică a ovarelor pe parcursul stimulării ovariene în asociere cu monitorizarea nivelele serice hormonale (estradiol, progesteron), pentru eficacitate și siguranță. Se recomandă informarea cuplului asupra faptului că ciclurile stimulate cu gonadotropine au șansă mai mare de sarcină per ciclu de tratament comparativ cu FIV pe ciclu natural. Nu se recomandă FIV pe ciclul natural în absența contraindicațiilor pentru stimulare ovariană.

Alegerea protocolului ideal de stimulare ovariană pentru fiecare pacientă este dificilă, datorită faptului că rezultatul stimulării este determinat de numeroși factori interactivi (genetici și non-genetici) ce influențează nivelul de răspuns obținut. Ponderea fiecăreia dintre aceste variabile în rezultatul final nu trebuie subestimată; de exemplu, caracteristicile demografice ale pacientelor care apelează la FIV au un impact crucial asupra șanselor de succes. Pe lângă binecunoscutul impact al vârstei [35] și rezervei ovariene [36], prezența endometriozei [37], ovarelor polichistice [38] și a unui indice de masă corporală ridicat [39] pot afecta răspunsul ovarian și/sau rata de succes. Centrele FIV se confruntă în realitate cu o patologie foarte variată. Utilizarea protocolului lung cu agonist, a protocolului cu antagonist sau a celui cu stimulare minimală la fiecare pacientă se bazează, de obicei, pe decizia medicului. Alegerea ia în calcul beneficiile și neajunsurile fiecărei opțiuni de tratament și, cel mai important, tipul de răspuns al pacientelor.

Pacientele se încadrează în trei categorii în funcție de răspunsul lor la stimularea cu gonadotropine: (I) high responders; (II) normal responders și (III) poor responders. Cel mai frecvent, nivelul FSH, numărul de ovocite, rata de anulare a ciclurilor, dozele de gonadotropine utilizate și nivelurile de E2 sunt folosite drept criterii pentru definirea răspunsului ovarian redus. Deși multe studii sunt efectuate pentru a identifica protocolul ideal pentru pacientele din fiecare categorie de răspuns, nu există un consens clar în această privință, deoarece fiecare tip de protocol vine cu beneficii și limitări.

În prezent există două tipuri principale de protocoale de stimulare ovariană în vederea FIV – în funcție de analogul GnRH utilizat pentru prevenirea peak-ului prematur de LH și luteinizării premature a foliculilor – protocoale cu agonist GnRH și protocoale cu antagonist GnRH.

**PROTOCOLUL "LUNG" CU AGONIST** – cunoscut şi ca FIV convenţional - implică inhibiţia axului hipofizo-ovarian prin administrarea prelungită a unui agonist de GnRH. În protocolul lung, administrarea GnRHa începe în faza luteala a ciclului și este continuată până la administrarea triggerului maturării finale foliculare (hCG). Mecanismul agonist constă într-o eliberare inițială de gonadotropine hipofizare, după care, prin continuarea administrării GnRHa, are loc fenomenul de desensibilizare al receptorilor hipofizari de GnRH cu inhibarea secreției de gonadotropine. Stimularea ovariană propriu-zisă începe, de obicei, aproximativ 2 săptămâni mai târziu, după ce a avut loc și sângerarea endometrială de privație. Există o flexibilitate în programare pe acest tip de protocol deoarece câteva zile în plus de desensibilizare nu afectează stimularea ulterioară sau rezultatul ciclului la un nivel semnificativ. Unele femei vor experimenta efecte secundare de tip hipoestrogenic de intensitate variabilă pe parcursul inhibiției. Nu este clar dacă răspunsul ovarian la administrarea FSH exogen este afectat de GnRHa, deși există suspiciunea că acest fenomen se poate întâmpla în unele circumstanțe de rezervă ovariană redusă.

**PROTOCOLUL "SCURT" CU AGONIST ("FLARE PROTOCOL")** se folosește de efectul de flare-up al secreției endogene de FSH indus de administrarea GnRHa pentru a stimula ovarul, suplimentar față de administrarea exogenă de FSH. Agonistul este început în ziua 2 a ciclului cu administrarea de gonadotropine din ziua 3. Creșterea foliculară durează 10-12 zile, timp suficient pentru desensibilizarea hipofizară și pentru prevenirea unui vârf de LH prematur. Acest tip de protocol permite o flexibilitate mai redusă a programării, fiind dependent de momentul debutului menstruației.

Metaanalizele privind eficiența protocoalelor scurte și lungi cu agonist au demonstrat că utilizarea protocolului lung furnizează un număr mai mare de ovocite și o rată mai mare de sarcini decât protocolul flare, dar necesită o cantitate mai mare de gonadotropine [40]. Debutul administrării GnRHa la mijlocul fazei luteale a ciclului menstrual precedent este mai avantajos decât administrarea în faza foliculară (când există o tendință de formare de chisturi foliculare persistente) sau în orice alt moment al fazei luteale. Un dezavantaj îl constituie totuși posibila prezență a unei sarcini oculte, deși nu s-au identificat efecte negative ale administrării GnRHa în această situație. În caz că menstruația întârzie să apară, se recomandă un test de sarcină [41].

**PROTOCOLUL CU ANTAGONIST**

**PROTOCOLUL "SCURT" CU ANTAGONIST GNRH** – constă într-o schemă de medicaţie cu debut în ziua 2 sau 3 a ciclului menstrual având ca scop recrutarea de foliculi ovarieni multipli. La majoritatea pacientelor sunt utilizate gonadotrofine injectabile (de obicei analogi de FSH) sub monitorizare strictă. Această monitorizare urmăreşte nivelul E2 seric şi creşterea foliculară (ecografic). Sunt necesare în general 8-10 zile de tratament. Ovulaţia spontană în cursul ciclului este prevenită prin administrarea antagoniştilor de GnRH după 5-6 zile de stimulare pentru a bloca peak-ul natural de LH, permiţând clinicianului să controleze medicamentos momentul ovulaţiei, de obicei prin administrare de hCG injectabil. Dozele de gonadotropine pot fi ajustate în funcție de răspunsul individual. Atât gonadotropinele utilizate pentru stimulare, cât și antagonistul GnRH continuă să fie administrate până când 2-3 foliculi ating diametrul ≥17-18 mm (la evaluarea ecografică), moment la care se face administrarea hCG ca trigger al maturării finale a ovocitelor. În cazul protocolului cu antagonist GnRH, ca trigger poate fi utilizată alternativ și administrarea unui singur bolus de agonist GnRH (speculând efectul flare, cu descărcare de LH endogen), în timp ce protocoalele cu agonist, la care hipofiza a fost desensibilizată la acțiunea GnRH, necesită utilizarea hCG ca trigger.

**PROTOCOLUL CU STIMULARE MINIMĂ**

Utilizează clomifenul citrat sau inhibitorii de aromatază, în asociere cu doze mici de gonadotrofine [42, 43]. Avantaje: costuri reduse, risc redus de hiperstimulare ovariană. Dezavantaje: număr mic de ovocite obținute.

**DUBLA STIMULARE (DUOSTIM)**

Reprezintă o nouă speranță pentru femeile cu rezervă ovariană scăzută sau răspuns ovarian redus la stimularea ovariană. Se stimulează ovarele, se recoltează prin puncție ovariană ovocitele din foliculii produși, apoi după 4 zile se începe o nouă stimulare, identică ca și doză și durată cu cea anterioară și se efectuează o nouă puncție ovariană pentru recoltarea de ovocite [44].

**DECLANȘAREA OVULAȚIEI ÎN FIV**

Pentru declasarea ovulației se recomandă utilizarea hormonului gonadotrop corionic. Utilizarea hCG recombinantă și hCG urinară este recomandată în mod egal pentru declanșarea maturării finale a ovocitelor în timpul protocoalelor de stimulare ovariană. O doză redusă de 5.000 UI hCG urinar pentru maturarea finală a ovocitelor este probabil mai recomandată decât doza de 10.000 UI în protocoalele cu agonist GnRH, deoarece poate îmbunătăți siguranța protocolului de stimulare. Diferite doze de uhCG au fost descrise în literatură, de la 2.000 UI la 10.000 UI. Două RCT arată că o doză redusă de hCG urinar (5.000 UI) nu pare să afecteze probabilitatea de sarcină în comparație cu doza convențională (10.000 UI). În mod similar, unele studii sugerează că o doză mică (250µg) de hCG recombinant nu pare să influențeze probabilitatea sarcinii în comparație cu o doză mai mare (500 μg). Probabilitatea de SHO a fost redusă când s-au administrat doze mai mici de hCG, dar aceasta nu a atins semnificație statistică în niciunul dintre studiile randomizate efectuate. Dozele mai mici de hCG ar putea fi luate în considerare atunci când a apărut un răspuns ridicat imprevizibil și se aplică protocolul agonist GnRH lung. Nu se recomandă administrarea LH recombinantă pentru declanșarea maturării finale a ovocitelor. Utilizarea agonistului GnRH pentru maturarea finală a ovocitelor cu suport convențional de fază luteală și transfer de embrion proaspăt nu este recomandată în populația generală FIV/ICSI. Pentru evitarea sindromului de hiperstimulare ovariana se recomandă folosirea agoniștilor de GnRH pentru declanșarea ovulației. Se recomandă monitorizarea răspunsului ovarian ca parte integrală a procesului de FIV.

Medicii care fac stimulare ovariană cu gonadotropine trebuie să cunoască și să aplice protocoale de prevenție, diagnostic și tratament al sindromului de hiperstimulare ovariană. (se va consulta protocolul de diagnostic și tratament al sindromului de hiperstimulare ovariană).

**COLECTAREA OVOCITELOR ȘI A SPERMEI ÎN FIV**

Femeilor aflate în procedura de colectare de ovocite li se recomandă sedare pentru că este o procedură sigură și acceptabilă de a furniza analgezia. Nu se recomandă să se efectueze “flushing” folicular femeilor care au dezvoltat cel puțin 3 foliculi înainte de colectarea de ovocite, pentru ca această procedură nu crește numărul de ovocite colectate sau rata de sarcină, ci crește durata procedurii de colectare de ovocite și durerea asociată acesteia. (se va consulta protocolul realizat privind puncția ovariană care are la bază protocolul ESHRE). Recoltarea chirurgicală a spermei înainte de ICSI poate fi făcută utilizând câteva tehnici diferite în funcție de patologia și dorința bărbatului. În toate cazurile trebuie să fie disponibile facilitați pentru crioprezervare. La 34-36 ore de la administrarea trigger-ului are loc recoltarea ovocitelor, cel mai fecvent prin puncția-aspirație transvaginală a foliculior ovarieni, sub ghidaj ecografic.

**PROCEDURILE DE FERTILIZARE ÎN VITRO INCLUD:**

* Fertilizarea în vitro convențională – incubarea spermei preparate în laborator cu ovocitele, urmărind fertilizarea spontană a ovocitelor de către spermatozoizi
* Injectarea intracitoplasmatică ovocitară a spermatozoizilor, după denudarea zonei pellucida (ICSI) – indicată în cazul patologiei masculine severe, eșecurilor de fertilizare anterioare.
* Maturarea în vitro a ovocitelor (IVM) – tehnică încă experimentală.

Nu sunt date suficiente în literatură care să susțină faptul că assisted hatching îmbunătăţeşte rata de sarcină.

Incubarea embrionilor în laborator se face între două și cinci zile. Calitatea embrionilor este evaluată pe baza ratei de multiplicare a celulelor, aspectului și numărului celulelor, prezenței fragmentațiilor celulare. Acolo unde este posibil (și indicat), se practică screening-ul genetic pentru selecția embrionilor euploizi.

Embriotransferul presupune plasarea în uter, transcervical, cu ajutorul unor catetere speciale, a 1-4 embrioni, numărul fiind decis în funcție de: vârsta pacientei, eventualele eșecuri de implantare anterioare, dorința cuplului și eventualele constrângeri legale (există țări care au reglementat single embryo transfer ca protocol standard).

**SUPORTUL DE FAZĂ LUTEALĂ DUPĂ FIV**

După tratamentul FIV se recomandă suport de faza luteală cu progesteron. Numeroase studii nu recomandă de rutină hormonul gonadotrop corionic pentru suportul de faza luteală după FIV deoarece crește riscul dezvoltării sindromului de hiperstimulare ovariană. Diferiți adjuvanți folosiți în mod empiric în timpul fazei luteale a ciclurilor de FIV (corticosteroizi, imunoglobuline, anticoagulante) nu au arătat beneficii în studii randomizate. Se recomandă continuarea suportului de fază luteală pentru cel puțin primele 8 săptămâni de gestație, dar există încă studii controversate care recomandă susținerea fazei luteale până la apariția mișcărilor de cord fetal sau până la 12 săptămâni de sarcină. Se poate utiliza oricare dintre căile de administrare (non-orale) menționate anterior pentru progesteron natural ca suport pentru faza luteală.

Dozarea progesteronului natural a evoluat empiric; de obicei dozele utilizate includ:

* 50 mg o dată pe zi pentru progesteron intramuscular
* 25 mg o dată pe zi pentru progesteron subcutanat
* 90 mg o dată pe zi pentru gelul cu progesteron vaginal
* 200 mg de trei ori pe zi pentru capsule de progesteron vaginal micronizat în ulei.

Dozele zilnice de 30 mg didrogesteron sunt cele mai frecvent utilizate pentru LPS. O meta-analiză recentă care a comparat utilizarea didrogesteronului oral și a progesteronului vaginal pentru LPS nu a raportat nici o diferență în rata nașterii vii/sarcinii în curs (8 RCT, RR 1,08, 95% CI 0,92-1,26, 3386 femei) [45]. Un RCT, mai recent decât meta-analiză, incluzând 1034 de femei, a comparat didrogesteronul cu gelul vaginal cu progesteron și nu a raportat nici o diferență semnificativă în raţa natalității vii (34,4% (170/494) vs. 32,5% (159/489)) [46].

Adminstrarea progesteronului pentru suportul fazei luteale ar trebui inițiate în fereastra dintre seara zilei în care s-a efectuat recoltarea ovocitelor și ziua 3 după recoltarea ovocitelor. Nu este recomandată adăugarea estradiolului la progesteron pentru susținerea fazei luteale. Datele sugerează că estradiolul nu este recomandat pentru LPS, deoarece nu poate îmbunătăți eficacitatea în ceea ce privește rata de nașterii vii/ sarcinii în curs sau siguranța în ceea ce privește SHO.

În ciclurile de stimulare ovariană declanșate cu hCG, hCG ca suport pentru faza luteală în doze standard de 1500 UI nu este probabil recomandată. hCG este egal cu protocoalele cu progesteron în ceea ce privește eficacitatea. Cu toate acestea, hCG a crescut riscul de SHO, în special la persoanele cu răspuns ridicat și cu dozele utilizate anterior (1500 UI). Un bolus de agonist GnRH pe lângă progesteron pentru susținerea fazei luteale în ciclurile declanșate de hCG poate fi utilizat numai în contextul unui studiu clinic de cercetare. Utilizarea agonistului GnRH pentru LPS necesită o evaluare suplimentară prin studii clinice randomizate (RCT) bine concepute, studiile disponibile în meta-analiză fiind evaluate ca de calitate foarte scăzută. Dovezile actuale indică rate mai mari de nașteri vii/sarcină cu bolus de agonist GnRH adăugat la progesteron pentru LPS. Dovezile privind siguranța agonistului GnRH pentru LPS sunt foarte limitate; cu toate acestea, nu pare să crească riscul de SHO [47]. Dovezile privind agonistului GnRH pentru LPS în ciclurile cu antagonist de GnRH sunt, de asemenea, limitate. Efectele pe termen lung asupra sănătății nou-născuților nu au fost studiate. Până când aceste date sunt disponibile, recomandăm utilizarea agonistului GnRH pentru LPS numai în contextul studiilor clinice - numai pentru cercetare.

Adăugarea de LH la progesteron pentru suportul fazei luteale poate fi utilizată numai în contextul unui studiu clinic (numai pentru studii de cercetare). Prin urmare, în prezent, nu se pot trage concluzii cu privire la efectul suplimentării cu LH pentru LPS și această intervenție nu poate fi recomandată [48].

**INJECȚIA INTRACITOPLASMATICĂ A SPERMEI (ICSI)**

Indicațiile pentru recomandarea injecției intracitoplasmatice a spermei

Principalele indicații sunt:

* Deficite severe în calitatea spermei
* Sperma prelevată prin tehnici chirurgicale ex. azoospermia obstructivă
* Azoospermia non-obstructivă.

Fertilizarea prin ICSI ar trebui să fie luată în considerare pentru cuplurile la care un ciclu de tratament anterior de FIV a dus la eșec de fertilizare sau cu un procent redus de fertilizare.

**ASPECTE GENETICE ȘI DE CONSILIERE**

Înainte de a recomanda ICSI, pacienții ar trebui investigați, atât pentru a stabili un diagnostic, cât și pentru a permite o discuție informată cu privire la implicațiile tratamentului. Înainte de procedura ICSI se va acorda atenție aspectelor genetice relevante. Când se cunoaște sau se suspectează un defect genetic specific asociat cu infertilitatea masculină, cuplurile trebuie să primească consiliere și testare genetică adecvată. În cazul în care indicația de ICSI este deficitul sever al parametrilor spermatici sau azoospermia non-obstructiva se va recomanda efectuarea cariotipului partenerului masculin. Pacienților cu indicație pentru efectuarea cariotipului trebuie să li se ofere consiliere/sfat genetic privind anomaliile genetice care pot fi detectate.

Testarea pentru microdelecțiile cromozomului Y nu trebuie privită ca o investigație de rutină înainte de ICSI. Cu toate acestea, este probabil ca o proporție semnificativă a infertilităţii masculine să fie determinate de anomalii ale genelor de pe cromozomul Y implicate în reglarea spermatogenezei, iar cuplurile ar trebui să fie informate despre acest lucru.

**ICSI VERSUS FIV STANDARD**

Cuplurile ar trebui informate că ICSI poate îmbunătăți rata de fertilizare în comparaţie cu FIV standard, dar rata de sarcini nu este mai bună decât cea prin FIV standard.

**INSEMINAREA CU SPERMĂ DE LA DONATOR**

Utilizarea inseminării cu spermă de la donator se consideră a fi eficace în:

- azoospermia obstructivă

- azoospermia non-obstructivă

- deficit sever de calitatea spermatică la cuplurile care nu doresc să acceseze ICSI

Inseminarea cu spermă de la donator se recomandă să se aibă în vedere în cazul în care există un risc crescut de transmitere a unor afecțiuni genetice copiilor rezultați, dacă exista un risc mare de transmitere a unor boli infecțioase copiilor sau în cazul femeilor izoimunizate în sistem Rh.

**INFORMAREA ȘI CONSILIEREA**

Cuplurile se recomandă a fi informate despre rezultatele relative ale ICSI și ale inseminării cu spermă de la donator într-un context care permite cuplului accesul egal la ambele opțiuni. Cuplurilor la care se va face inseminare cu spermă de la donator li se recomandă să facă consiliere cu cineva preferabil independent de tratament și procedura și care se focalizează pe implicațiile psihologice și fizice ale tratamentului în sine și asupra copiilor.

**TESTAREA DONATORILOR DE SPERMĂ**

Clinicile care efectuează recrutarea donatorilor și crioprezervarea spermei pentru tratament trebuie să urmeze reglementările Agenției Naționale de Transplant privind screeningul medical și de laborator al donatorilor.

Tuturor donatorilor de spermă trebuie să li se ofere consiliere de la cineva independent de clinică și să se focalizeze pe implicațiile pentru ei și pentru copii lor genetici.

Comanda la bancă de spermă se face doar după obținerea autorizației de import de la Autoritatea Națională de Transplant, prin depunerea actelor necesare la clinica acreditată de FIV. Această autorizație este valabilă timp de 30 de zile de la emitere. Pe site-ul băncii de spermă se găsesc informații detaliate furnizate de banca de spermă, care va ghida cuplul sau pacienta în alegerea donatorului.

Înainte de a face comanda, cuplu va primi informațiile medicale, juridice și financiare privind achiziționarea de spermă de la bănci de spermă acreditate. Probele cu spermă de la donator sunt trimise de la banca de spermă într-un recipient cu azot lichid şi vin sub formă de paiete îngheţate care sunt apoi transferate în butoaiele cu azot lichid din dotarea laboratorului clinicii de FIV acreditate.

Titulatura de MOT înseamnă numărul de spermatozoizi mobili garantaţi după dezgheţarea probei (ex. MOT 10 = sunt 10 milioane de spermatozoizi mobili per mililitru, după dezgheţarea probei). Sperma poate fi gata preparată (IUI ready) sau nepreparată (ICI unwashed) (se prepară în laboratorul nostru) în vederea IUI sau FIV. Pentru o inseminare artificială cu spermă este necesară o motilitate de cel puţin 10 milioane per mililitru, dacă se comandă probe preparate (MOT 10 IUI Ready) sau 20 de milioane per mililitru (dacă se comandă probe nepreparate). Astfel, se comandă pentru 1 procedură de inseminare, 1 paietă MOT 10, IUI Ready. Pentru 1 procedura de fertilizare în vitro se poate comanda 1 paietă MOT 5 IUI Ready SAU 1 paietă MOT 10 IUI Ready.

Donatorii pot fi anonimi sau neanonimi și pot avea profil Basic sau profil Extins (Extended Profile), testarea acestora făcându-se la fel indiferent de profil. Tuturor donatorilor li se atribuie un cod specific (din litere sau cifre). La toţi donatorii sunt prezente informaţiile legate de rasă, naţionalitate, culoarea ochilor, a părului, înălţime, greutate, ocupaţie, grupa sanguină, dacă sunt sarcini raportate (după obţinerea sarcinii cu sperma folosită de la un donator al băncii, aceasta este raportată fie de clinică unde s-a făcut inseminarea, fie chiar de pacientă), profilul psihologic. La donatorii cu Extended Profile, pot fi prezente informaţii suplimentare, cum ar fi: poză din copilărie, impresii ale personalului băncii de spermă, o descriere proprie a donatorului [51].

În mod normal, înainte de alegerea unui donator, femeia trebuie să știe dacă are sau nu anticorpi pentru citomegalovirus. Dacă are prezenți anticorpi (IgG pozitiv), atunci poate fi ales oricare donator disponibil. Dacă anticorpii sunt absenți (IgG negativ), atunci se recomandă alegerea unui donator cu status negativ (În profilul donatorului, CMV status negative).

Pentru ţările europene există două modalităţi de transport:

- Europe nitrogen tank (including return) (este un butoiaş cu azot lichid pe care apoi clinica îl va returna băncii de spermă) - este varianta cea mai sigură de transport la distanţă deoarece asigură menţinerea probelor îngheţate timp de o săptămână.

- Europe dry-ice (cutie din polistiren cu gheaţă carbonică) - se asigură menţinerea probelor îngheţate 3-4 zile, însă riscul de dezgheţare a probelor în timpul transportului este mai mare. De regulă, se face o comandă cu numărul total de paiete necesar procedurilor care vor fi efectuate pentru că, dacă pacientul va dori să facă ulterior încă o procedură, va fi necesară reluarea documentației pentru obținerea autorizației de import și efectuarea unei noi comenzi, având costurile aferente [52]. Pentru fiecare trimestru de stocare se plătește o taxă. Această sumă se plăteşte iniţial când ajung probele, iar apoi periodic, calculată de la sosirea probelor la clinică.

**EVALUAREA FEMEII PENTRU INSEMINARE**

Înainte de a începe tratamentul prin inseminare cu spermă de la donator este important a confirma faptul că femeia ovulează. Femeilor cu istoric sugestiv de afecțiuni tubare ar trebui să li se recomande evaluarea permeabilității tubare înainte de tratament. Femeilor fără factori de risc sugestiv de afecțiuni tubare în istoric se recomandă evaluare tubară doar după 3 cicluri de inseminare fără success.

**INSEMINAREA CU SPERMĂ DE LA DONATOR PE CICLURI STIMULATE ȘI NESTIMULATE**

Se recomandă că femeilor care ovulează regulat să li se ofere un număr minim de 3-6 cicluri de inseminare cu spermă de la donator pe ciclu nestimulat, pentru a reduce riscul de sarcină multiplă.

**DONAREA DE OVOCITE**

**INDICAȚII PENTRU DONAREA DE OVOCITE**

Utilizarea ovocitelor donate se consideră eficace în tratamentul problemelor de fertilitate în următoarele condiții:

- insuficiență ovariană primară/secundară

- vârsta

- disgenezie gonadală (sindromul Turner) - aceste femei trebuie informate de riscul sarcinii asupra sănătății și complicațiile materne și fetale. Riscul de moarte maternă este de 3,5 % și riscul de complicații majore de 10%. Toate pacientele cu sindrom Turner trebuie să aibă consult cardiologic (ecografie cardiacă) înainte de a li se oferi posibilitatea unei proceduri cu ovocite donate, știind că au risc mare de anomalii de arc aortic și valva aortică care pot duce la ruptura aortică în sarcină) [49].

- ooforectomie bilaterală

- insuficiență ovariană după chimioterapie sau radioterapie

- anumite cazuri de eșec al tratamentului FIV cu ovocite propria

- boli genetice

Donarea de ovocite trebuie avută în vedere acolo unde există un risc mare de trasmitere a unor afecțiuni genetice a copiilor [53].

O procedură de fertilizare în vitro cu ovocite donate se face doar în urma recomandării medicului specialist în infertilitate. Până la finalizarea Legii Reproducerii Umane Asistate, este recomandată colaborarea cu Bănci de ovocite și spermă din străinătate. Ovocitele primite sunt fertilizate cu spermatozoizi de la partener, fără ca pacienta să treacă prin etapa de stimulare ovariană, care are loc într-o procedură de fertilizare în vitro cu ovocite proprii (din acest motiv costurile unor astfel de proceduri sunt aproximativ egale).

Comanda la banca de ovocite se face doar după obținerea Autorizației de Import de la autoritatea națională, prin depunerea actelor necesare la Responsabilul pentru Relații cu Pacienții din cadrul clinicii FIV. Această autorizație este valabilă timp de 30 de zile de la emitere. Înainte de a face comanda, cuplu va primi informațiile medicale, juridice și financiare privind achiziționarea de ovocite de la bănci de ovocite acreditate. Ovocitele sunt trimise de la banca de ovocite într-un recipient special, protejat, cu vapori de azot lichid care mențin ovocitele vitrificate (înghețate) și la o temperatură constantă. Temperatura trebuie monitorizată pe întreaga durată a transportului, informațiile furnizate de acest sistem putând fi văzute în timp real. Băncile de ovocite oferă variante pentru numărul de ovocite ce pot fi comandate: - lot de 3 sau 4 ovocite - lot de 6 sau 7 ovocite - lot de 8 sau 9 ovocite vitrificate, în funcție și de cerințe. Pentru obținerea unor rezultate optime, recomandăm comandarea unui lot de 6 sau 7 ovocite vitrificate.

Ovocitele sunt recoltate de la donatoare cu vârsta sub 30 de ani și sunt ovocite mature (MII – stadiu de măturare dinaintea fertilizării). Ovocitele de la donatoare sunt înghețate prin vitrificare, șansele de a rămâne viabile după dezghețare fiind de peste 90%. În continuare, calitatea embrionilor obținuți după fertilizarea ovocitelor depinde și de calitatea spermatozoizilor cu care vor fi injectate ovocitele [54]. Crioprezervarea ovocitelor prezintă mai multe avantaje în comparație cu crioconservarea embrionară: (1) prezervarea fertilității pacientelor oncologice (în caz de gonadectomie sau terapie oncologică) ori cu insuficiență ovariană prematură; (2) înlăturarea preocupărilor de ordin religios și/sau etic, legal ori moral cu privire la prezervarea embrionilor; (3) depășirea problemelor de infertilitate apărute în cadrul cuplurilor în care este imposibilă recoltarea unei probe spermatice viabile; (4) posibilitatea de amânare a unei eventuale nașteri până la o perioadă convenabilă (ex: împlinirea profesională etc) [55].

Fenomenul de *„social freezing”,* promovat intens în ultimii ani, presupune utilizarea tehnicilor de crioprezervare în scop non-medical, ca o metodă de prevenție a scăderii fertilității legate de vârstă. Este cunoscut faptul că fertilitatea feminină atinge un apogeu între vârsta de 25 și de 30 de ani. Apoi, rata sarcinilor prezintă un declin care se accentuează după vârsta de 35 de ani, în timp ce rata pierderilor de sarcină crește exponențial. După vârsta de 43 de ani șansele de a rămâne însărcinată sunt mici. Cu toate acestea, se observă la nivel mondial tendința de a amâna sarcina până la vârste mult mai înaintate ca în urmă cu acum 20-30 de ani. Crioconservarea ovocitelor oferă femeilor un grad semnificativ de autonomie reproductivă. Utilizarea unui partener de sex masculin pentru crearea unui embrion determină preocupări de ordin etic, moral și legal, mai ales privind soarta embrionilor orfani în caz de deces sau separare [56].

**TESTAREA DONATOARELOR DE OVOCITE**

Înainte de donare, donatoarele de ovocite trebuie testate pentru infecții și afecțiuni genetice în concordanță cu regulamentele impuse Băncii de Ovocite acreditate și de ANT.

**SIGURANȚA PE TERMEN LUNG A TEHNICILOR DE REPRODUCERE ASISTATĂ LA FEMEILE INFERTILE ȘI COPIII LOR**

Se recomandă informarea femeilor care urmează să facă inducere de ovulație sau stimulare de ovulație că:

Nu există asociere directă demonstrată între tratamentele pentru inducere sau stimulare ovariană și cancer invaziv.

Nu s-a găsit nici o asociere (pe termen scurt și mediu) între aceste tratamente și reacții adverse (inclusiv probabilitatea de apariție a cancerului sau bolilor autoimune) la copiii născuți din induceri de ovulație.

Se recomandă ca atât în inducerile de ovulație cât și în stimulările de ovulație pentru FIV să se utilizeze doza și durata minimă eficace[57].

Se recomandă informarea femeilor că în timp ce riscul absolut al efectelor adverse pe termen lung la tratametele de FIV, cu sau fară ICSI, este scăzut, un mic risc de creștere a incidenței tumorilor ovariene borderline nu poate fi exclus.

Studiile recente au evidențiat prezența unui număr mai mare de feți mari pentru vârsta gestațională și de feți macrosomi (greutate la naștere ≥4500 g) comparativ cu feții obținuți fără utilizarea de tehnici de reproducere umană asistată sau prin transferul de embrioni care nu au fost congelați și au fost transferați imediat după stimularea ovariană controlată. Urmărind sexul copiilor s-a constatat că atât băieții cât și fetele născuți după transfer de embrioni congelați au greutăți mai mari la nașteri, procentul de macrosomie este mai mare mai ales pentru feții de sex masculin. Feții unici obținuți prin transfer de embrioni congelați au o rată mai scăzută de greutate mică la naștere și de naștere prematură decât feții obținuți prin transfer de embrioni necongelați [58].

Numeroase studii au constatat că rezultatele perinatale sunt mai bune după transfer de embrioni congelați comparativ cu sarcinile obținute prin transfer de embrioni necongelați. Incidența hemoragiilor antepartum, nașterea prematură, nou născuții cu greutate mai mică la naștere, mortalitatea perinatală au fost mai scăzute în cazul sarcinilor obținute prin transfer de embrioni congelați [59].

Se recomandă informarea cuplurilor care doresc tratament FIV că riscul absolut pentru efectele adverse pe termen lung asupra copiilor născuți, ca rezultat al FIV este scăzut.

**ASPECTE ETICE ÎN REPRODUCEREA UMANĂ MEDICAL ASISTATĂ (RUAM)**

În cele mai bine de patru decenii trecute de la nașterea primei ființe umane concepute *în eprubetă* tehnicile de reproducere umană medical asistată au cunoscut progrese enorme. În același timp cu progresul tehnic și științific și utilizarea la scară globală a acestui tip de proceduri, au luat amploare și controversele etice legate de reproducerea asistată, de la contestarea procedurii în sine, până la nuanțarea situațiilor și modurilor în care aceste proceduri pot fi sau trebuie recomandate/aplicate. Există multiple aspecte de natură a suscita controverse, dar pentru o parte dintre ele, chiar dacă sunt de mare importanță și actualitate (procedurile cu terț donator, mama surogat, gay couples, single parent), definirea lor ca “etică” sau “non-etică” comportă o variabilitate politico-geografico-cultural-religioasă foarte mare [60]. Cel mai palpabil rezultat al acestei variabilități, în era globalizării îl constituie *cross-border reproductive care,* fenomen cu o pondere importantă, determinată totuși și de alte aspecte – cel financiar, precum și competiția tacită între centrele de FIV în privința ratelor de succes, factori ce influențează și ei migrația pacientelor, laolaltă cu limitările legislative particulare unei anumite țări. Iată de ce Legea Reproducerii Umane Asistate din România care trebuie finalizată cât mai repede în Parlamentul României trebuie să fie o lege modernă, conform ghidurilor europene și care să atragă cuplurile să vină și să facă FIV în România cu avantaje cu avantaje certe pentru cupluri, dar și pentru societate și economia României [61].

Există totuși o latură a medicinei reproductive în care liniile etice care să delimiteze conduita pot fi ceva mai ușor aduse la un numitor comun. Este vorba de nişte principii etice care trebuie să existe în relația directă dintre specialistul în medicinpă reproductivă – pacient, în particularizarea conduitei medicale. Aspectele etice principale legate de individualizarea conduitei în RUA țin de decizia *to treat or not to treat,* de reducerea morbidității asociate tehnicilor RUA și de asigurarea accesului la o asistență medicală de cât mai bună calitate, odată luată decizia de a apela la aceste proceduri.

* Tentația *overtreatment-*ului – medicul nu trebuie să recomande soluții exagerat de complexe, inducând pacienților ideea că au o problemă mai gravă decât în realitate. Pacienții în general sunt receptivi la această idee, datorită impactului puternic emoțional al așteptării fără succes a unui copil pentru o perioadă pe care fiecare o percepe că “prea lungă” în mod diferit.
* *Heroic treatment* - Încurajarea unor pacienți cu șanse minime să efectueze o procedură al cărei rezultat să fie doar un efort financiar inutil, asumarea unor riscuri medicale şi o traumă psihică suplimentară.
* Încurajarea dorinței de procreare la paciente cu o patologie medicală concomitentă pentru care sarcină în sine constituie un risc medical major.
* Vârsta parentală – limitările legate de vârstă includ, pe de o parte, controversele etice legate de procedurile cu terț donator (donare gameți, embrioni pentru femeile aflate în postmenopauză) – apreciate și legiferate diferit în diverse țări, pe de altă parte principiul fundamental al interesului superior al copilului care ar putea avea părinți de o vârstă foarte avansată.
* Prezervarea fertilității - *Social freezing*

Posibilitatea ca o femeie sănătoasă să aibă opțiunea crioprezervării ovocitelor proprii pentru a contracara perspectiva infertilității ulterioare a luat amploare în ultimii ani. Există tendința ca femeile să apeleze la acest tip de proceduri la un moment considerat suboptim din punct de vedere clinic, respectiv 35-40 ani – vârstă la care cantitatea și calitatea ovocitelor este deja diminuată considerabil, iar șansele consecutive de a obține o sarcină sunt mult mai limitate. Acest fenomen ridică preocupări etice, procedura fiind privită ca oferind false speranțe unor femei de vârstă prea înaintată (din punct de vedere reproductiv). Pot fi luate măsuri care să transforme “social freezing”-ul într-o procedură mai corectă atât din punct de vedere clinic, cât și etic. Ar fi trei etape importante în această direcție: conștientizarea la nivelul opiniei publice; informarea și counseling-ul individualizat, diferențiat pe grupe de vârstă; recomandarea testelor predictive pentru rezerva ovariană cum sunt determinarea nivelului AMH seric sau numărătoarea foliculilor antrali (AFC). Principalul obiectiv al acestor măsuri – să convingă acele femei care doresc să beneficieze de "social freezing" să apeleze la el până în 35 de ani și să descurajeze clinicile de fertilitate în a targeta cu predilecție femeile care au depășit deja vârsta la care poate fi obținută o rată de succes acceptabilă [62].

**CRIOPREZERVAREA FERTILITĂŢII PACIENȚILOR ONCOLOGICI**

Decizia trebuie să țină cont de:

* Dreptul tuturor pacienţilor de a avea această opțiune, în condițiile terapiilor oncologice moderne multimodale, care, pe de o parte au crescut semnificativ supraviețuirea pacienților cu astfel de boli grave, pe de alta au un potențial important de afectare a fertilității.
* Evaluarea potențialelor riscuri la care ar putea fi expuși pacienții datorită tratamentelor de stimulare ovariană sau temporizării terapiei oncologice.
* Riscurile la care ar fi expuși potențialii urmași ai pacienţilor cu o anumită patologie oncologică.
* Problema "falselor speranțe", unele dintre procedurile utilizate – maturarea ovocitară în vitro, crioprezervarea de țesut ovarian – fiind considerate încă experimentale, dar studiile și rezultatele sunt din ce în ce mai favorabile.
* Crioprezervarea de țesut ovarian este folosită atât pentru copii/adolescenți, cât și pentru adulți. Este considerată singura metodă de prezervare a fertiltății pentru pacientele aflate în perioada prepubertară, dat fiind faptul că protocoalele de stimulare ovariană nu sunt posibile. [63]. Prezintă utilitate și pentru pacientele care necesită tratament oncologic imediat. Pentru adulți nu există încă niciun consens cu privire la care procedură de crioconservare, a ovocitelor sau a țesutului ovarian, este optimă. În cazul necesității instituirii tratamentului chimioterapic, timpul se dovedește a fi factorul decisiv. Cu toate că prima încercare de autotransplant de țesut ovarian crioconservat a avut loc în anul 2001 iar prima naștere a fost publicată în 2004 [64], la momentul actual, crioprezervarea de țesut ovarian oferă posibilitatea unei sarcini posterior terapiei gonadotoxice, prin retransplantare de țesut ovarian crioconservat înaintea începerii tratamentului oncologic.
* Dificultățile etice și legale privind obținerea consimțământului informat în cazul pacienților minori.

**SUPORTUL STATULUI PENTRU ACCESUL LA TEHNICILE RUA** implică:

* Recunoaşterea infertilității că boală și, consecutiv, dreptul la asistența medicală specializată.
* Criteriile de selecție a cazurilor care să beneficieze de suport financiar din partea statului comportă o discuție etică, dar influențată mult și variabil de particularitățile politice și culturale ale fiecărei țări. Este absolut necesară sprijinirea cuplurilor infertile cu șanse de a obține o sarcină prin FIV de a beneficia de trei cicluri de fertilizare asigurate de către stat, așa cum există în prezent în majoritatea statelor europene (Albania, Bulgaria, Ungaria, Grecia, Austria, Franța, etc).

**OBIECTIVE PENTRU VIITOR**

* Reducerea morbidității legate de tehnicile RUA – sindromul de hiperstimulare ovariană, patologie medicală asociată, morbiditatea legată de sarcină (malformații congenitale, sarcina multiplă și complicațiile ei: prematuritate, necesitatea embrioreducției), riscul transmiterii HIV, VHB, VHC prin ICSI.
* Utilizarea protocolului cu antagonist GnRH, însoțită de GnRH agonist triggering reduce marcat riscul celei mai redutabile complicații iatrogene a hiperstimulării ovariene controlate la pacientele cu potențial de răspuns la stimulare oavriană crescut. Progresele tehnicilor de crioconservare permit deasemenea utilizarea optimă a embrionilor supranumerari, pe de o parte crescând rata de succes a procedurilor (rata cumulativă de sarcini superioară), pe de altă parte diminuând morbiditatea, atât a procedurii în sine, cât și cea obstetricală și neonatală consecutivă. Oferind posibilitatea limitării numărului de embrioni transferați fără diminuarea șanselor de reușită, tehnicile de crioconservare au potențialul de reducere semnificativă a incidenței sarcinii multiple, a complicațiilor obstetricale consecutive (avort spontan, naștere prematură, preeclampsie) precum și a morbidității neonatale asociate prematurității.
* Un alt beneficiu important din punct de vedere etic al utilizării tehnicilor de criogenie și limitării numărului de embrioni transferați este evitarea aducerii în discuție a necesității embrioreducției pentru sarcini multiple de ordin mare (peste 3).
* Testarea genetică (PGS, PGD) a calității embrionilor transferați induce probleme etice suplimentare legate de eugenie, selecție sex pe criterii nemedicale, dar poate, pe de altă parte, aplicată cu discernământ, preveni transmiterea unor afecțiuni genetice majore la copiii rezultați.

**Întocmit,**

**Prof. Univ. Dr. Mircea Onofriescu**

# BIBLIOGRAFIE

1. Vander Borght M, Wyns C. Fertility and infertility, Definition and epidemiology. Clin Biochem. 2018 Dec; 62:2-10.
2. Ghidul Societății Române de Obstetrică și Ginecolgie. https://sogr.ro/wp-content/uploads/2019/12/34.-Ghid-de-bun%C4%83-practic%C4%83-%C3%AEn-infertilitate-final.pdf
3. Bosselut H, Paulmyer-Lacroix O, Gnisci A, Bretelle F, Perrin J, Courbiere B. Prognostic factors of live-birth after în vitro fertilization for unexplained infertility: A cohort study. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2021 Jul-Aug;49(7-8):601-607.
4. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017 Jun;96(6):659-667.
5. Findeklee S, Radosa JC, Hamza A, Hâj Hamoud B, Iordache I, Sklavounos P, Takacs ZF, Solomayer EF, Radosa M Treatment algorithm for women with endometriosis în a certified Endometriosis Unit. Minerva Ginecol. 2020 Feb;72(1):43-49.
6. Hornstein MD. Lifestyle and IVF Outcomes. Reprod Sci. 2016 Dec;23(12):1626-1629.
7. Medically assisted reproduction în patients with a viral infection or disease. www.eshre.eu/guidelines
8. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, Rienzi L, Sunde A, Schmidt L, Cooke ID, Simpson JL, van der Poel S. The Internaţional Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. Hum Reprod. 2017 Sep 1;32(9):1786-1801
9. Steyaert SR, Leroux-Roels GG, Dhont M. Infections în IVF: review and guidelines. Hum Reprod Update. 2000 Sep-Oct;6(5):432-41.
10. Wang Z, Liu W, Zhang M, Wang M, Wu H, Lu M. Effect of Hepatitis B Virus Infection on Sperm Quality and Outcomes of Assisted Reproductive Techniques în Infertile Males. Front Med (Lausanne). 2021 Nov 2;8: 744350.
11. Shaw-Jackson C, Capraro M, Ameye L, Vandromme J, Manigart Y, Rozenberg S, Autin C. În vitro fertilization for women infected by hepatitis C virus: a matched case-control study and a systematic literature review. J Assist Reprod Genet. 2017 May;34(5):587-597.
12. Yang L, Zhao R, Zheng Y, Song X. Effect of hepatitis C virus infection on the outcomes of în vitro fertilization. Int J Clin Exp Med. 2015 Apr 15;8(4):6230-5.
13. Matthews LT, Beyeza-Kashesya J, Cooke I, Davies N, Heffron R, Kaida A, Kinuthia J, Mmeje O, Semprini AE, Weber S. Consensus statement: Supporting Safer Conception and Pregnancy For Men And Women Living with and Affected by HIV. AIDS Behav. 2018 Jun;22(6):1713-1724.
14. Zafer M, Horvath H, Mmeje O, van der Poel S, Semprini AE, Rutherford G, Brown J. Effectiveness of semen washing to prevent human immunodeficiency virus (HIV) transmission and assist pregnancy în HIV-discordant couples: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2016 Măr;105(3):645-655.
15. Savasi V, Mandia L, Laoreti A, Cetin I. Reproductive assistance în HIV serodiscordant couples. Hum Reprod Update. 2013 Mar-Apr;19(2):136-50
16. Lights and Shadows about the Effectiveness of IVF în HIV Infected Women: A Systematic Review. Marques C, Guerreiro C, Soares SR. Infect Dis Obstet Gynecol. 2015;2015:517208.
17. Siristatidis C, Vaidakis D, Sertedaki E, Martins WP Effect of human papilloma virus infection on in-vitro fertilization outcome: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018
18. Zacharis K, Messini CI, Anifandis G, Koukoulis G, Şatra M, Daponte A. Human Papilloma Virus (HPV) and Fertilization: A Mini Review. Medicina. 2018 Jul 27;54(4):50.
19. Trussell JC. Optimal diagnosis and medical treatment of male infertility. Semin Reprod Med. 2013 Jul;31(4):235-6.
20. Miller D, Vukina J. Recent advances în clinical diagnosis and treatment of male factor infertility. Postgrad Med. 2020 Dec;132(sup4):28-34
21. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, Stener-Victorin E, Fauser BC, Norman RJ, Teede H. The management of anovulatory infertility în women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. Hum Reprod Update. 2016
22. Chua SJ, Akande VA, Mol BW. Surgery for tubal infertility. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan 23;1(1)
23. Ng KYB, Cheong Y. Hydrosalpinx - Salpingostomy, salpingectomy or tubal occlusion. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2019 Aug; 59:41-47.
24. Abrao MS, Muzii L, Marana R. Anatomical causes of female infertility and their management. Int J Gynaecol Obstet. 2013 Dec;123 Suppl 2:S18-24.
25. Papathanasiou A, Bhattacharya S. Prognostic factors for IVF success: diagnostic testing and evidence-based interventions. Semin Reprod Med. 2015 Măr;33(2):65-76.
26. von Wolff M, Schwartz AK, Bitterlich N, Stute P, Fäh M. Only women's age and the duration of infertility are the prognostic factors for the success rate of natural cycle IVF. Arch Gynecol Obstet. 2019 Măr; 299(3): 883-889.
27. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic Performing the embryo transfer: a guideline. Fertil Steril. 2017 Apr;107(4):882-896.
28. Bortoletto P, Bakkensen J, Anchan RM. Embryo transfer: timing and techniques. Minerva Endocrinol. 2018 Măr; 43(1):57-68.
29. Pereira N, Petrini AC, Hancock KL, Rosenwaks Z Fresh or Frozen Embryo Transfer în În Vitro Fertilization: An Update. Clin Obstet Gynecol. 2019 Jun;62(2):293-299.
30. Roque M, Haahr T, Geber S, Esteves SC, Humaidan P. Fresh versus elective frozen embryo transfer în IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. Hum Reprod Update. 2019 Jan 1;25(1):2-14
31. Vo KCT, Kawamura K. Female Oncofertility: Current Understandings, Therapeutic Approaches, Controversies, and Future Perspectives. J Clin Med. 2021 Dec 3;10(23):5690
32. Brannigan RE, Fantus RJ, Halpern JA Fertility preservation în men: a contemporary overview and a look toward emerging technologies. Fertil Steril. 2021 May;115(5):1126-1139
33. Rienzi LF, Iussig B, Dovere L, Fabozzi G, Cimadomo D, Ubaldi FM. Perspectives în Gamete and Embryo Cryopreservation. Semin Reprod Med. 2018 Sep;36(5):253-264.
34. Patil, M., Gonadotrophins: The future. J Hum Reprod Sci, 2014. 7(4): p. 236-48.
35. Hourvitz, A., et al., Assisted reproduction în women over 40 years of age: how old îs too old? Reprod Biomed Online, 2009. 19(4): p. 599-603.
36. Verberg, M.F., et al., The clinical significance of the retrieval of a low number of oocytes following mild ovarian stimulation for IVF: a meta-analysis. Hum Reprod Update, 2009. 15(1): p. 5-12.
37. Barnhart, K., R. Dunsmoor-Su, and C. Coutifaris, Effect of endometriosis on în vitro fertilization. Fertil Steril, 2002. 77(6): p. 1148-55.
38. Heijnen, E.M., et al., A meta-analysis of outcomes of convenţional IVF în women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update, 2006. 12(1): p. 13-21.
39. Bellver, J., et al., Female obesity impairs în vitro fertilization outcome without affecting embryo quality. Fertil Steril, 2010. 93(2): p. 447-54.
40. Daya, S. et. al. Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization în în vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): p. CD001299.
41. Janssens, R.M., et al., Direct ovarian effects and safety aspects of GnRH agonists and antagonists. Hum Reprod Update, 2000. 6(5): p. 505-18.
42. Teramoto, S. and O. Kato, Minimal ovarian stimulation with clomiphene citrate: a large-scale retrospective study. Reprod Biomed Online, 2007. 15(2): p. 134-48.
43. Lazer, T., et al., Comparison of IVF Outcomes between Minimal Stimulation and High-Dose Stimulation for Patients with Poor Ovarian Reserve. Int J Reprod Med, 2014. 2014: p. 581451.
44. Ubaldi F.M., Capalbo A., Vaiarelli A., et al.Follicular versus luteal phase ovarian stimulation during the same menstrual cycle (DuoStim) în a reduced ovarian reserve population results în a similar euploid blastocyst formation rate: new insight în ovarian reserve exploatation. Fertil Steril. 2016; 105: 1488-1495
45. Barbosa MWP, Valadares NPB, Barbosa ACP, Amaral AŞ, Iglesias JR, Nastri CO, Martins WP, Nakagawa HM. Oral dydrogesterone vs. vaginal progesterone capsules for luteal-phase support în women undergoing embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. JBRA Assist Reprod. 2018 Jun 1;22(2):148-156
46. Griesinger G, Blockeel C, Kahler E, Pexman-Fieth C, Olofsson JI, Driessen S, Tournaye H Dydrogesterone aş an oral alternative to vaginal progesterone for IVF luteal phase support: A systematic review and individual participant data meta-analysis. PLoS One. 2020 Nov 4;15(11): e0241044.
47. Yıldız GA, Şükür YE, Ateş C, Aytaç R. The addition of gonadotrophin releasing hormone agonist to routine luteal phase support în intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer cycles: a randomized clinical trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 Nov;182:66-70
48. Haahr T, et al. GnRH Agonist Trigger and LH Activity Luteal Phase Support versus hCG Trigger and Convenţional Luteal Phase Support în Fresh Embryo Transfer IVF/ICSI Cycles-A Systematic PRISMA Review and Meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2017.
49. Oktay K, Bedoschi G, Berkowitz K, Bronson R, Kashani B, McGovern P, Pal L, Quinn G, Rubin K.J Fertility Preservation în Women with Turner Syndrome: A Comprehensive Review and Practical Guidelines. Pediatr Adolesc Gynecol. 2016 Oct;29(5):409-416.
50. NICE Guidelines 2013 Fertility problems: assessment and treatment Clinical guideline [CG156].
51. Rives N, Sibert L, Perdrix A, Hennebicq S, Julliard JC; [Assisted reproductive technologies with sperm donation]. la Fédération française des CECOS. Prog Urol. 2012 Sep;22(10):561-7.
52. La Marcă A, Dal Canto M, Buccheri M, Valerio M, Mignini Renzini M, Rodriguez A, Vassena R. A novel transnaţional fresh oocyte donation (TOD) program based on transport of frozen sperm and embryos. Hum Reprod. 2019 Feb 1;34(2):285-290.
53. Lindheim SR, Klock SC Oocyte donation: lessons from the past, directions for the future. Fertil Steril. 2018 Nov;110(6):979-980.
54. Kool EM, Bos AME, van der Graaf R, Fauser BCJM, Bredenoord AL. Ethics of oocyte banking for third-party assisted reproduction: a systematic review.

Hum Reprod Update. 2018 Sep 1;24(5):615-635

1. Konc J, Kanyó K, Rita Kriston R, et.al. Cryopreservation of Embryos and Oocytes în Human Assisted Reproduction. BioMed Research Internaţional Volume 2014, Article ID 307268.
2. Wunder D. Social freezing în Switzerland and worldwide--a blessing for women today? Swiss Med Wkly. 2013 Feb 27;143: w13746.
3. Zhao J, Li Y, Zhang Q, Wang Y. Does ovarian stimulation for IVF increase gynaecological cancer risk? A systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2015 Jul;31(1):20-9.
4. Smith ADAC, Tilling K, Lawlor DA, Nelson SM. Live birth rateş and perinatal outcomes when all embryos are frozen compared with convenţional fresh and frozen embryo transfer: a cohort study of 337,148 în vitro fertilisation cycles. BMC Med. 2019 Nov 13;17(1):202.
5. Maheshwari A, Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes în singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through în vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2012 Aug;98(2):368-77
6. Asplund K. Use of în vitro fertilization-ethical issues. Ups J Med Sci. 2020 May;125(2):192-199.
7. Salama M, Isachenko V, Isachenko E, Rahimi G, Mallmann P, Westphal LM, Inhorn MC, Patrizio P. Cross border reproductive care (CBRC): a growing global phenomenon with multidimensional implications (a systematic and critical review). J Assist Reprod Genet. 2018 Jul;35(7):1277-1288.
8. Varlas VN, Borş RG, Albu D, Penes ON, Năsui BA, Mehedintu C, Pop AL Social Freezing: Pressing Pause on Fertility. Int J Environ Res Public Health. 2021 Jul 30;18(15):8088.
9. Dolmans MM, Donnez J, Cacciottola L Fertility Preservation: The Challenge of Freezing and Transplanting Ovarian Tissue. Trends Mol Med. 2021 Aug;27(8):777-791.
10. Donnez J, Dolmans MM Transplantation of ovarian tissue. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2014 Nov;28(8):1188-97.