

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI
TEHNOLOGIE „GEORGE EMIL PALADE” DIN TÎRGU MUREȘ
ȘCOALA DE STUDII DOCTORALE**

Rezumatul tezei de doctorat

**Titlul tezei: EFICIENȚA PROGESTINELOR PENTRU SUPRESIA
HIPOFIZARĂ ÎN TIMPUL STIMULĂRII OVARIENE ÎN TEHNOLOGIA
REPRODUCERII UMANE ASISTATE**

Doctorand: Alexandru-Crișan Polexa

Conducător de doctorat: Prof. univ. dr. Angela Borda,

Prof. Baris Ata M.D., M.Sc.

INTRODUCERE

Potrivit Organizației Mondiale a Sănătății, infertilitatea este o problemă de sănătate globală ce afectează 15% din cuplurile de vârstă reproductivă din toată lumea. Încă de la introducerea ei în 1978, fertilizarea in vitro a reprezentat un important punct de interes pentru comunitatea științifică și a devenit una dintre cele mai căutate intervenții în domeniul infertilității de cauză tubară.

METODOLOGIE GENERALĂ

Unul dintre pașii fundamentali ai fertilizării in vitro este hiperstimularea ovariană controlată, care presupune utilizarea de medicamente pentru a induce ovulația în mai mulți foliculi ovarieni. Stimularea ovariană constă din trei elemente majore: stimularea dezvoltării foliculilor multipli, suprimarea glandei pituitare pentru a preveni ovulația prematură înainte de extragerea ovocitelor și declanșarea maturării finale a ovocitelor. Suprimarea producției de gonadotropină în hipofiză se realizează în prezent cu analogi GnRH, cel mai adesea antagoniști GnRh. Analogii GnRH, însă, pot avea mai multe efecte secundare, sunt disponibili doar sub formă de injecții subcutanate și pot, de asemenea, să implice costuri mai mari, fiind mai incomozi pentru pacienți. În ultimii ani, progesteronul și derivații săi sintetici, numiți progestine, s-au evidențiat ca alternative mai convenabile la analogii GnRH pentru supresia pituitară. Ele pot fi administrate pe cale orală, sunt mai puțin costisitoare și sunt capabile să prevină creșterea LH endogenă care duce la ovulație. **Obiectivul**

acestei teze a fost de a explora beneficiile, dezavantajele și perspectivele stimulării ovariene cu progestine.

În primul studiu din contribuția personală am evaluat eficacitatea progestinelor pentru supresia hipofizară în timpul stimulării ovariene în tehnologia de reproducere asistată, prin compararea progestinelor cu standardul actual, analogii GnRH. Ca parte a cotutelatului cu Prof. Baris Ata și în colaborare cu echipa sa de cercetători de la Unitatea de Reproducere Asistată a Spitalului Universitar Koc din Istanbul, Turcia, am efectuat o recenzie sistematică a literaturii și am prezentat rezultatele într-o meta- analiză. Prof. Baris Ata a extins căutarea pentru a include studii mai recente și a prezentat rezultatele într-o a doua meta-analiză. Efectuarea a două căutări în literatură în două momente diferite în timp a făcut posibilă includerea unor studii suplimentare, mai recente, și consolidarea rezultatelor prin combinarea datelor din cele două meta-analize. Teza evaluează rezultatele ambelor meta-analize în detaliu.

Meta-analizele evaluează calitatea dovezilor prezentate în studiile clinice randomizate și studiile de cohortă publicate pe acest subiect până în aprilie 2020. Prima căutare a literaturii a identificat șapte studii, iar cea de-a doua a identificat 22 de studii care compară eficacitatea progestinelor și a analogilor GnRH. Au fost analizați o gamă largă de parametri, cum ar fi numărul de nașteri cu feți vii, numărul de ovocite extrase, durata stimulării, consumul de gonadotropină, precum și incidența evenimentelor adverse, comparând progestine cu antagoniști GnRH, progestine cu agoniști GnRH, diferite progestine sau aceeași progestină în doze diferite. Analizele cantitative evaluează, de asemenea, impactul progestinelor asupra potențialului de dezvoltare al ovocitelor și euploidiei embrionare și eficiența costurilor stimulării ovariene cu progestine, și reflectă asupra perspectivelor acestei metode de tratament.

Rezultatele meta-analizei sugerează că progestinele sunt la fel de eficiente ca și antagoniștii GnRH în suprimarea creșterii LH și prevenirea ovulației premature la femeile supuse la hiperstimulare ovariană controlată în tehnologia de reproducere umană asistată și au un profil de siguranță similar cu analogii GnRH.

Al doilea studiu din contribuția personală se concentrează asupra unei populații speciale de pacienți, femeile cu rezervă ovariană diminuată. Studiul a fost realizat la Unitatea de Reproducere Asistată a Spitalului Universitar Koc din Istanbul, Turcia, iar obiectivul său a fost de a compara eficacitatea protocolului flexibil de stimulare ovariană cu progestine cu cea a protocolului flexibil cu antagonist GnRH la femeile cu rezervă ovariană diminuată supuse la hiperstimulare ovariană controlată pentru crioconservarea ovocitelor. Aceste paciente reprezintă o provocare în tehnologia de reproducere umană asistată din cauza ratei reduse a sarcinilor și a nașterilor de feți vii, precum și a faptului că sunt mai predispuse la ovulație prematură.

Studiul a comparat 36 de femei care au primit o progestină și 36 de femei care au primit un antagonist GnRH. Omogenizarea, potrivirea unu-la-unu a scorurilor de propensiune a permis compararea directă a rezultatelor celor două protocoale de stimulare și a crescut precizia rezultatelor. Rezultatele au arătat că protocolul flexibil de stimulare ovariană cu progestine are o eficiență similară protocolului flexibil cu antagonist GnRH în suprimarea creșterii LH și prevenirea ovulației premature la femeile cu rezerva ovariană diminuată, fără un efect negativ semnificativ asupra numărului de ovocite extrase sau ovocite în metafaza II. În cazul în care este confirmat de studii mai ample, protocolul flexibil de stimulare ovariană cu progestine are potențialul de a deveni un protocol standard pentru această populație specifică de pacienți.

CONCLUZIE

Pe baza rezultatelor acestei teze, progestinele reprezintă o alternativă sigură, accesibilă și comodă la analogii GnRH, fiind la fel de eficiente în suprimarea creșterii LH și prevenirea ovulației premature la femeile supuse la hiperstimulare ovariană controlată și producând un număr similar de ovocite în metafaza II. Din aceste motive, progestinele au potențialul de a deveni un protocol standard în ciclurile de stimulare în care nu se intenționează transferul de embrioni proaspeți, cum ar fi crioconservarea ovocitelor sau testarea genetică preimplantațională.