

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ**

**OPTIMIZAREA RĂSPUNSULUI OVARIAN ÎN CADRUL
PROCEDURILOR DE FERTILIZARE IN VITRO LA PACIENTELE CU
REZERVĂ OVARIANĂ SCĂZUTĂ**

TEZĂ DE DOCTORAT

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT: Prof .Dr.Mihai Brăila

DOCTORAND: Dr.NAWAF AL KRAYEM

CRAIOVA 2019

CUPRINS

PARTEA GENERALĂ

I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
CAP I. INTRODUCERE	3
<i>IMPORTANȚA PRACTICĂ</i>	3
CAP II. MORFOLOGIA GONADELOR	3
<i>OVARUL</i>	3
<i>TESTICULUL</i>	3
FECUNDAȚIA	3
MIGRAȚIA ZIGOTULUI	3
OVOIMPLANTAȚIA	3
CAP III. ISTORICUL FERTILIZĂRII IN VITRO	3
<i>ISTORIA FERTILIZĂRII IN VITRO ÎN LUME</i>	3
<i>ISTORIA FERTILIZĂRII IN VITRO ÎN ROMÂNIA</i>	4
CAP IV. INFERTILITATEA	4
<i>ALGORITM DE DIAGNOSTIC AL INFERTILITĂȚII FEMININE</i>	4
<i>REZERVA OVARIANĂ SCĂZUTĂ</i>	4
CAP V. STIMULAREA OVARIANĂ PENTRU FERTILIZAREA IN VITRO	5
<i>CICLU STIMULAT CONTROLAT</i>	5
TIPURI DE PROTOCOALE	5
<i>PROTOCOL MINIM DE STIMULARE</i>	5
<i>PROTOCOALE CU AGONIȘTI</i>	5
<i>PROTOCOALE CU ANTAGONIȘTI</i>	5
<i>DUAL STIM</i>	5

TERAPII ADJUVANTE ÎN STIMULAREA OVARIANĂ	5
PUNȚIA OVARIANĂ	5
TRANSFERUL EMBRIONILOR	5
RISCURI DE NAȘTERE ȘI COMPLICAȚII OBSTETRICALE ÎN CADRUL SARCINILOR OBȚINUTE PRIN FERTILIZARE IN VITRO... ..	6
PARTEA SPECIALĂ	
II.CONTRIBUȚII PROPRII	
CAP VI.MATERIAL ȘI METODĂ	6
CAP VII.REZULTATE ȘI CONCLUZII	8

CAP I.INTRODUCERE

IMPORTANTĂ PRACTICĂ

CAP II.MORFOLOGIA GONADELOR

OVAR

TESTICUL

FECUNDAȚIA

MIGRAȚIA ZIGOTULUI.

OVOIMPLANTAȚIA

CAP III.ISTORICUL FERTILIZĂRII IN VITRO

Fertilizarea in vitro, cunoscută în mod frecvent ca IVF, a acaparat atenția publicului încă de la introducerea sa senzațională în 1978. Tehnologia reproducerii asistate de astăzi este disponibilă în cea mai mare parte a lumii civilizate .

ISTORIA FERTILIZĂRII IN VITRO ÎN LUME

Începând cu 1980, primul transfer de embrioni a fost realizat de către Walter Heape, profesor și medic de la Universitatea din Cambridge, Anglia.Ulterior, în 1978 a avut loc prima naștere prin fertilizare in vitro în Anglia, cu ajutorul lui Patrick Steptoe și Robert Edwards.

Prima naștere cu ovocite maturate in vitro recoltate prin puncție vaginală egidată ecografic având loc în 1994.

ISTORIA FERTILIZĂRII IN VITRO ÎN ROMÂNIA

În România , Acad. Prof.Dr. Ioan Munteanu a pus bazele primei clinici de fertilizare in vitro în 1995. A 2-a clinică a fost înființată de Acad.Prof Dr. Bogdan Marinescu la spitalul de Obstetrică Ginecologie Prof. Dr .Panait Sîrbu, București.

În 2005 are a avut loc o premieră ,cea mai vârstnică femeie carea dat naștere unui făt viu la 66 ani. Aceasta a urmat un protocol FIV cu ovocite donate și spermă donată .

CAP IV.INFERTILITATEA

Infertilitatea reprezintă incapacitatea bilologică de procreere a unui cupul după 1 an de viața sexuală neprotejată.

Cauzele cele mai importante ale infertilității feminine sunt reprezentate de vârstă, rezerva ovariană și calitatea ovocitelor .

ALGORITMUL DE DIAGNOSTIC AL INFERTILITĂȚII FEMININE

Anamneza, examenul clinic, ecografia transvaginală, HSG, laparoscopia, RMN ,precum și AFC, FSH, AMH, reprezintă elemente cheie indispensabile stabilirii cu certitudine a diagnosticului de infertilitate și a cauzelor ce au condus către această patologie.

REZERVA OVARIANĂ SCĂZUTĂ

În practica curentă,pacientă POR prezinta rezervă ovariană redusă (AMH<1,2ng/ml, AFC<7) , răspuns slab la stimularea maximală cu gonadotropine exogene (dovedit printr-o stimulare anterioară) și cel mai adesea vârstă avansată.

Criteriile Bologna.

Clasificarea POSEIDON.

CAP V.STIMULAREA OVARIANĂ PENTRU FERTILIZAREA IN VITRO

Stimularea ovariană controlată reprezintă cheia procesului de manipulare a funcției ovariene , obiectivul principal fiind de a obține un număr crescut de foliculi și ovocite .

Hormonii gonadotropi FSH, LH sunt indispensabili în dezvoltarea foliculilor antrali. În cadrul FIV atingerea și depășirea pragului FSH precum și menținerea deschiderii ferestrei FSH sunt elemente cheie în stimularea ovariană controlată.

CICLUL STIMULAT CONTROLAT

Gonadotropinele

GnRH

Agoniștii de GnRH

TIPURI DE PROTOCOALE

**PROTOCOLUL MINIM DE STIMULARE
PROTOCOALE CU AGONISTI**

Protocolul lung agonist

Protocolul scurt agonist

**PROTOCOL SCURT ANTAGONIST
DUAL STIM
TERAPII ADJUVANTE**

PUNCȚIA OVARIANĂ

Utilizată prima dată în 1987,puncție vaginală ecoghidată, reprezintă metoda standard de recoltare a ovocitelor.

TRANSFERUL EMBRIONILOR

Transferul de embrioni reprezintă practic etapa finală și este imperativ să se realizeze un bilant precis pre-transfer.

Elective single embryo transfer-sET a devenit din ce în ce mai frecvent întâlnită.

Calitatea embrionilor reprezintă principalul factor ce influențează în mod direct rata de sarcină.Compatibilitate complexă între embrion și endometru asigură succesul implantării

embrionare. Transferul intrauterin al plasmei îmbogățită cu trombocite și factori de creștere (PRP) a avut rezultate foarte bune în ceea ce privește îmbunătățirea calității endometrului.

RISURI DE NAȘTERE ȘI COMPLICAȚII OBSTETRICALE ALE SARCINILOR OBȚINUTE PRIN FERTILIZARE IN VITRO

Concepția cu ajutorul tehnicilor de reproducere umană asistată este asociată cu o incidență crescută de complicații obstetricale. Riscul de complicații obstetricale crește direct proportional cu vârsta.

Sarcinile obținute prin tehnici de reproducere umană asistată au un risc crescut de a asocia HTA , preeclampsie, diabet gestational, metroragii datorate placentei anormal inserate, hematoame retroplacentare , risc crescut de mortalitate maternă și perinatală.

CAP VI.MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul meu este unul retrospectiv și prospectiv realizat pe un lot de 665 paciente care au realizat o procedură de fertilizare in vitro între ianuarie 2015 și 31 mai 2019 cu un total de 1511 punctii. Acest studiu a fost realizat în colaborare cu departamentul de Fertilizare in Vitro al Spitalului Clinic de Obstetrică Ginecologie Prof.Dr.Panait Sârbu.

Datele au fost introduse în tabele excel și SPSS unde au fost analizate și prelucrate statistic. Am urmărit în special pacientele care au avut un raspuns slab la procedurile de fertilizare in vitro.

Am urmărit parametrii precum :vârsta (interval de vârstă), AMH, AFC, FSH, tipul de protocol de stimulare urmat, tipul de medicație, numărul de zile de stimulare, tipul de procedură FIV/ICSI, numărul de ovocite extrase , numărul de ovocite fertilizate , rate de evoluție embrioni ziua 3-a respectiv blastociști, tipul de embriotransfer proaspăt sau decongelat , sarcinile biochimice și rata de sarcini clinice în evoluție.

Toate pacientele au efectuat etapele premergătoare unei proceduri de fertilizare in vitro : profil hormonal în ziua 2-3 a ciclului menstrual, analize de laborator, serologie, examen Babeș-Papanicolau, culturi de la nivelul colului uterin și a secreției vaginale , ultrasonografie pentru

măsurarea AFC în faza foliculară, AMH, histerosalpingografie sau histero-sonografie, histeroscopie diagnostică, laparoscopie, consult psihologic al cuplului infertil.

Începerea stimulării în cadrul protocolului scurt s-a realizat doar dacă valoarea progesteronului dozată în ziua 2-a a fost mai mică de 0,8 ng/ml. Ziua de începere a stimulării fiind ziua 2-3 a ciclului menstrual, pacienta fiind rechemată în clinică pentru monitorizare ecografică.

În cazul protocolului lung, inhibiția a fost începută în ziua 21 a ciclului menstrual timp de 14 zile. După stabilirea statusului de down regulation (estradiol<0,50 pg/ml, LH<2,5 UI/ml, endometrul<6mm) și valoarea progesteronului <0,8ng/ml s-a început stimularea cu gonadotropine în paralel cu administrarea zilnică de agonist (Triptotelinum 0,1 mg/zi). Declanșarea s-a realizat cu HCG urinar 10.000UI sau HCG recombinant 6500UI.

Dozele de gonadotropine folosite au variat în funcție de vârsta pacientelor pornind de la doza clasică 150 UI FSH la pacientele sub 35 ani, sau 225 UI FSH la grupul peste 35 ani până la 450 UI FSH.

Puncția ovariană a fost realizată sub ghidaj ecografic transvaginal cu aspirație fără spalare (flushing). Nu au existat complicații postoperatorii după efectuarea puncției vaginale la lotul de paciente analizat.

Embriotransferul s-a realizat la 72 ore sau la 5 zile (blastocisti) pe cateter Wallace sub ghidaj ecografic transabdominal cu vezica urinară în repleție. Nu au existat situații de retransfer în cadrul pacientelor analizate. Transferul embrionilor decongelati s-a realizat pe ciclul natural iar la cazurile cu anovulație s-a indus ciclul artificial.

Pacientele la care grosimea endometrului a fost sub 7 mm au efectuat 2 instilații intrauterine (PRP) cu plasma îmbogățită cu trombocite în zilele 7 respectiv 12 ale ciclului menstrual următor. S-a observat o creștere semnificativă a grosimii endometrului după aceste proceduri. Au fost efectuate 2 testări ERA pentru a determina perioada de receptivitate uterină optimă în vederea embriotransferului.

Pentru susținerea fazei luteale clasic s-au folosit progesteron 200mg intravaginal 3 cpr/zi, estrogen cpr între 6-8 mg /zi cotinuu până la 10 săptămâni de sarcină.

Dozarea Beta HCG s-a efectuat la 10-12 zile de la embriotransfer. Confirmarea ecografică a sarcinii s-a realizat la 3-4 săptămâni de la data embriotransferului prin ultrasonografie.

CAP VII.REZULTATE ȘI CONCLUZII

Am identificat un total de 129 paciente ca fiind poor responder pe parcursul celor 5 ani respectiv 19,39% dintr-un total de 665 de paciente ce au urmat o procedura de fertilizare in vitro în intervalul ianuarie 2018-mai 2019.Repartiția anuală a pacientelor cu răspuns ovarian slab a fost 8,33% în 2015, 11,85% în 2016, 20% în 2017, 41% în 2018 și 12,2% în 2019.

Un procent de 20,2% s-au încadrat pentru intervalul sub 35 ani și 79,8% pentru intervalul de vârstă peste 35 ani. Vârsta reprezintă principalul factor de prognostic al ratei de succes al reproducerii umane asistate. Am identificat un procent net crescut pentru intervalul de vârstă peste 35 ani în cadrul celor 129 paciente studiate.

Analiza comparativă în funcție de AMH a evidențiat un procent crescut 78,64% în categoria de vârstă peste 35 ani cu o valoare a AMH mai mică de 1,2ng/ml comparativ cu pacientele sub 35 de ani unde procentul majoritar de 57,69% a fost în favoarea AMH peste 1,2ng/ml. Acest fapt denotă o strânsă corelație între AMH și vârstă pentru grupul de paciente urmărite.

AFC este în strânsă corelație cu vârsta. Cu cât vârsta este mai înaintată cu atât numărul de foliculi antrali este în scădere. În intervalul de vârstă sub 35 ani un AFC cuprins între 0-4 foliculi are o pondere de 7,69% comparativ cu 37,83% pentru intervalul de vârstă peste 35 ani. AFC de 5-8 foliculi este de 61.55% la pacientele sub 35 ani versus 43,68% la pacientele peste 35 ani. Cu cât AMH este are o valoare mai crescută cu atât valoarea AFC este mai mare.

Media numărului de ovocite obținute la intervalul sub 35 ani a fost de 3,66 ovocite comparativ cu o medie de 4 ovocite obținute în grupul peste 35 ani.

Media numărului de embrioni obținuți după fertilizare a fost de 3 embrioni pentru grupul de paciente sub 35 ani versus 2 embrioni obținuți la pacientele peste 35 ani.

Corelând media de ovocite obținute și media de embrioni obținuți după fertiliare se evidențiază o rată de succes mai mare pentru intervalul de vârstă sub 35 ani.

Am analizat fiecare tip de protocol de stimulare ovariană folosit în cadrul procedurii de fertilizare in vitro. Astfel, protocolul lung a fost utilizat în procent de 33,3% ,protocolul scurt antagonist în procent de 55% și protocolul scurt agonist în procent de 11,6%.

Pe grupe de vârstă s-a observat clar o utilizare net superioară a protocolului scurt antagonist în ambele intervale de vârstă analizate 50,48% peste 35 ani versus 73,07% sub 35 ani. Protocolul lung a fost folosit doar la intervalul de vârstă peste 35 ani cu o incidență de 41,74%, în timp ce protocolul agonist a fost utilizat majoritar în 26,93% din cazuri la pacientele sub 35 ani.

Numărul mediu de zile de stimulare pentru pacientele sub 35 ani a fost de 9,31 versus 10,10 zile pentru pacientele peste 35 ani cu o medie totală de 9,94 de zile de stimulare per numar puncții efectuate.

M-a interesat felul în care au fertilizat embrionii. Astfel, am observat că la pacientele sub 35 ani pocedura FIV a fost majoritară cu un procent de 96,15% versus 65,04% pentru pacientele peste 35 ani.

Transferul de embrioni poaspeți a predominat 58,8% comparativ cu 41,17% transferuri cu embrioni decongețați.

Rata de obținere a unei sarcini biochimice a fost de 69,2 % la pacientele sub 35 ani versus 33,9 % la pacientele peste 35 ani. Rata totală de sarcină biochimică în cadrul pacientelor analizate a fost de 38,8%. La 27,96 % dintre paciente nu s-a realizat transferul de embrioni.

Analizând rata de sarcină raportată la numărul de ovocite obținute prin puncție am observat că rata de sarcină biochimică crește în funcție de numărul de ovocite și implicit de embrioni.

Rata de implantare pentru grupul de paciente analizate a fost de 57,6% ,cu o rată de implantare de 11,76% a embrionilor de 3 zile versus 45,88% a blastociștilor.

Anlizând rata de sarcină raportată la tipul de fertilizare al embrionilor FIV/ ICSI ,54 % din sarcini biochimice au fost obținute după FIV standard și 13% au fost obținute după fertilizarea ICSI a embrionilor.

Din numărul total de sarcini biochimice obținute ,41 au avut o durată gestațională peste 37 săptămâni cu făt viu, 3 sarcini au avut durată gestațională sub 37 săptămâni și 3 sarcini s-au oprit în evoluție.

Analiza statistică a fiecărui tip de protocol în funcție de diferiți parametri a evidențiat eficiența fiecăruia în raport cu optimizarea răspunsului ovarian .

Protocolului lung a fost utilizat în 33,3 % din ciclurile de stimulare, respectiv 43 de cicluri de stimulare.

Raportat la AMH, acest tip de protocol a fost folosit în cazurile în care valoarea AMH <1,2ng/ml .

La 86,04% din cicluri s-a folosit doză zilnică (0,1 mg Triptorelinum) pentru atingerea statusului de down regulation versus 6 cicluri de stimulare ce au beneficiat de doză unică de inhibiție (3,75 mg Triptorelinum).Media numărului de zile de inhibiție a fost de 12,32 zile .

Raportat la numărul de zile de stimulare ovariană cu gonadotropine exogene am observat că media numărului de zile de stimulare a fost de 12 zile , cu un procent de 51,16%.

Media de ovocite obținute prin puncție în cadrul utilizării protocolului lung agonist a fost de 3 ovocite (23%).Având în vedere utilizarea acestui tip de protocol la un AMH sub 1,2 ng /ml și un procent de 100% de utilizare pentru AFC 0-4 foliculi, randamentul per număr de ovocite obținute în cadrul protocolului lung a fost unul satisfăcător.

Media numărului de embrioni obținută fiind de 1,65 embrioni. Cu toate acestea utilizarea protocolului lung agonist pentru stimularea ovariană a reușit într-un procent de 48,8% obținerea a 2 embrioni . Rata de clivare a fost de 56,8%.

Metoda de fertilizare a embrionilor pentru acest tip de protocol a fost de 53,55% în favoarea FIV standard comparativ cu 32,55% pentru ICSI. Un procent de 13,9 % din pacientele ce au beneficiat de acest tip de protocol nu au obținut ovocite în cadrul puncției ovariene

În ceea ce privește calitatea embrionilor obținuți după fertilizarea ovocitelor in vitro raportul a fost de 75,67% blastociști versus 24,32% embrioni de ziua 3-a.

Embriotransferul realizat în 52,38% din cazuri a fost cu embrioni cryoconservați și decongețați iar în 47,61% dintre cazuri cu embrioni poaspeți. Transferurile de embrioni decongețați s-au realizat în proporție de 72,7% pe ciclu natural și 27,3% pe ciclu artificial.

Rata de sarcini obținută a fost de 25,58% raportată la numărul de paciente care au beneficiat de acest tip de protocol și 12,9 % raportat la numărul total de embriotransferuri la pacientele urmărite.

Protocolul scurt antagonist a fost utilizat într-un procent majoritar de utilizare de 55,03%.

Raportat la valoarea AMH raportul a fost de 53,52 % pentru lotul de paciente cu AMH >1,2ng/ml și 46,47% pentru AMH <1,2ng/ml.

Acesta a fost utilizat în 10,85% cazuri la pacientele cu risc major de poor responder în cadrul stimulării ovariene, 27,90 % la pacientele cu risc mare de răspuns slab la stimularea ovariană și de 16,27% la pacientele cu rezervă ovariană normală.

Media numărului de zile de stimulare pentru protocolul scurt antagonist a fost de 8,8 zile.

Durata de stimulare pentru protocolul scurt antagonist a fost de 8-9 zile cu un procent maxim de 65,07% .

Media de ovocite obținute la puncția ovariană a fost de 3,5 ovocite obținute per ciclu de stimulare, maximul fiind de 4 în 40,84% dintre cazuri.

Media de embrioni obținuți a fost de 2,59.

Calitatea embrionilor a fost în favoarea blastocitelor 71,83% versus 22,54 % embrioni de ziua 3-a.

Rata de clivare a fost de 83,5% iar rata totală de transfer pentru acest tip de protocol a fost de 71,83%.Majoritare au fost transferurile de embrioni proaspeți 71,83% versus 43,13 % transferuri de embrioni decongelați.

Rata de sarcină în cadrul protocolului scurt antagonist a fost de 42,35%.

Analizând calitate embrionară , transferul de embrioni ,rata de sarcină obținută , precum și sarcinile cu evoluție normală cu o durată de gestație peste 37 săptămâni am observat un număr crescut de transferuri proaspete de embrioni de calitate foarte bună , cu o rată de sarcină cu evoluție gestatională normală foarte mare 50,7% .

Protocolul scurt agonist a fost utilizat în 11,6% din totalul de proceduri de stimulare .

La intervalul de vârstă sub 35 ani a fost utilizat în 26,9 % din cazuri versus 7,76 % pentru lotul total de paciente peste 35 ani.

Raportat la numărul de paciente care au beneficiat de acest tip de protocol de stimulare ovariană procentul este de 46,6% sub 35 ani versus 53,3 % peste 35 ani.

În cadrul lotului analizat ,acest tip de protocol nu a fost folosit la pacientele cu rezervă ovariană normală iar la categoria AFC 0-4 s-a regăsit în proporție de 93,33%.

Utilizarea protocolului scurt în ceea ce privește valoarea AMH a fost de 93,33% pentru AMH peste 1,2 ng/ml versus 6,6% pentru AMH peste 1,2 ng/ml.

Numărul maxim de ovocite obținute prin utilizarea protocolului scurt agonist a fost de 5 ovocite cu un procent de 86,6% .Media ovocitară obținută a fost de 4,66 .

Media de embrioni obținuți per protocol scurt agonist a fost de 2,33 cu un minim de 0 embrioni și un maxim de 4 embrioni, frecvența de 2 embrioni regasindu-se la 46,66% din totalul de stimularilor.

Rata de clivare a fost de 50%.

Analizând rata de sarcină obținută se evidențiază doar 2 sarcini obținute cu un procent de 2,35 % rată de succes, embrionii transferați fiind de ziua 3-a.

Există o strânsă corelație între rata de sarcină și vârstă, AMH și AFC. Rata de sarcină a fost cu atât mai crescută cu cât vârsta a fost mai mică .

Frecvența cea mai mare de sarcină am identificat-o la pacientele cu 4 ovocite cu un procent de 26% și frecvența cea mai mică fiind de doar 2% pentru pacientele cu un singur ovocit.

În funcție de tipul de fertilizare al embrionilor FIV standard/ICSI, ponderea cea mai mare a fost 54% în favoarea FIV comparativ cu 13% ICSI și în ceea ce privește calitatea embrionară, rata cea mai mare de sarcină am observat-o la embrionii de 5 zile , blastociști cu un procent majoritar de 78%.

Din totalul de 50 sarcini obținute prin fertilizare in vitro,20 au asociat complicații obstetricale repațiția fiind astfel :7,3% au asociat placentă praevia ,9,7% au asociat metroragii

și dezlipire prematură de placenta normal inserată, 12,19% au asociat HTA indusă de sarcină și 19,51% au fost complicații datorate diabetului zaharat gestational.

În ceea ce privește AMH ,protocolul scurt antagonist a avut o frecvență de utilizare de 2,53% pentru lotul de paciente cu AMH >1,2 și 46,47% pentru AMH <1,2.

Analizând în funcție de valoarea AFC -ului evaluat la începutul fiecărui ciclu de stimulare, se observă un procent de utilizare de 55,03% în favoarea protocolului scurt antagonist.

Cea mai mare rată de sarcină a fost obținută în cadrul utilizării protocolului antagonist 72% comparativ cu rata cea mai mică de 4% ce a fost obținută utilizând protocolul agonist.

Totodată procentul în ceea ce privește utilizarea protocolului scurt antagonist a fost crescut pentru toate variabilele analizate: 55,03% în funcție de AMH, 55,03% raportat la AFC,72% raportat la rata de sarcină și 55% în funcție de vârstă.Acest fapt demonstrează electivitatea pentru utilizarea acestuia și procentul crescut de succes pe care l-a menținut .

Am facut statistică pe numarul de ovocite obținut în funcție de vârstă ,precum și numarul de embrioni obținuți.Astfel se observă un numar mai mare de ovocite obținute în categoria de vârstă sub 35 ani, cu o medie de 3-4 ovocite în categoria pacientelor peste 35 ani(94 paciente respectiv 91%).Rata destul de crescută de fertilizare a ovocitelor s-a observat în lotul de varstă sub 35 ani media fiind de 3 embrioni pentru studiat.

S-a evidențiat clar un procent mult mai mare în ceea ce privește rata de sarcini în intervalul de vârstă sub 35 ani. Referitor la rata de sarcină raportată la intervalul de vârstă am observat o rată mai crescută în intervalul de vârstă sub 35 ani 69,2% versus 33,9% peste 35 ani,rata totală de sarcină fiind 38,8% raportată la totalul de paciente analizat .Procentul de insucces al obținerii unei sarcini a fost de 61,2% .

Raportat la numarul de ovocite obținute frecvența cea mai mare de sarcină am identificat-o la pacientele cu 4 ovocite cu un procent de 26% și frecvența cea mai mică fiind de doar 2% pentru pacientele cu un singur ovocit.

Interesant a fost faptul că din analiza statistică a ratei de sarcini obținute în funcție tipul de fertilizare al embrionilor FIV standard/ ICSI , ponderea cea mai mare a fost 54% în favoarea FIV comparativ cu 13% ICSI având în vedere grupul crescut de paciente peste 35 ani.

Cea mai bună rată de sarcină s-a obținut în cadrul protocolului scurt antagonist .Având în vedere că a deținut media cea mai mică de zile de stimulare(8,8 zile) ,media cea mai mare a numărului de embrioni obținuți (2,59) cu o rată de 71,83% blastociști, incidență crescută a embriotransferurilor proaspete, și ținând cont de costurile ce le implică stimularea ovariană fac ca acest protocol sa fie unul de elecție pentru pacientele poor responder în lotul analizat.