

Istituto Superiore di Osteopatia
anno accademico 2018-19

Master of Science in Osteopathy

Tesi

**Trattamento manipolativo osteopatico (OMT) nella problematica
d'infertilità femminile trattata con la procreazione assistita: uno
studio di fattibilità**

Candidato: Federica Trione

Student ID: 21502947

Relatore: Silvia Cosmai – Martina Faggiani



Alla mia famiglia,

INDICE

1. INTRODUZIONE.....	1
1.1 Definizione	1
1.1.1 Infertilità primaria e secondaria	1
1.1.2 Infertilità idiopatica	2
1.2 Epidemiologia	2
1.3 Impatto sociale	3
1.3.1 Gestione delle aspettative	6
1.3.2 Eventi avversi	6
1.4 L'impatto economico	7
1.5 Fisiopatologia	7
1.6 Diagnosi e strumenti di valutazione	9
1.7 Terapia convenzionale e non convenzionale.....	11
1.7.1 Terapie convenzionali	11
1.7.1.1 FIVET e ICSI.....	13
1.7.2 Terapie non convenzionali	13
1.8 Osteopatia.....	15
1.9 Razionale.....	15
1.10 Obiettivo	17
2 MATERIALI E METODI.....	17
2.1 Tipologia dello studio	17
2.2 Study setting.....	17
2.3 Popolazione	18
2.4 Osteopati.....	19
2.5 Gruppi e modalità di trattamento	20

2.6	Criteri di fattibilità:.....	21
2.7	Schema dello studio	21
2.8	Numerosità campionaria	22
2.9	Blinding.....	22
2.10	Metodo di raccolta dati	22
2.11	Trattamento dei dati	22
2.12	Metodi statistici.....	23
2.13	Etica	23
3	RISULTATI.....	24
3.1	Flusso delle partecipanti.....	24
3.2	Descrizione della popolazione	25
3.3	Descrizione della popolazione in studio	27
3.4	Descrizione della popolazione in osservazione	27
4	DISCUSSIONE.....	28
4.1	Lesson learned.....	28
4.1.2	Limiti esterni allo studio	31
4.1.3	Punti di forza.....	31
4.2	Interpretazione dei risultati	32
4.3	Meccanismi di funzionamento	33
4.4	Accorgimenti per un protocollo futuro	35
5.	CONCLUSIONE	37
	BIBLIOGRAFIA	39
	APPENDICE	I

RIASSUNTO

Basi razionali: L'infertilità è una problematica dettata dall'incapacità di stabilire una gravidanza clinica dopo 12 mesi dal primo tentativo. L'infertilità idiopatica viene diagnosticata quando tutti gli esami di routine risultano essere negativi. Tale problematica riguarda molte coppie, quasi una su otto, inoltre ha un impatto sociale, economico e fisico molto importante. Esistono prove a dimostrazione di come il trattamento olistico, tra cui anche quello osteopatico, possa aiutare le donne a cui viene diagnosticata l'infertilità. Non sono mai stati eseguiti studi RCT in questo ambito ma solamente studi prospettici, retrospettivi e case report.

Obiettivo: L'obiettivo di questo studio è valutare la fattibilità di un protocollo di ricerca mirato allo studio dell'efficacia del trattamento osteopatico nelle donne con infertilità idiopatica sottoposte a Procreazione Medica Assistita (PMA).

Materiali e metodi: Un totale di 8 donne con diagnosi di infertilità idiopatica sono state arruolate per questo studio, di cui 3 sottoposte alla fecondazione in vitro e trattamento manipolativo osteopatico (OMT) per quattro volte a cadenza settimanale, 5 sono state osservate come controllo, sottoposte alla sola fecondazione in vitro. Questo studio è stato svolto al Centro di Medicina Osteopatica (CMO). Inizialmente sono stati esaminati il tasso di reclutamento, quello di consenso e di drop out, successivamente è stato valutato l'effettivo impianto attraverso la valutazione del ginecologo.

Risultati: C'è stata una grande discrepanza tra il numero di pazienti arruolati e quelli che hanno accettato di far parte dello studio, poiché solo otto donne su trenta hanno acconsentito di partecipare allo studio. I partecipanti che hanno ricevuto il trattamento osteopatico hanno mostrato tassi di successo di FIVET pari al 66% (2 su 3), tassi simili, pari al 60%, sono stati osservati tra i partecipanti del gruppo controllo (3 su 5).

Conclusione: Questo studio fornisce le basi per futuri studi randomizzati sull'infertilità analizzando le questioni relative al reclutamento, al consenso e al drop-out. I risultati suggeriscono che studi futuri sia necessario modificare il metodo di reclutamento, tra cui dare maggiori informazioni ai potenziali partecipanti e incontrare l'osteopata durante la fase di reclutamento. Inoltre, la riduzione degli ostacoli all'accesso al trattamento, ad esempio il trattamento in una clinica ospedaliera o di infertilità, dovrebbe facilitare il reclutamento.

ABSTRACT

Background: Infertility refers to the inability of establishing a clinic pregnancy within twelve months of the first attempt. Idiopathic infertility is diagnosed when all routine exams are found to be negative. This is a significant issue affecting around one out of every eight couples, and having a serious physical, economic, and social impact on those suffering from it. There is evidence suggesting that an holistic treatment, which includes osteopathy could help women diagnosed with infertility. However, only prospective, retrospective, and case studies - but no RCTs - could be found investigating this issue.

Objective: The aim of this study is to evaluate the feasibility of a research protocol on the efficacy of osteopathic treatment for women with idiopathic infertility undergoing Medically Assisted Procreation (PMA).

Methods: A total of eight women diagnosed with idiopathic infertility were recruited for this study. Three patients received weekly osteopathic treatment for a total of four weeks together with in-vitro fertilization (IVF); meanwhile, the remaining five participants functioned as control subjects, receiving only IVF. This study was conducted at the Centro di Medicina Osteopatica (CMO). Firstly, recruitment, consent, and drop-out rates were analysed; then, efficacy of the treatment was evaluated.

Results: There was a large discrepancy between the number of patients recruited and those that consented to be part of the study, as only eight women out of thirty consented to the study. Participants who received the osteopathic treatment exhibited success rates of IVF equal to 66% (two out of three), similar rates, equal to 60%, were observed among control participants (3 out of 5).

Conclusions: This study gives the basis for future RCTs on infertility as it analyzed the issues related to recruitment, consent, and drop-out. Results

suggest that future studies should modify the method of recruitment, including giving more information to potential participants and meeting with the osteopath during the recruitment phase. Furthermore, reducing barriers to access treatment, for instance giving treatment in a hospital or infertility clinic, should facilitate recruitment.

Numero effettivo di parole: 9166

1. INTRODUZIONE

1.1 Definizione

L'infertilità è una malattia (ASRM, 2013) definita inizialmente come “l'incapacità di concepire entro un anno nonostante la normale convivenza” (Zabrek, 1996). La società europea per la riproduzione umana e l'embriologia (ESHRE) ha esteso il tempo stimato a due anni (Crosignani et al., 1996).

Al giorno d'oggi, l'infertilità è definita come “malattia caratterizzata dall'incapacità di stabilire una gravidanza clinica dopo 12 mesi di rapporti sessuali regolari non protetti o a causa di una compromissione della capacità di riproduzione di una persona, sia come individuo che con il suo partner” (ASRM, 2012; Zegers-Hochschild et al., 2017). Il rapporto sessuale regolare è un importante fattore determinante per il verificarsi della gravidanza (Zegers-Hochschild et al., 2017).

Per *gravidanza clinica* si intende “una gravidanza diagnosticata mediante visualizzazione ecografica di una o più sacche gestazionali o segni clinici definitivi di gravidanza”. Oltre alla gravidanza intrauterina, include una gravidanza ectopica clinicamente documentata (Zegers-Hochschild et al., 2017).

1.1.1 Infertilità primaria e secondaria

L'infertilità può essere suddivisa in primaria e secondaria. La prima include tutte le donne che non sono mai state in grado di concepire spontaneamente; al contrario nella secondaria sono comprese tutte quelle donne che hanno avuto una gravidanza precedente che può essere stata o non stata portata a termine (Schorge et al., 2008).

1.1.2 Infertilità idiopatica

Si definisce infertilità idiopatica quando è possibile escludere una patologia come causa dell'infertilità (ASRM, 2012).

La diagnosi è differente nelle donne con età maggiore di 40 anni; esse vengono categorizzate come infertili senza causa poiché il fattore causale della loro incapacità di concepire rientra nella fisiologica riduzione della riserva ovarica (Ray et al., 2012).

In realtà la corretta definizione di infertilità senza causa potrebbe rientrare in una problematica reale della coppia che non è osservabile, ma questa però concorre al mantenimento dell'infertilità (Ray et al., 2012).

Infatti molte volte la donna a cui si diagnostica un'infertilità idiopatica presenta una riserva ovarica bassa, ma poiché continua ad avere cicli mestruali essa non viene rilevata (Tarek et al., 2014); oppure può presentare endometriosi, che è difficilmente diagnosticabile, in particolare se presenta lesioni atipiche (Olive and Schwartz, 1993; Woodworth et al., 1995; Giudice and Kao, 2004). Data la sottodiagnosi dell'endometriosi è stato suggerito che l'infertilità inspiegabile possa, in molti casi, rappresentare l'endometriosi non diagnosticata o non visibile (Giudice and Kao, 2004).

1.2 Epidemiologia

L'infertilità affligge più di 186 milioni di persone nel mondo e interessa maggiormente chi vive in città sviluppate (Inhorn and Patrizio, 2015). La prevalenza dell'infertilità nelle donne in età riproduttiva è stata stimata essere una su sette coppie nel mondo occidentale e una su quattro coppie nei paesi in via di sviluppo. In alcune regioni del mondo, inclusa l'Asia, alcuni paesi dell'Africa, del Medio Oriente e dell'Europa possono raggiungere il 30% (Mascarenhas et al., 2012).

L'infertilità secondaria è la forma più comune di infertilità femminile in tutto il mondo (Rutstein and Shah, 2004; Nachtigall, 2006), è più comune nelle regioni del mondo con alti tassi di aborto non sicuro e scarsa assistenza alla maternità, condizione che porta a infezioni post-abortive e post-partum (Inhorn and Patrizio, 2015).

L'infertilità idiopatica viene diagnosticata nel 30% delle coppie dopo aver ricevuto esiti negativi in tutti gli esami compresi nell'iter diagnostico per la valutazione dell'infertilità (ASRM, 2012; Smith et al., 2003). Tali esami includono: l'analisi del seme, la valutazione dell'ovulazione, l'isterosalpingografia, e se indicato, il test per la riserva ovarica e la laparoscopia (ASRM, 2012). Utile sottolineare che anche i test altamente sofisticati potrebbero non essere in grado di rilevare anomalie impercettibili responsabili dell'infertilità idiopatica; pertanto l'infertilità inspiegabile si potrebbe spiegare come “l'estremo inferiore della normale distribuzione della fertilità, oppure che deriva da un difetto nella fecondità che non può essere rilevato tramite la valutazione di routine dell'infertilità” (Silverberg, 1996). Difatti le stime sono variabili, ma la maggior parte dei dati mostrano come la percentuale di coppie infertili che presenta i test normali rientri nel 15% (Guzick et al., 1994).

Secondo i dati italiani del Registro Nazionale sulla Procreazione Medicalmente Assistita, in Italia, si conteggia una percentuale del 37% di donne infertili di cui il 15% risulta essere affetta da infertilità di natura idiopatica (Registro Nazionale Procreazione Medicalmente Assistita, 2006).

1.3 Impatto sociale

L'infertilità può avere seri effetti emotivi, fisici, e sociali sul benessere delle coppie afflitte, tale da essere stata descritta come una ‘crisi di vita’ (Ying et al., 2015; Rooney et al., 2018). È considerata una situazione traumatica per

le coppie che vogliono avere un bambino e può determinare una condizione a cui si associa un disagio psicologico, legato a uno stato depressivo e bassa autostima (Chachamovich et al., 2010; Cui, 2010). Tali effetti psicologici affliggono molte donne in quanto non riescono a raggiungere il loro ruolo sociale desiderato: diventare madri (Greil et al., 2010). Nonostante sia un disturbo comune, 1 coppia su 8 (CDC, 2010), è stato osservato come le coppie interessate faticano a condividere con i familiari la propria condizione così aggravando l'isolamento percepito e scaturendo in una qualità della vita non soddisfacente. L'infertilità è anche associata a maggiori percentuali di divorzio e difficoltà economiche, che sono spesso comorbide all'ansia e alla depressione (Greil et al., 2010; Rooney et al., 2018).

Molti studi hanno valutato lo stato psicologico delle pazienti a cui era stata diagnosticata l'infertilità e che si accingevano ad intraprendere un percorso di procreazione medica assistita. I risultati di tali studi mostrano una alta presenza di ansia e depressione nella totalità delle donne incluse (Chen et al., 2004; Volgsten et al., 2008; Sejbaek et al., 2013; Holley et al., 2015; Pasch et al., 2016); in aggiunta, il 10%, ha espresso di avere pensieri riguardanti, o aver tentato, il suicidio (Shani et al., 2016). Comparando questi risultati con persone fertili, l'impatto dell'infertilità sul benessere psicologico è particolarmente riscontrabile, come osservato da uno studio che ha riscontrato una differenza significativa per presenza di sintomi di depressione e ansia tra donne fertili e infertili (Lakatos et al., 2017). Inoltre, è stato riscontrato come le coppie che non hanno portato a termine la gravidanza a causa di un aborto o di una morte perinatale possano soffrire del disturbo da stress post traumatico (Farren et al., 2016).

In aggiunta all'ansia e all'isolamento dati dall'infertilità, è importante considerare che i diversi farmaci assunti per la procreazione medica assistita (PMA) possono far precipitare lo stato psicologico delle pazienti

che si sottopongono a questo trattamento. Infatti, è stato osservato che le gonadotropine e il clomifene, farmaci comunemente assunti durante cicli di PMA, possono causare ansia, depressione e irritabilità (Rooney et al., 2018). Inoltre, precedenti fallimenti di fecondazione in vitro sono stati associati a livelli maggiori di ansia e depressione (Maroufizadeh et al., 2015). La maggior parte dello stress presente durante il ciclo di fertilizzazione in vitro è associato alle attese presenti durante il ciclo, il trasferimento degli embrioni, il recupero degli ovociti. Il momento maggiormente stressante è però riconosciuto nelle due settimane di attesa tra il trasferimento dell'embrione e il test di gravidanza (Yong et al., 2000; Verhaak et al., 2007; Wang et al., 2007; Rooney et al., 2018). Anche le procedure mediche causano stress in quanto risultano essere cadenzate (Klonoff-Cohen et al., 2001); difatti durante il trattamento di fecondazione in vitro (FIVET), la donna necessita di un monitoraggio di routine e un elevato grado di cooperazione e partecipazione mantenute per tutta la durata del ciclo di PMA che sta svolgendo (Blenner, 1992).

La presenza di stress, ansia e depressione è significativa da un punto di vista fisiologico in quanto sembra esserci una relazione tra benessere emotivo e la percentuale di riuscita della gravidanza. Specificatamente, maggiore è la presenza di questi sintomi psicologici, minore è la riuscita del ciclo di PMA e la conseguente gravidanza (Klonoff-Cohen et al., 2001; Lynch et al., 2012; An et al., 2013; Massey et al., 2016; Terzioglu et al., 2016; Xu et al., 2017). Multiple revisioni hanno osservato che la riduzione dell'ansia nelle donne sottoposte al trattamento di fecondazione assistita fosse associato a tassi più alti di gravidanza (Frederiksen et al., 2015; Chow et al., 2016).

1.3.1 Gestione delle aspettative

Il tasso di natalità attraverso il trattamento FIVET dell'infertilità idiopatica rientra nel 30%, che è definito come il numero delle nascite in una categoria durante un periodo di tempo specifico (ASRM, 2006). Sono state osservate delle percentuali buone di concepimento spontaneo nelle coppie che presentavano infertilità idiopatica anche senza l'utilizzo di trattamenti convenzionali (Eimers et al., 1994; Collins et al., 1995; Snick et al., 1997; Evers et al., 1998); infatti si può considerare una percentuale tra il 2% e il 4% di concepimento per ciclo mestruale, quindi per mese (Polyzos et al., 2008). Lo studio di te Velde (2004) evidenzia come dopo dodici mesi di tentativi falliti, il 50% delle coppie abbia avuto un concepimento spontaneo nell'anno successivo, mentre il 12% ha avuto una gravidanza dopo due anni.

Il vantaggio di essere sottoposti a trattamento FIVET è quello di poter impiantare blastocisti sane; difatti è possibile eseguire lo screening genetico preimpianto che riduca così, qualora questo avvenga, la possibilità di un aborto spontaneo, aumentando così la possibilità di portare a termine la gravidanza (Rooney et al., 2018).

L'età della donna è una variabile rilevante nella percentuale di concepimento essendo un fattore prognostico. Infatti, il concepimento spontaneo ha un tasso di successo inferiore dopo i trent'anni (Isaksson and Tiitinen, 1998; Hunault et al., 2004; Ray et al., 2012).

1.3.2 Eventi avversi

Le tecniche PMA presentano degli effetti collaterali che possono essere facilmente prevedibili, tra questi sono inclusi la possibilità di gravidanze multiple (gemellari o trigemellari) che rappresentano il 34,2% di tutte le nascite tramite FIVET (Assisted Reproductive Technology Success rates,

2006). Altro evento avverso presente nelle tecniche di procreazione assistita risulta essere l'iperstimolazione ovarica grave, con un'incidenza del 2% a ciclo (Van Voorhis, 2006).

1.4 L'impatto economico

Nei centri privati italiani un ciclo di embrioni freschi ammonta a 4000€ a ciclo, differente è un ciclo con embrioni congelati che risulta essere di 300€ per il congelamento degli ovociti associato a 950€ per lo scongelamento (Ministero della salute, 2015). Dunque il costo di un bambino nato con un ciclo di procreazione medica assistita a fresco, con ciclo di embrioni freschi, ammonta a 25578€, differentemente per un ciclo di scongelamento è di 7362€ (Ministero della salute, 2015). Queste cifre fanno riferimento allo “*out of pocket*”, la cifra che una coppia spende cercando di avere un figlio, dalla quale sono esclusi i costi dei farmaci per l'induzione dell'ovulazione, forniti dal sistema sanitario nazionale (SSN) (Ministero della salute, 2015). Perciò la fecondazione in vitro presenta un costo molto elevato, specialmente se si considera il costo del neonato, che, nel 25% dei casi, coincide con due gemelli, nel caso in cui la FIVET abbia successo (ESHRE Campus Report, 2001; Ray et al., 2012).

Nonostante l'alta efficacia dell'intervento, l'analisi dell'impatto economico dell'inseminazione in vitro mostra importanti limitazioni che futuri genitori dovrebbero considerare. Sottolineando l'invasività del trattamento, si può considerare l'importanza di avere metodi alternativi.

1.5 Fisiopatologia

Il periodo più fertile per la donna è compreso tra i 20 e i 25 anni. La fertilità rimane sufficientemente elevata fino ai 35 anni, per poi subire un considerevole calo (Menken et al., 1986; Registro Nazionale Procreazione

Medicalmente Assistita, 2006). La riduzione graduale del numero di follicoli ovarici è associato all'età ed alla base della riduzione della fertilità (Gougeon et al., 1994). Un altro fattore d'infertilità è l'invecchiamento degli ovociti, in termini di quantità e qualità. Essi possono sia ridurre il loro numero che arrivare a presentare anomalie genetiche cromosomiche e, se fecondati, possono dare vita ad embrioni malformati che vanno facilmente incontro ad aborti spontanei (Registro Nazionale Procreazione Medicalmente Assistita, 2006). Questi cambiamenti, la riduzione dei follicoli e l'invecchiamento degli ovociti, mostrano l'importanza dell'età in relazione all'invecchiamento dei gameti femminili (Registro Nazionale Procreazione Medicalmente Assistita, 2006).

Oltre all'età, altri fattori legati allo stile di vita sono connessi a una ridotta fertilità, quali: il fumo di sigaretta, l'assunzione di caffeina, l'abuso di alcool e l'alterazione dell'indice di massa corporea (Barbieri, 2001; Liu and Case, 2011; Malhotra et al., 2013). In particolare, le donne in sovrappeso e obese mostrano una diminuzione dell'ormone anti mulleriano, ormone associato ad una diminuzione della riserva ovarica (Karkanaki et al., 2011), rispetto a donne normopeso (Liu and Case, 2011; Malhotra et al., 2013). Altre cause di infertilità possono essere la presenza di cicatrici, di restrizioni fasciali, e di congestione linfatica (Gaspar, 2009; Field, 1992).

Per quanto riguarda l'infertilità primaria, è considerato che potrebbe essere mantenuta dalla presenza di adesioni pelviche (Drollete, 1992; Keye et al., 1995). Per adesioni pelviche si intendono depositi di tessuto fibroso che si formano come risposta infiammatoria naturale al danno tissutale, conseguente ad una operazione chirurgica (Keye et al., 1995). Le aderenze pelviche sono condizioni che possono essere correlate ai polipi uterini, all'ostruzione intestinale e al dolore addomino-pelvico cronico; tale interdipendenza è mostrata da diversi studi (Steege, 1991; Drollette, 1992; Stone, 1993).

Per quanto riguarda la fisiopatologia dell'infertilità idiopatica, si considera che le potenziali cause possano rientrare nei disturbi nell'equilibrio endocrinologico, immunologico e della fisiologia genetica e riproduttiva (Pellicer et al., 1998).

Considerando la fisiopatologia dell'infertilità in generale, e successivamente di quella primaria e idiopatica, si evince che tale condizione ha numerose cause differenti. Questo supporta la presenza di diverse forme per il trattamento dell'infertilità.

1.6 Diagnosi e strumenti di valutazione

Come illustrato precedentemente, si parla d'infertilità dopo un anno di tentativi di concepimento. Nel caso di coppie con età avanzata (oltre i 35 anni), la maggior parte dei medici inizia una valutazione diagnostica già dopo sei mesi di incapacità a concepire (ASRM, 2012; CDC, 2012). Le linee guida per la valutazione sono dettate dal comitato di pratica clinica dell'Accademia di infermieri medico-chirurgici (ASRM) e includono l'analisi del seme, la valutazione dell'ovulazione, l'isterosalpingografia, e se indicato, il test per la riserva ovarica e la laparoscopia (ASRM, 2012). Qualora tutti i risultati dei test sopra elencati presentino valori nella norma e il periodo di infertilità risulti entro i due anni, si diagnostica un'infertilità idiopatica o inspiegabile; dunque si tratta di una diagnosi per esclusione (Forti and Krausz, 1998; Donderwinkel et al., 2000; ASRM, 2012). Dato che la diagnosi è ad esclusione, alcuni medici raccomandano anche una biopsia endometriale, un test post-coitale e stime della prolattina sierica (Donderwinkel et al., 2000). Inoltre la valutazione di base dovrebbe fornire evidenza di ovulazione, produzione di spermatozoi adeguati e pervietà delle tube di Falloppio (ASRM, 2006).

L'ovulazione è indagata tramite il ciclo mestruale (Malcolm et al., 2003; Tarek et al., 2014), nonché della sua alterazione, dovuta ad esempio a sindrome dell'ovaio policistico, problemi tiroidei, iperprolactinemia, cause ipotalamiche dovute al cambio di peso (ASRM, 2012). Altri metodi per valutare l'ovulazione consistono nella misurazione della temperatura corporea basale, dell'ormone luteinizzante urinario, del test progesterone sierico luteale e biopsia endometriale per valutare lo sviluppo dell'endometrio sierico (Malcolm et al., 2003).

La riserva ovarica è definita come il potenziale funzionale dell'ovaio e riflette sia il numero sia la qualità degli ovociti (Chang et al., 2010). Si valuta tramite un test eseguito al terzo giorno delle mestruazioni che valuta l'ormone follicolo stimolante (FSH), il livello di estradiolo, il dosaggio dell'ormone anti mulleriano (AMH) e/o un'ecografia con la conta dei follicoli antrali ovarici (ASRM, 2012). L'AMH ridotto è il primo indicatore della diminuzione della riserva ovarica (Karkanaki et al., 2011).

L'isterosalpingografia (HSG) è un esame strumentale radiografico che valuta la cavità uterina e le tube di Falloppio mediante l'iniezione di mezzo di contrasto attraverso il canale cervicale (Exacoustos et al., 2003). Esso valuta la dimensione e la forma della cavità uterina e può rilevare anomalie dello sviluppo o anomalie acquisite (polipi, miomi) con conseguenze sulla capacità riproduttiva (ASRM, 2012); viene inoltre valutato il contorno dell'utero e la pervietà delle tube (ASRM, 2012). Qualora l'esame presentasse una mancata pervietà, si potrebbe parlare di problematica tubarica, vista come ostruzione della tuba e/o della presenza di aderenze della pelvi; le cause più frequenti rientrano nell'endometriosi, in un esito di operazione o di un post infezione (Esteves et al., 2012).

Per l'occlusione delle tube, sia l'isterosalpingografia che la laparoscopia risultano avere dei limiti nell'accuratezza della diagnosi di pervietà e di funzione tubarica (Crosignani et al., 1993; Evers, 2002).

Secondo le linee guida del ASRM (2012) la laparoscopia dovrebbe essere eseguita in donne con infertilità idiopatica, con segni e sintomi di endometriosi o in caso di sospetta malattia tubarica adesiva reversibile. La laparoscopia con esame visivo diretto sul bacino è l'unico esame specifico per valutare la componente peritoneale che può compromettere la fertilità.

L'analisi del seme ha lo scopo di indagare le caratteristiche dello sperma, "la concentrazione deve essere 15 (12-16) 10^6 / ml, la motilità totale del 40% (38% -42%), la motilità progressiva del 32% (31% - 34%), la vitalità del 58% (55% - 63%) e la morfologia normale del 4% (3% - 4%)" (WHO, 2010).

1.7 Terapia convenzionale e non convenzionale

1.7.1 Terapie convenzionali

I principali trattamenti per l'infertilità idiopatica includono l'osservazione in seguito ai consigli sui cambiamenti nello stile di vita, il clomifene citrato, l'inseminazione intrauterina (IUI), l'iperstimolazione ovarica controllata (COH) associata a IUI e FIVET (Guzick et al., 1998).

L'inseminazione intrauterina consiste nella deposizione del seme maschile, trattato adeguatamente, nella cavità uterina durante il periodo dell'ovulazione. Può essere associata all'induzione dell'ovulazione tramite il clomifene citrato, che presenta una minor efficacia (Kirby et al., 1991; Hughes et al., 2010), o con l'iniezione di gonadotropine, che, al contrario, risulta essere più efficace (Kirby et al., 1991; Ray et al., 2012). Una revisione Cochrane ha anche dimostrato come l'IUI, quando è associata all'

induzione dell'ovulazione, permette un aumento del tasso di natalità di bambini sani (Verhulst et al., 2006). Studi più recenti hanno affermato che la IUI, con o senza stimolazione ovarica, sembra avere un'ottima efficacia nell'infertilità idiopatica (Ray et al., 2012). Tuttavia, è stato osservato un effetto psicologico negativo sulla donna, durante l'attesa, rispetto alla gestione della fecondazione (Steures et al., 2006; Bhattacharya et al., 2008).

L'iperstimolazione ovarica controllata (COH) realizzata tramite l'utilizzo di gonadotropine e clomifene citrato può anche essere usata singolarmente come tecnica di procreazione, nonostante sia stato dimostrato che l'efficacia aumenta se associato alla IUI; l'effetto del clomifene è comunque maggiore rispetto alle gonadotropine (Guzick et al., 1998).

La procreazione medicalmente assistita, definita come FIVET, può essere associata o meno all'iniezione intracitoplasmatica (ICSI), tecnica che si avvale della microiniezione intracitoplasmatica del singolo spermatozoo (Registro Nazionale Procreazione Medicalmente Assistita, 2006; Quaas and Dokras, 2008). Tale trattamento è specifico per l'infertilità idiopatica quando le modalità di trattamento meno costose, ma anche meno efficaci, descritte sopra, hanno fallito (Quaas and Dokras, 2008; ESHRE, 2007).

La terapia convenzionale è indicata solitamente se la durata dell'infertilità è maggiore a 2 anni o se la donna ha un'età maggiore di 35 anni (Collins et al., 1995; Bhattacharya et al., 2008). Le linee guida emesse dal NICE sulla valutazione della fertilità hanno evidenziato come sia raccomandato il trattamento con IUI per una durata di sei cicli; al contrario la fecondazione in vitro è la scelta migliore per le donne con età superiore ai 40 anni (NICE, 2004).

Gli stili di vita e le abitudini quotidiane possono influire molto sul corpo, influenzando negativamente la salute generale, ma ancor più la salute riproduttiva (Klonoff-Cohen et al., 2001; Freizinger et al., 2010; Schilling

et al., 2012). I fattori di rischio che, secondo le linee guida della Società europea di riproduzione umana ed embriologia, comportano una riduzione della fertilità, includono l'utilizzo di sigarette, alcol e una dieta errata (inclusi disturbi alimentari) (Gameiro et al., 2015).

1.7.1.1 FIVET e ICSI

Nella metodica FIVET si stimola l'ovaio a produrre più follicoli e dopo aver ottenuto più ovociti, si esegue il prelievo (PICK-UP) attraverso un intervento per via transvaginale, tramite controllo ecografico e durante un'anestesia locale e/o sedazione profonda. Successivamente viene eseguita una preparazione del liquido seminale e vengono scelti gli ovociti da fecondare. Si procede quindi all'unione e alla coltura extracorporea dei gameti (oociti e spermatozoi); dopo la verifica dell'avvenuta fecondazione di ciascun oocita si prosegue con il trasferimento in utero degli embrioni (Registro Nazionale Procreazione Medicalmente Assistita, 2006).

La ICSI utilizza il medesimo metodo della FIVET, differisce soltanto nella modalità di fecondazione dell'oocita che avviene con l'iniezione di un singolo spermatozoo all'interno del citoplasma; dunque avviene la preparazione dell'oocita e l'inseminazione di ovociti mediante tecnica di microiniezione intracitoplasmatica di un singolo spermatozoo (Registro Nazionale Procreazione Medicalmente Assistita, 2006).

1.7.2 Terapie non convenzionali

Le terapie non convenzionali sono racchiuse nelle terapie mediche complementari e alternative (CAM), definite dall'Istituto Nazionale di Salute (NIH) come "gruppo di diversi sistemi e pratiche mediche e sanitarie, e prodotti che non sono attualmente considerati parte della medicina convenzionale" (NCCAM, 2009, para 1). Sono definite CAM: "la

medicina tradizionale cinese (TCM); intervento del corpo-mente: meditazione e biofeedback; metodi manipolativi e basati sul corpo: chiropratica e massaggio; e energia vitale” (Wu, 2011).

Molti pazienti si rivolgono ai trattamenti delle CAM al fine di aumentare l'efficacia del percorso di PMA (Artus et al., 2007; Gratus et al., 2009; Smith et al., 2010). Gli approcci olistici hanno lo scopo di agire sia sulla componente della mente sia sul corpo (NIH, 2016), provvedendo ad un supporto globale della donna che si sta sottoponendo al trattamento PMA, in quanto durante questo periodo si ha una riduzione della qualità della vita (Kahyaoglu et al., 2015; NIH, 2016).

Specialmente nel momento di attesa, con durata di 2 settimane, tra transfer e test di gravidanza, è consigliabile affidarsi ai percorsi di corpo e mente, anche tramite internet o seguendo dei programmi appositi, oppure all'intervento di coping; entrambi agiscono sullo stress, riducendolo, migliorando così la percentuale di riuscita della gravidanza (Lancastle et al., 2008; Clifton et al., 2016).

Una delle tecniche CAM più usate in caso di infertilità è il massaggio, il quale è dimostrato possa ridurre i livelli di ormoni dello stress e migliorare il flusso sanguigno, riducendo la pressione e la frequenza cardiaca (Kaye et al., 2008).

Un'ulteriore possibilità di approccio terapeutico complementare è l'osteopatia (Wurn et al., 2004; Kramp, 2012; Rice et al., 2015). Quest'ultima è una forma di medicina manuale, compresa tra le CAM, che si basa sul contatto manuale per la diagnosi e il trattamento. Essa rispetta la relazione tra corpo, mente e spirito durante la salute e la malattia (Johnson et al., 2003; Cerritelli et al., 2013).

1.8 Osteopatia

L'osteopatia è una terapia olistica che considera sia l'aspetto fisico che la psichiche del paziente, difatti considera il corpo come un'unità (Greenman et al., 2003).

L'osteopatia si avvale dell'utilizzo della disfunzione somatica, essa viene individuata tramite la valutazione osteopatica. Può essere definita come l'alterazione dello stato di salute del corpo, questo può presentarsi in seguito ad eventi stressanti dell'organismo. Tali eventi possono essere ricondotti anche a traumi e/o patologie. Si manifestano spesso nel sistema muscolo-scheletrico tramite un dolore o una riduzione della mobilità (Greenman et al., 2003).

L'osteopatia utilizza tecniche manuali, stimolando il ripristino della fisiologia a livello dei diversi sistemi, quali: circolatorio, respiratorio, fasciale, nervoso, muscolo-scheletrico che regolano il sistema corpo, migliorando quindi le funzioni fisiologiche e il mantenimento dell'omeostasi (Cerritelli et al., 2013).

1.9 Razionale

È stata mostrata una correlazione tra il trattamento manuale osteopatico e l'infertilità, nel quale è emersa una maggiore efficacia del trattamento in vitro se preceduto dal trattamento manuale (Wurn et al., 2004 ; Rice et al., 2015). Inoltre studi hanno evidenziato come il trattamento manipolativo osteopatico (OMT) abbia incrementato la possibilità di concepire in relazione a varie problematiche ginecologiche senza, in alcuni casi, ricorrere all'intervento chirurgico, che si affermava necessario per alcune patologie (Kramp et al., 2012; Rice et al., 2015). È stato individuato anche come nelle problematiche, quali endometriosi e assente pervietà delle tube, si ottenga un successo di gravidanza nelle donne sottoposte a OMT

maggiore del 40% rispetto alle pazienti che non ne hanno fatto utilizzo (Wurn et al., 2004; Wurn et al., 2008; Rice et al., 2015).

La possibilità dell'OMT di incrementare la capacità di concepire si relaziona al trattamento delle regioni sacrale, pelvica e coccigea. Il trattamento osteopatico si propone di agire sulle restrizioni tissutali, sulla mobilità viscerale e sulle adesioni o le microadesioni degli organi dell'apparato riproduttivo e delle strutture adiacenti (Wurn et al., 2004). Questo permette inoltre anche un incremento della vascolarizzazione e un aumento dell'efficacia dell'attività del sistema linfatico (Chila, 2011).

Le tecniche utilizzate si focalizzano sull'apparato riproduttivo, sia a livello fisiologico che anatomico, agendo sia sulla componente linfatica che vascolare (Borley et al., 2008). La mobilizzazione dei tessuti molli crea un microfailure dei collegamenti di collagene, che portano ad un ripristino della mobilità e della funzionalità delle strutture stesse e di quelle adiacenti. Inoltre il rilascio delle restrizioni fasciali e legamentose diminuisce la pressione sui vasi sanguigni, permettendo una miglior vascolarizzazione e un'efficacia maggiore dell'attività del sistema linfatico (Wurn et al., 2004; Kaye et al., 2008; Chila, 2011).

Diversi studi hanno mostrato che la terapia manuale potrebbe essere un trattamento coadiuvante per le pazienti infertili sottoposte a terapie ormonali, IUI e FIVET aumentandone il successo (Adams et al., 2009; Rayner et al., 2009; Shaffir et al., 2009; Smith et al., 2010; ASRM, 2012).

Considerando che in passato sono eseguiti studi retrospettivi, prospettici e studio pilota, i quali non hanno portato a esiti positivi riconosciuti, è stata scelta la tipologia dello studio di fattibilità così da stabilire le basi per uno studio randomizzato e controllato (RCT) in Italia. Inoltre, questo è il primo studio condotto in Italia, quindi è necessario ricordare che l'osteopatia non è ancora, ad oggi, regolamentata come professione sanitaria.

1.10 Obiettivo

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare la fattibilità di un protocollo di ricerca mirato allo studio dell'efficacia del trattamento osteopatico nelle donne con infertilità idiopatica sottoposte a PMA. I parametri di fattibilità considerati sono i tassi di reclutamento, i tassi di consenso, i tassi di completamento e d'impianto. È stata indagata inoltre la percentuale d'impianto nelle donne sottoposte a OMT rispetto a quelle del gruppo controllo.

2 MATERIALI E METODI

2.1 Tipologia dello studio

Il presente studio è uno studio di fattibilità.

La maggior parte degli studi di fattibilità hanno condotto l'intero studio "in miniatura" come sarebbe stato nello studio completo, con o senza randomizzazione; questo viene utilizzato per poter poi stimare i parametri importanti, e necessari per poter poi progettare uno studio randomizzato controllato (Arain et al., 2010).

2.2 Study setting

Lo studio è stato svolto all'interno del Centro di Medicina Osteopatica (CMO) di Milano presso la clinica pediatrica e ostetrico-ginecologica, nel periodo compreso tra gennaio 2019 e aprile 2019.

Il reclutamento delle pazienti è avvenuto presso il centro di procreazione medica assistita che ha aderito al progetto propositogli durante l'incontro,

nel quale è stato consegnato un volantino informativo (Allegato 6) e mostrato il protocollo di ricerca al ginecologo di riferimento (Allegato 5); all'interno di questo è stato illustrato il progetto a cui le pazienti potevano accettare o rifiutare di aderire.

2.3 Popolazione

Lo studio è stato rivolto a donne con diagnosi d'infertilità idiopatica che hanno intrapreso un percorso di procreazione medica assistita (PMA) concordata con il ginecologo di riferimento.

Per entrare a far parte dello studio le pazienti dovevano soddisfare i seguenti criteri d'inclusione:

- età compresa tra i 25 e i 39 anni;
- diagnosi d'infertilità idiopatica;
- adesione ad un protocollo di utilizzo di tecniche PMA durante il periodo di studio.

Sono state escluse le donne con:

- occlusione delle tube diagnosticata tramite isterosalpingografia;
- AMH con valori inferiori a 1 ng/mL;
- diagnosi di endometriosi;
- partner con diagnosi di infertilità maschile;
- svolgimento di trattamenti manuali tra cui chiropratica e osteopatia nel periodo di durata dello studio.

L'occlusione delle tube, l'endometriosi e l'infertilità maschile sono criteri di esclusione in quanto la presenza di uno di questi non permetterebbe di

fare diagnosi d'infertilità di tipo idiopatica (ASRM, 2012). Il valore ematico dell'AMH è stato definito tale in quanto, è dimostrato che un valore minore a quello riportato è associato a scarsa qualità degli embrioni, e a scarsa risposta della stimolazione ovarica e quindi anche a limitati risultati con tecniche FIVET (Van Rooji et al., 2002; Muttukrishna et al., 2004; Muttukrishna et al., 2005; Ebner et al., 2006; Silberstein et al., 2006).

L'esclusione delle donne che già sono in cura con altri trattamenti manuali è necessaria per fare in modo che le donne si sottopongano ai soli trattamenti previsti senza essere sottoposte ad altri che potrebbero interferire con l'efficacia dei trattamenti considerati nello studio ed alterarne i risultati.

Il range d'età compreso tra i 25 anni e i 39 anni è stato scelto poiché molti studi hanno dimostrato che dopo i 35 anni la fertilità di una donna inizia a diminuire (Menken et al., 1986), ma sono anche maggiori le donne che si apprestano ad iniziare un percorso di PMA in tarda età (Liu and Case, 2011). L'inclusione dell'utilizzo di tecniche PMA e la presenza d'infertilità idiopatica sono i criteri necessari poiché sono gli elementi da analizzare durante lo studio.

2.4 Osteopati

Le pazienti che hanno deciso di partecipare allo studio, sono state trattate da osteopati professionisti che fanno parte del team che lavora nell'ambito ostetrico-ginecologico e pediatrico del Centro di Medicina Osteopatica (CMO). Le pazienti sono state quindi valutate e trattate da operatrici qualificate e con esperienza e formazione specifica in campo osteopatico ostetrico-ginecologico.

2.5 Gruppi e modalità di trattamento

Tutte le pazienti arruolate che hanno deciso di sottoporsi al trattamento osteopatico sono state incluse nel gruppo studio, data la presenza di un solo gruppo trattamento. Il secondo gruppo dello studio è stato costituito da tutte le donne arruolate che hanno deciso di non essere trattate, ma che hanno dato il consenso al trattamento dei loro dati personali e dei propri esiti rispetto al ciclo di PMA che stanno eseguendo; quindi, di questo gruppo, sono stati raccolti solo i dati.

Il confronto dei risultati del gruppo OMT è stato eseguito rispetto ai dati raccolti dal gruppo senza OMT.

Il gruppo studio ha incluso pazienti sottoposte a OMT affiancato alla terapia farmacologica prevista dal percorso di PMA. La paziente è stata quindi approcciata secondo tutti i tipi di trattamento osteopatico rispettando la metodica black box, che consiste nella scelta di tecniche da parte dell'osteopata rispetto alla disfunzione somatica trovata durante la valutazione della paziente (Vaughan et al., 2014).

La valutazione è stata prettamente incentrata sulla ricerca della disfunzione somatica dell'area del bacino e della colonna dorso-lombare, secondo la classificazione dell'WHO con l'ICD 10 al codice M99 (WHO, 2000), per le connessioni anatomiche e neurologiche.

In letteratura sono presenti articoli sull'infertilità trattata con l'OMT; questi non indicano però il numero di trattamenti eseguiti. Nel presente studio sono stati inseriti per cui quattro trattamenti a cadenza settimanale suddivisi nel seguente modo: tre antecedenti al PICK UP e uno nel periodo compreso tra il PICK UP e il transfer.

Il trattamento ha avuto la durata di quarantacinque minuti. Durante il primo incontro la paziente ha ricevuto una prima visita, nei successivi incontri si sono svolti soltanto i trattamenti.

2.6 Criteri di fattibilità:

Dato lo scopo dello studio di fattibilità, gli obiettivi specifici sono stati considerati come quelli che permettono allo studio di essere riprodotto, quindi è stato deciso di analizzare i tassi di reclutamento, i tassi di consenso e il completamento dei cicli. È stata inoltre presa in considerazione la possibilità di un esito positivo nell'impianto avuto in seguito al transfer richiesto dalla tecnica PMA; tale informazione è stata rilevata dal ginecologo di riferimento, incaricato della valutazione sulle pazienti.

2.7 Schema dello studio

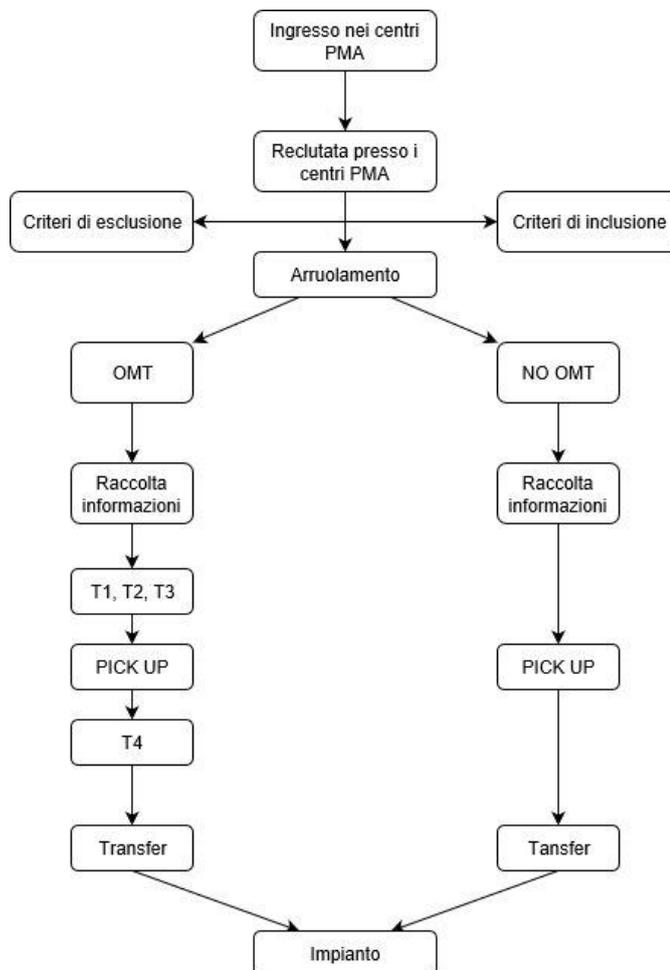


Figura 1. Disegno del progetto (T1, T2, T3, T4 si riferisce alle sessioni del trattamento).

2.8 Numerosità campionaria

Non si è proceduto con l'analisi della potenza del campione perché questo studio si propone essere uno studio di fattibilità visto l'esiguo numero di evidenza sull'efficacia dell'OMT in questo ambito.

2.9 Blinding

Nel seguente studio è stato in cieco solamente il tirocinante, il quale ha analizzato i risultati. Al contrario, non è possibile avere il cieco delle pazienti rispetto al trattamento e il cieco dell'operatore rispetto alle pazienti, questo perché è stata somministrata una terapia manuale.

2.10 Metodo di raccolta dati

I dati demografici delle pazienti sono stati raccolti durante la prima visita al CMO per quanto riguarda il gruppo studio, mentre nell'altro gruppo i dati sono stati raccolti dal ginecologo durante i loro incontri prefissati.

Gli esiti del ciclo di PMA sono stati raccolti dal ginecologo al momento della visita necessaria per valutare se l'impianto sia avvenuto. Successivamente i dati sono stati riferiti al tirocinante per l'inserimento di questi nella tabella excel (Allegato 2, Allegato 3).

2.11 Trattamento dei dati

I dati raccolti sono stati secretati tramite codificazione del paziente con l'utilizzo di un ID identificativo univoco presente in un file nascosto all'interno del computer, protetto da password alfanumerica accessibile solo dall'osteopata tirocinante. Inoltre, non è mai stato specificato il nome o cognome della paziente, nemmeno tramite iniziali. Le informazioni

riguardanti i risultati conseguiti dalle pazienti sono stati catalogati rispetto all'ID identificativo (Allegato 1).

2.12 Metodi statistici

Tutti i dati sono stati raccolti tramite fogli excel.

I risultati sono stati esaminati tramite un'analisi descrittiva dei dati raccolti all'interno di tabelle excel; i dati delle pazienti, sia quelle in osservazione che le partecipanti al gruppo trattamento, sono stati inseriti all'interno di una tabella di estrazione dati (Allegato 2).

In seguito è stata eseguita un'analisi attraverso il software PSPP per valutare la media e deviazione standard dei risultati e dei dati raccolti. In tal caso i dati delle pazienti partecipanti allo studio sono stati messi a confronto con i dati delle donne che hanno accettato il solo trattamento dei dati personali.

2.13 Etica

Lo studio rispetta i criteri di Helsinki per gli studi clinici (World Medical Association, 2013).

La paziente è stata informata rispetto allo studio a cui ha partecipato e ha firmato necessariamente il consenso informato per prendere visione di ciò che sarebbe stato svolto (Allegato 4). La paziente avrebbe potuto terminare lo studio in qualsiasi momento lo avesse voluto e avrebbe avuto in qualsiasi caso la possibilità di accedere ai propri dati al termine dello studio avendo così l'opportunità di vedere le sue cartelle.

3 RISULTATI

3.1 Flusso delle partecipanti

Tutte le pazienti in cura presso la struttura ginecologica di riferimento per lo studio sono state informate della sperimentazione della tesi; il ginecologo stesso le ha selezionate tra tutte le sue pazienti in modo che queste potessero rientrare nei criteri di inclusione. Di seguito le ha indirizzate presso la clinica osteopatica CMO, dove si sono presentate solo tre pazienti, tra le venticinque selezionate. Dunque solo queste hanno accettato il consenso informato, così da poter poi accedere al trattamento. Tra le altre pazienti selezionate che non hanno acconsentito al trattamento, cinque hanno accettato il trattamento dei loro dati personali.

Dunque le pazienti che hanno avuto accesso alla clinica ginecologica, dove svolgevano il ciclo di PMA, si possono stimare intorno al centinaio, di seguito sono state reclutate trenta pazienti che rientrassero tra i criteri di inclusione. Di seguito però solo otto pazienti hanno acconsentito al consenso informato; anche se, soltanto tre hanno accettato il trattamento osteopatico, le restanti hanno dato il loro consenso al solo trattamento dei propri dati personali e del ciclo di PMA svolto. Il reclutamento è visibile nella Figura 2.

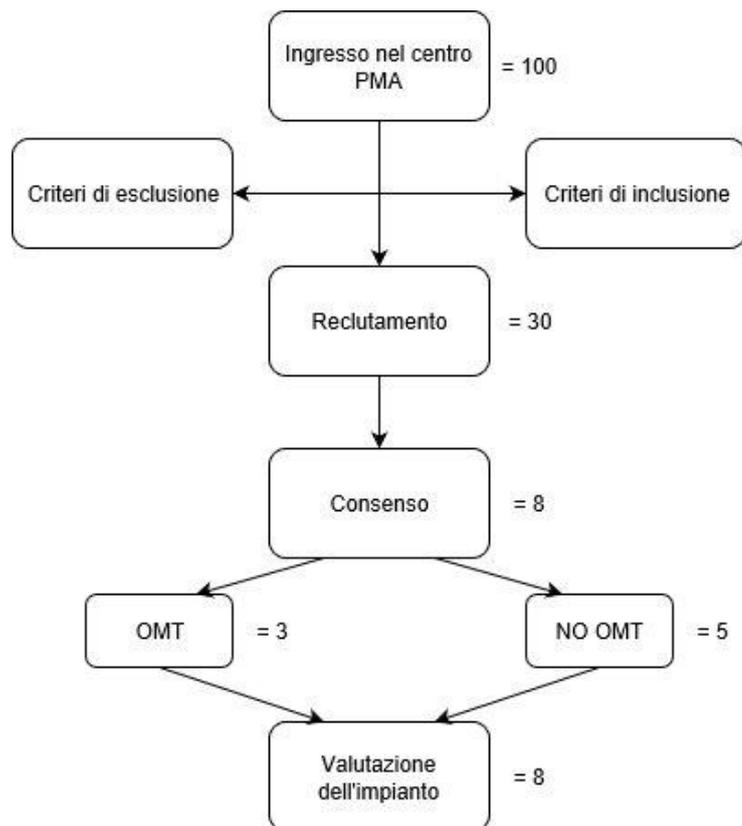


Figura 2. Flusso di partecipanti.

3.2 Descrizione della popolazione

Le caratteristiche di ogni partecipante sono state raccolte attraverso un questionario per permettere poi di mettere a confronto l'incidenza del successo o dell'insuccesso dell'impianto; tali caratteristiche sono state selezionate poichè in base alla letteratura presente incidono statisticamente sulla fertilità. Le popolazioni prese in considerazione sono due, da una parte il gruppo trattamento e dell'altra il gruppo in osservazione (Tabella 1).

La popolazione in osservazione include le pazienti che hanno permesso di raccogliere i dati antropometrici dopo che sono state arruolate dal ginecologo di riferimento.

Gruppo	Studio (N=3)	Controllo (N=5)
Età (anni)	34.66 ±3.78	35.4±2.51
BMI (Kg/m ²)	21.33 ±0.58	21.2±0.84
Fumo	1 (0.33)	2 (0.40)
N° Cicli PMA	1.66 ±1.53	1.6 ±0.89
Operazioni chirurgiche	1	3
Traumi	1 (0.33)	3 (0.60)
Problemi ginecologici	0	0
Gravidanze pregresse	1 (0.33)	2 (0.4)
N° impianti	2 (0.67)	3 (0.60)

Tabella 1. Dati antropometrici dei due gruppi. I valori sono riportati come media±DS o come n (%).

Entrambi i gruppi analizzati sono risultati omogenei per le caratteristiche antropometriche.

Le pazienti dopo aver eseguito il transfer sono state valutate dal ginecologo rispetto all'efficacia dell'impianto. Ne è risultato che nel gruppo trattato tramite trattamento osteopatico una sola paziente non ha avuto esito positivo dell'impianto mentre negli altri due casi l'impianto è avvenuto con successo.

Dunque dai dati delle poche pazienti reclutate nel gruppo studio si può affermare che la percentuale di impianto è di 0,67%, che coincide a due pazienti su tre, mentre per il controllo è di 0,60%, che corrisponde a tre

pazienti su cinque; si è mostrato dunque una percentuale di impianto analogo.

3.3 Descrizione della popolazione in studio

La paziente 1 è un soggetto giovane, in quanto ha trentatré anni, con abitudini di vita corrette e un BMI coerente con il normopeso; presenta una gravidanza pregressa terminata con un aborto spontaneo all'ottava settimana. Il concepimento di tale gravidanza è avvenuto tramite fecondazione assistita e dopo questa ha provato ad eseguire la procedura ulteriori due volte, mai andate a buon fine.

La paziente 2 mostra abitudini di vita corrette e anche lei un BMI rientrante nel normopeso, ha un età di trentadue anni; da sottolineare la presenza di due operazioni chirurgiche che ha eseguito in passato nell'area del piccolo bacino. Non si è mai sottoposta a cicli di fecondazione in passato.

La paziente 3 è differente rispetto a quelle precedenti, presenta un'età avanzata per la fertilità, 39 anni, uno stile di vita parzialmente corretto, con un BMI normopeso ma con un'abitudine al fumo di sigaretta. Come la paziente precedente anche lei non si è mai sottoposta a cicli di fecondazione e presenta un'operazione chirurgica pregressa nell'area del piccolo bacino. Inoltre essa ha avuto anche un evento traumatico a livello della pelvi.

Tutte le pazienti non presentano problematiche ginecologiche conclamate poiché sono state incluse nello studio solo pazienti con infertilità idiopatica.

3.4 Descrizione della popolazione in osservazione

Le pazienti descritte sono in numero di cinque, presentano un'età compresa tra i 32 e i 38 anni. Le pazienti che non hanno avuto un esito di impianto positivo sono due; una ha un'età avanzata, 39 anni, un BMI di 22, quindi

normopeso, con tre cicli di PMA e una gravidanza pregressi. L'altra paziente ha un'età di 32 anni, è in normopeso, ma ha due cicli di PMA passati ed è fumatrice, inoltre ha subito due operazioni chirurgiche e un trauma nell'area del bacino.

Le pazienti che hanno avuto esito positivo mostrano un'età compresa tra i 35 e i 36 anni, sono tutte in normopeso e hanno eseguito in passato un ciclo di PMA, nessuna è fumatrice. Soltanto una paziente di quelle con esito di impianto positivo ha subito in passato un'operazione chirurgica e ha avuto una gravidanza a termine.

4 DISCUSSIONE

4.1 Lesson learned

Lo studio di fattibilità eseguito presenta molti limiti su cui basarsi per poter costituire in seguito un corretto ed efficace disegno dello studio. Anche gli studi passati sulla fertilità hanno mostrato limiti ritrovati tutt'ora in questo studio, come il limite numerico del campione e la difficoltà ad avere un gruppo controllo; gli altri studi hanno però avuto come punto di forza l'inserimento del follow up al termine della gestazione (Wurn et al., 2004; Kramp et al., 2012; Rice et al., 2015).

4.1.1 Limiti dello studio

I limiti dello studio sono molti, anche perché lo scopo di questo era di cercare i limiti e i punti di forza in modo tale da creare poi un protocollo adatto agli studi futuri.

I limiti maggiori possono rientrare nel numero delle partecipanti, nella sede di svolgimento del progetto, nella metodologia di reclutamento e nei tempi in cui questa si è sviluppata.

Il reclutamento e il consenso sono considerati come il limite prevalente poiché tutte le donne reclutate hanno poi terminato il progetto; non c'è stato infatti nessun caso di drop out, quindi la difficoltà è stata solamente iniziale, cioè durante la prima fase di reclutamento. Il problema iniziale del reclutamento potrebbe essere racchiuso nelle tempistiche in cui questo si è svolto; è infatti avvenuto in un tempo limitato, incluso tra gennaio e marzo. Le tempistiche serrate quindi non hanno permesso di poter provare ad accedere a delle strutture pubbliche, che richiedono l'approvazione del comitato etico per poter poi svolgere un eventuale progetto di ricerca, con tempistiche di approvazione conseguentemente prolungate (Old.iss., 2019); inoltre l'osteopatia in Italia non è ancora regolamentata, aumentando ipoteticamente ancora di più le tempistiche necessarie per l'approvazione (Sciomachen et al., 2018).

Sono stati distribuiti dei volantini sui quali era spiegato in sintesi il progetto di studio e a chi si rivolgeva; questi sono stati consegnati dal ginecologo di riferimento direttamente alle donne che rientravano nei criteri di inclusione e che si recavano presso il suo studio. Tale metodica di reclutamento probabilmente non è stata ottimale; si presuppone ciò perché le donne a cui si diagnostica un'infertilità idiopatica reagiscono con degli stati psicologici importanti e non gradiscono molto affidarsi a delle terapie senza conoscere in modo dettagliato chi le esegue e in cosa consiste la terapia stessa (Dancet et al., 2010; Karatas et al., 2010). Questo metodo di reclutamento quindi potrebbe aver influito sul numero di pazienti che sono entrate a far parte dello studio.

In tutto ciò è utile rammentare come l'aver distribuito i volantini senza essersi presentati e illustrato nel dettaglio il progetto, rispondendo anche ad eventuali domande, potrebbe aver anch'esso inficiato sul numero delle partecipanti (Schmidt et al., 2003; Dancet et al., 2010; Mourad et al., 2011).

E' utile ricordare, durante il reclutamento, che le donne infertili stavano vivendo un momento molto difficile della loro vita e spesso presentano una negazione della loro condizione che le porta ad estraniarsi da chi le circonda, ma soprattutto ad evitare di accedere in quei luoghi dove sono presenti bambini o donne incinte (Peterson et al., 2008). Il luogo scelto per lo svolgimento del progetto, una clinica pediatrica ostetrica e ginecologica, affollata di pazienti, quindi non è risultato ottimale come luogo perché, come descritto precedentemente, le donne infertili non gradiscono e anzi evitano di entrare in contatto con tutto ciò che riguarda la fertilità soprattutto se hanno già intrapreso il percorso di fecondazione assistita da alcuni anni con già più di un tentativo fallito. Inoltre le donne che si approcciano a percorsi di affiancamento e accompagnamento ai cicli di PMA hanno mostrato maggior interesse nel svolgerli nella sede in cui eseguono gli altri esami e procedure necessarie per la cura medica delineata dal ginecologo che le sta assistendo (Panagopoulou et al., 2006; Dancet et al., 2010).

Altro punto che non è stato considerato durante il reclutamento è che le donne infertili per poter eseguire in maniera corretta il ciclo di PMA presentano degli impegni fissi, che molto spesso portano ad essere assenti sul posto di lavoro (Bouwman et al., 2008); quindi un ulteriore impegno settimanale, in un'altra sede, potrebbe aver ridotto la possibilità e il desiderio di accettare e partecipare al progetto.

Anche l'età delle pazienti a cui si è rivolto lo studio può essere considerato un limite in quanto, la maggior parte delle donne che si accinge ad iniziare

un percorso di trattamento PMA solitamente presenta un'età maggiore di 40 anni (Liu and Case, 2011); anche questo elemento potrebbe aver ridotto il possibile flusso di partecipanti allo studio che presentava come criterio di inclusione un'età compresa tra i 25 e i 39 anni.

Infine, ma in realtà essenziale, è il dover considerare la donna infertile nella sua totalità, anche come coppia, almeno nella maggior parte dei casi. Sarebbe stato quindi molto utile includere nel progetto anche il compagno poiché ciò aiuta a gestire meglio la condizione, i vari impegni ma soprattutto le emozioni forti derivanti da questo percorso (Dancet et al., 2010).

4.1.2 Limiti esterni allo studio

I limiti esterni allo studio sono quei limiti che non dipendono dallo studio stesso ma sono intrinseci alla condizione presa in esame.

Da una parte abbiamo la problematica d'infertilità che è associata a condizioni psicologiche, già descritte in modo dettagliato precedentemente; dall'altra si presenta l'osteopatia come medicina olistica che in Italia non è ancora considerata professione sanitaria.

4.1.3 Punti di forza

Il punto di forza principale dello studio rientra nell'aver avuto la possibilità di avere una collaborazione tra il ginecologo ed una clinica che presenta un personale specializzato rivolto alla donna e ai suoi bisogni. Difatti, il centro di medicina osteopatica pediatrico e ginecologico, luogo di svolgimento del progetto, ha instaurato una collaborazione con un ginecologo che lavora nel privato e solitamente indirizza le donne durante la gravidanza. Egli è specializzato anche in ambito di fertilità, ciò ha permesso di farsi carico del reclutamento che consisteva nell'indirizzare le donne che rientravano nei

criteri di inclusione presso il CMO. Il fatto di avere la possibilità di una comunicazione diretta tra il ginecologo e gli osteopati inclusi nel progetto ha permesso di poter prendersi cura della paziente in maniera olistica e completa, accompagnandola durante tutto il ciclo (Schmidt et al., 2003; Dancet et al., 2010; Van Empel et al., 2010).

Inoltre, dato che le osteopate che hanno partecipato allo studio come operatrici sono specializzate nella cura della donna probabilmente sono state anche in grado di creare un buon rapporto empatico e di supporto per accompagnare le pazienti nei vari passaggi del trattamento di PMA. La condizione creata dall'osteopata probabilmente è stata utile per evitare drop out sia nello studio, a cui partecipavano, ma anche e soprattutto nel ciclo di PMA, percorso molto delicato, dove l'incidenza di drop out è molto elevata (Gameiro et al., 2012).

4.2 Interpretazione dei risultati

In passato erano stati eseguiti al di fuori dell'Europa degli RCT e uno studio retrospettivo che hanno mostrato alcuni risultati predisponenti alla ricerca continua in questo ambito, in quanto i risultati di questi studi sono stati molto positivi (Wurn et al., 2004; Kramp, 2012; Rice et al., 2015). Anche i risultati ricavati da questo studio si sono mostrati essere positivi rispetto alla seconda domanda di ricerca.

Nei tre studi, tra cui uno studio pilota (Wurn et al., 2004), uno studio retrospettivo (Rice et al., 2015) e uno studio prospettico (Kramp, 2012), sono stati sottolineati gli esiti positivi che consistono nell'avvenuta gravidanza e parto a termine. È visibile come nei due studi, quello di Kramp (2012) e quello di Wurn e colleghi (2004) sono incluse poche pazienti, quest'ultimo studio ha anche avuto un ampio tempo di reclutamento che coincideva con quattro anni. Da tutti questi studi si evince che qualsiasi sia

la problematica inclusa nello studio, poiché trattavano qualsiasi tipo di infertilità, il tasso di successo di gravidanza in seguito al trattamento osteopatico si trova intorno al 60%. La percentuale del 60% di probabilità di esito positivo è la medesima percentuale presente in coppie fertili (Schorge et al., 2008).

Importante da sottolineare come nel presente studio non si sono verificate condizioni quali, eventi avversi durante il trattamento osteopatico.

Per poter eseguire in seguito un RCT in tale ambito è stato quindi necessario predisporre uno studio di fattibilità che ha permesso di rilevare la possibile efficacia del trattamento sulle donne infertili, identificando in primo piano le metodiche di reclutamento, consenso e abbandono. Lo scopo di eseguire studi preliminari è fondato sulla possibilità di elaborare un protocollo adatto, riducendo i limiti e aumentando i punti di forza del successivo RCT, e rendere poi questo estendibile alla pratica clinica quotidiana.

Lo studio di fattibilità sembra aver mostrato che il progetto possa essere riprodotto in futuro in uno studio randomizzato controllato tenendo conto delle modificazioni da inserire nella stesura del progetto di protocollo. Si può dunque utilizzare quest'esperienza di studio come punto di partenza.

4.3 Meccanismi di funzionamento

E' ipotizzabile che l'efficacia dell'impianto probabilmente sia relazionata alle caratteristiche demografiche delle pazienti, difatti le donne presentavano delle caratteristiche predisponenti per la fertilità, nonostante la diagnosi di infertilità.

L'età era un fattore predisponente soprattutto nella prima e nella seconda paziente poiché rientrava entro i 35 anni, età di fertilità ancora ottimale per

poter avere un esito positivo di impianto; al contrario l'età della terza paziente, 39 anni, risultava essere troppo elevata per poter avere una qualità di fertilità, intesa come riserva ovarica, ma ancora adeguata per un risultato positivo della PMA. Difatti secondo il Registro Nazionale Procreazione Medicalmente Assistita (2006) oltre i 35 anni e prima dei 39 anni, la donna risulta essere ancora sufficientemente fertile (Menken et al., 1986).

Inoltre tutte seguivano uno stile di vita corretto e adeguato per non intaccare la fertilità, difatti presentavano un indice BMI che le definiva in normopeso, fattore legato alla fertilità (Barbieri, 2001; Liu and Case, 2011; Malhotra et al., 2013). Da sottolineare però che la paziente tre, essendo fumatrice avrebbe potuto diminuire la probabilità di esito positivo dell' impianto (Barbieri, 2001; Liu and Case, 2011; Malhotra et al., 2013).

Le due pazienti che hanno avuto esito di impianto positivo presentano entrambe almeno un'operazione chirurgica pregressa a livello della componente del bacino; questo potrebbe già inizialmente essere un motivo per cui in seguito al trattamento osteopatico si è visto un esito positivo (Gaspar, 2009; Field, 1992). Al contrario l'assenza di operazioni chirurgiche, associate ai tre cicli di PMA precedentemente falliti, portano a far riflettere rispetto ad una possibile diagnosi non specifica, evento che avviene più frequentemente rispetto a quello che si possa pensare (Gameiro et al., 2012). La paziente uno, che ha avuto esito negativo, ha eseguito in precedenza tre cicli di PMA in 5 anni, con esito positivo solo al primo tentativo ma con una gravidanza che ha avuto termine all'ottava settimana. Bisogna infatti ricordare che dopo cinque anni di tentativi di PMA solitamente la possibilità di esito positivo si riduce drasticamente (Larsen and Menken, 1989); questo potrebbe essere accaduto all'unica donna che non ha avuto esito di impianto positivo, nel gruppo OMT. Visibile anche come le pazienti in osservazione che hanno avuto esito positivo non presentavano condizioni di operazioni chirurgiche e traumi, ad eccezione di

una sola paziente, la quale però aveva avuto una gravidanza a termine passata. Al contrario gli esiti negativi rientrano in pazienti con diversi traumatismi e operazioni chirurgiche pregresse.

Affermando ciò i risultati potrebbero essere stati raggiunti anche grazie al trattamento osteopatico poiché agisce sia sulle restrizioni fasciali e cicatriziali, oltre che sulla congestione linfatica presente, condizioni che limitano la fertilità (Gaspar, 2009; Field, 1992); essendo state approcciate hanno potuto portare ad aumentare la possibilità di concepimento, e in questo caso, anche la possibilità che l'impianto potesse andare a buon fine.

Il trattamento osteopatico potrebbe inoltre aver agito anche sulle strutture muscolo scheletriche del corpo in generale e, nello specifico del piccolo bacino, migliorandone la fisiologia; inoltre sono state lavorate le possibili adesioni pelviche presenti nelle donne (Drollete, 1992; Keye et al., 1995). Lo scopo del trattamento osteopatico, essendo una disciplina olistica, è quello di riportare il corpo ad avere un'adeguata omeostasi (Anna, 2018), migliorando anche la componente endocrinologica e immunologica in modo indiretto e, agendo sempre indirettamente migliorare la fisiologia riproduttiva (Pellicer et al., 1998).

4.4 Accorgimenti per un protocollo futuro

In seguito ai limiti sovraesposti, basandosi su questi si può presupporre di poter definire un protocollo corretto per poter migliorare l'affluenza delle pazienti in eventuali studi futuri.

Dunque sarà opportuno definire un miglior metodo di reclutamento che dovrà essere curato dagli osteopati che poi tratteranno le pazienti, in modo tale che le donne possano conoscerli e interfacciarsi con loro direttamente; questo permetterà di soddisfare qualsiasi delucidazione queste presentino

(Schmidt et al., 2003; Dancet et al., 2010; Karatas et al., 2010; Mourad et al., 2011).

Inoltre sarebbe necessario che lo studio si potesse svolgere in sede ginecologica o ospedaliera, dove le donne hanno maggior comodità a recarsi, e dove si recano già abitualmente per il ciclo di PMA; questo inoltre permetterebbe alle pazienti di non perdere ulteriori giorni lavorativi. Sarebbe utile se il luogo scelto fosse tranquillo, silenzioso e in assenza di fattori (bambini e donne in gravidanza) che potrebbero influire sullo stato psicologico della paziente (Peterson et al., 2008).

Sarebbe adeguato alla condizione poter inserire nel progetto di ricerca una valutazione con follow up per valutare se la gravidanza, sia stata portata a termine. Inoltre, studi futuri dovrebbero cercare di includere un questionario che valuti la componente psicologica così da rendere possibile l'opportunità di confrontarli rispetto agli esiti del trattamento tramite la valutazione dell'impianto (Klonoff-Cohen et al., 2001; Lynch et al., 2012; An et al., 2013; Massey et al., 2016; Terzioglu et al., 2016; Xu et al., 2017).

Data l'analisi dei limiti dello studio, è fondamentale che l'età delle pazienti rientri in un range maggiore, in quanto le pazienti che si rivolgono alla fecondazione assistita solitamente la eseguono in tarda età. La letteratura dimostra infatti che le donne che si affacciano ad un percorso di PMA presentano un'età media maggiore di 40 anni (Liu and Case, 2011).

Si dovrebbe anche valutare la possibilità di includere pazienti che svolgono anche altri livelli di fecondazione assistita; oltre alla FIVET. Questo elemento dovrebbe essere considerato in quanto molte pazienti decidono di non intraprendere un percorso di FIVET nonostante sia vivamente consigliato dal proprio ginecologo, sia per i costi elevati che per l'impegno psicologico annesso (ESHRE, 2007; Quaas and Dokras, 2008; Brandes et al., 2009; Gameiro et al., 2012; Rooney et al., 2018).

Come discusso precedentemente, sarebbe opportuno che si svolgessero studi che includano non solo la donna ma la coppia in quanto tale, cioè creare la possibilità di includere anche il compagno all'interno del percorso terapeutico (Dancet et al., 2010). Questo può essere eseguito tramite l'inclusione di cicli di trattamento osteopatico anche per il partner.

Infine, in studi futuri potrebbe essere interessante poter includere l'infertilità in tutte le sue accezioni, quindi senza limitarla ad una tipologia, come quella idiopatica, valutando quindi come il trattamento osteopatico possa aiutare la donna infertile.

5. CONCLUSIONE

Questo studio di fattibilità ha presumibilmente posto le basi per futuri studi RCT randomizzati sull'infertilità associata al trattamento osteopatico come argomento di interesse. Questa problematica riguarda molte coppie, quasi una su otto (CDC, 2010) ed ha un impatto sociale, economico e fisico rilevante (Ying et al., 2015); esistono prove a dimostrazione di come il trattamento olistico, tra cui anche quello osteopatico, possa aiutare le donne a cui viene diagnosticata l'infertilità (Wurn et al., 2004; Kaye et al., 2008; Kramp, 2012; Rice et al., 2015; Qian et al., 2016).

Sono state analizzate le problematiche correlate al reclutamento, ai tassi di consenso e alla percentuale di abbandono. Difatti, tale studio supporta la fattibilità di poter indagare in futuro quanto il trattamento osteopatico possa essere associato ad un aumento della possibilità di esito positivo dell'impianto, associato a tecnica di fecondazione medicalmente assistita, in pazienti donne con diagnosticata infertilità idiopatica. Per permettere però uno studio futuro è necessario appostare modifiche al disegno dello studio, tra cui: il metodo di reclutamento, per cui dare maggiori informazioni ai

potenziali partecipanti e incontrare l'osteopata durante la fase di reclutamento. Inoltre, è necessario ridurre gli ostacoli per l'accesso al trattamento, svolgendo lo studio in ospedale o in una clinica per l'infertilità.

I risultati che in seguito si ricaveranno, potranno essere utili in futuro sia nella pratica clinica quotidiana degli osteopati, sia in ambito di insegnamento, ma ancor di più per le donne che così, avranno una possibile alternativa per poter gestire la propria condizione.

BIBLIOGRAFIA

Adams, J., Lui, C.W., Sibbritt, D., Broom, A., Wardle, J., Homer, C., Beck, S. (2009). Women's use of complementary and alternative medicine during pregnancy: A critical review of the literature. *Birth*. **36**(3), pp.237-245.

American Society for Reproductive Medicine (ASRM). (2006). Effectiveness and treatment for unexplained infertility. *Fertility and Sterility*. **86**(5 suppl 1), pp.S111-S114.

American Society for Reproductive Medicine (ASRM). (2012). Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. **98**(2), pp.302-307.

American Society for Reproductive Medicine (ASRM). (2013). Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. **99**(1), pp.63.

An, Y., Sun, Z., Li, L., Zhang, Y., Ji, H. (2013). Relationship between psychological stress and reproductive outcome in women undergoing in vitro fertilization treatment: Psychological and neurohormonal assessment. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. **30**(1), pp.35-41.

Anna, K. (2018). The Way To Health - Is Osteopathy Able to Influence Homeostasis?. *Journal of Complementary Medicine and Alternative Healthcare*. **5**(1), pp.555652.

Arain, M., Campbell, M., Cooper, C. and Lancaster, G. (2010). What is a pilot or feasibility study? A review of current practice and editorial policy. *BMC Medical Research Methodology*. **10**, pp.67.

Artus, M., Croft, P., Lewis, M., (2007). The use of CAM and conventional treatments among primary care consultants with chronic musculoskeletal pain. *BMC Family Practice*. **8**, pp.26.

Assisted Reproductive Technology. (2006). Success rates: National Summary and Fertility Clinic Reports 2003. Available at: <http://www.cdc.gov/ART/ART2003>. Accessed June 12, 2006.

Barbieri, R.L. (2001). The initial fertility consultation: recommendations concerning cigarette smoking, body mass index, and alcohol and caffeine consumption. *Am J Obstetrics Gynecology*. **185**(5), pp.1168-1173.

Bhattacharya, S., Harrild, K., Mollison, J., Wordsworth, S., Tay, C., Harrold, A., McQueen, D., Lyall, H., Johnston, L., Burrage, J., Grossett, S., Walton, H., Lynch, J., Johnstone, A., Kini, S., Raja, A., Templeton, A. (2008). Clomifene citrate or unstimulated intrauterine insemination compared with expectant management for unexplained infertility: pragmatic randomised controlled trial. *The BMJ: British Medical Journal*. **337**, pp.a716.

Blenner, J. (1992). Stress and Mediators. *Nursing Research*, **41**(2), pp.92-97.

Borley, N.R., Healy, J.C. (2008). Female reproductive system. In: Standring S, ed. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical*

Practice. 40th ed. London, England: Churchill Livingstone Elsevier, pp.1279-1304.

Bouwman, C.A., Lintsen, B.A., Al, M., Verhaak, C.M., Eijkemans, R.J., Habbema JD, Braat, D.D., Hakkaart-Van Roijen, L. (2008). Absence from work and emotional stress in women undergoing IVF or ICSI: an analysis of IVF-related absence from work in women and the contribution of general and emotional factors. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. **87**(11), pp.1169–1175.

Brandes, M., van der Steen, J.O., Bokdam, S.B., Hamilton, C.J., deBruin, J.P., Nelen, W.L., Kremer, J.A. (2009). When and why do subfertile couples discontinue their fertility care? A longitudinal cohort study in a secondary care subfertility population. *Human Reproduction*. **24**(12):, pp.3127–3135.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2010). The 2006–2010 National Survey of Family Growth: Sample Design and Analysis of a Continuous Survey.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2012). Infertility. Centers for Disease Control and Prevention Web site. Updated July 18, 2012. <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/fertile.htm>. Accessed August 16, 2012.

Cerritelli, F., Pizzolorusso, G., Ciardelli, F., La Mola, E., Cozzolino, V., Renzetti, C., D’Incecco, C., Fusilli, P., Sabatino, G., Barlafante, G. (2013). Effect of osteopathic manipulative treatment on length of stay in a population of preterm infants: a randomized controlled trial. *BMC Pediatrics*. **13**, pp.65.

Chachamovich, J.R., Chachamovich, E., Ezer, H., Fleck, M.P., Knauth, D., Passos, E.P. (2010). Investigating quality of life and health-related quality of life in infertility: a systematic review. *J Psychosomatic Obstetrics Gynecology*. **31**(2), pp.101–110.

Chang, H.J., Han, S.H., Lee, J.R., Jee, B.C., Lee, B.I., Suh, C.S., Kim, S.H. (2010). Impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve: serial changes of serum anti- Müllerian hormone levels. *Fertility and Sterility*. **94**(1), pp.343-349.

Chen, T., Chang, S., Tsai, C., Juang, K. (2004). Prevalence of depressive and anxiety disorders in an assisted reproductive technique clinic. *Human Reproduction*. **19**(10), pp.2313-2318.

Chila, A.G. (2011). Executive ed. Foundations of Osteopathic Medicine. 3rd ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins.

Chow, K., Cheung, M., Cheung, I. (2016). Psychosocial interventions for infertile couples: a critical review. *Journal of Clinical Nursing*. **25**(15-16), pp.2101-2113.

Clifton, J., Parent, J., Worrall, G., Seehuus, M., Evans, M., Forehand, R., Domar, A. (2016). An internet-based mind/body intervention to mitigate distress in women experiencing infertility: a randomized pilot trial. *Fertility and Sterility*. **106**(3), p.e62.

Collins, J., Burrows, E., Willan, A. (1995). The prognosis for live birth among untreated infertile couples. *Fertility and Sterility*. **64**(1), pp.22-28.

Crosignani, P., Collins, J., Cooke, I., Diczfalusy, E., Rubin, B. (1993). Unexplained infertility. *Human Reproduction*. **8**(6), pp.977-980.

Crosignani, P.G., Rubin, B., Acosta, A., Baird, D.T., Benagiano, G., Cohen, J., Collins, J., Cooke, I., Diczfalusy, E., Diedrich, K., Edwards, R.G., Farley, T., Filicori, M., Glasier, A., Hargreave, T., Jager, S., Mishell, D.R., Nieschlag, E., Ragni, G. (1996). Guidelines to the prevalence, diagnosis, treatment and management of infertility. *Human Reproduction*. **11**(8), pp.1775-1807.

Cui, W. (2010). Mother or nothing: the agony of infertility. *Bulletin World Health Organization*. **88**(12), pp.881–882.

Dancet, E., Nelen, W., Sermeus, W., De Leeuw, L., Kremer, J., D'Hooghe, T. (2010). The patients' perspective on fertility care: a systematic review. *Human Reproduction Update*. **16**(5), pp.467-487.

Donderwinkel, P., van der Vaart, H., Wolters, V., Simons, A., Kroon, G., Heineman, M. (2000). Treatment of patients with long-standing unexplained subfertility with in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. **73**(2), pp.334-337.

Drollette, C.M., Badawy, S.Z. (1992). Pathophysiology of pelvic adhesions. Modern trends in preventing infertility. *The Journal of Reproductive Medicine*. **37**(2), pp.107-122.

Ebner, T., Sommergruber, M., Moser, M., Shebl, O., Schreier-Lechner, E., Tews, G. (2006). Basal level of anti-Mullerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Human Reproduction*. **21**(8), pp.2022-2026.

Eimers, J., te Velde, E., Gerritse, R., Vogelzang, E., Looman, C., Habbema, J. (1994). The prediction of the chance to conceive in subfertile couples*. *Fertility and Sterility*. **61**(1), pp.44-52.

ESHRE Campus Course Report. (2001). Prevention of twin pregnancies after IVF/ICSI by single embryo transfer. *Human Reproduction*. **16**(4), pp.790-800.

ESHRE Capri Workshop Group. (2007). Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in 2006: evidence and evolution. *Human Reproduction Update*. **13**(6), pp. 515–526.

Esteves, S., Zini, A., Aziz, N., Alvarez, J., Sabanegh, E., Agarwal, A. (2012). Critical Appraisal of World Health Organization's New Reference Values for Human Semen Characteristics and Effect on Diagnosis and Treatment of Subfertile Men. *Urology*. **79**(1), pp.16-22.

Evers, J., de Haas, H., Land, J., Dumoulin, J., Dunselman, G. (1998). Treatment-independent pregnancy rate in patients with severe reproductive disorders. *Human Reproduction*. **13**(5), pp.1206-1209.

Evers, J. (2002). Female subfertility. *The Lancet*. **360**(9327). pp.151-159.

Exacoustos, C., Zupi, E., Carusotti, C., Lanzi, G., Marconi, D., Arduini, D. (2003). Hysterosalpingo-contrast sonography compared with hysterosalpingography and laparoscopic dye pertubation to evaluate tubal patency. *Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. **10**(3), pp.367-372.

Farren, J., Jalmbrant, M., Ameye, L., Joash, K., Mitchell-Jones, N., Tapp, S., Timmerman, D., Bourne, T. (2016). Post-traumatic stress, anxiety and depression following miscarriage or ectopic pregnancy: a prospective cohort study. *British Medical Journal Open*. **6**(11), p.e011864.

Field, D.A. and Miller, S. (1992). Cosmetic breast surgery. *Am Family Physician*. **45**(2), pp.711-719.

Forti, G., Krausz, C. (1998). Evaluation and Treatment of the Infertile Couple. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. **83**(12), pp.4177-4188.

Frederiksen, Y., Farver-Vestergaard, I., Skovgard, N., Ingerslev, H., Zachariae, R. (2015). Efficacy of psychosocial interventions for psychological and pregnancy outcomes in infertile women and men: a systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal Open*. **5**(1), pp.e006592-e006592.

Freizinger, M., Franko, D., Dacey, M., Okun, B., Domar, A. (2010). The prevalence of eating disorders in infertile women. *Fertility and Sterility*. **93**(1), pp.72-78.

Gameiro, S., Boivin, J., Peronace, L., Verhaak, C. (2012). Why do patients discontinue fertility treatment? A systematic review of reasons and predictors of discontinuation in fertility treatment. *Human Reproduction Update*. **18**(6), pp.652-669.

Gameiro, S., Boivin, J., Dancet, E., de Klerk, C., Emery, M., Lewis-Jones, C., Thorn, P., Van den Broeck, U., Venetis, C., Verhaak, C.,

Wischmann, T., Vermeulen, N. (2015). ESHRE guideline: routine psychosocial care in infertility and medically assisted reproduction—a guide for fertility staff: Figure 1. *Human Reproduction*. **30**(11), pp.2476-2485.

Gaspar, P.D. and Willis, F.B. (2009). Adhesive capsulitis and dynamic splinting: a controlled, cohort study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. **10**, pp.111.

Giudice, L. and Kao, L. (2004). Endometriosis. *The Lancet*. **364**(9447), pp.1789-1799.

Gougeon, A., Ecochard, R., Thalabard, J.C. (1994). Age-related changes of the population of human ovarian follicles: increase in the disappearance rate of non-growing, and early-growing follicles in aging women. *Biology Reproduction*. **50**(3), pp.653-563.

Gratus, C., Wilson, S., Greenfield, S.M., Damery, S.L., Warmington, S.A., Grieve, R., Steven, N.M., Routledge, P. (2009). The use of herbal medicines by people with cancer: a qualitative study. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. **9**, pp.14.

Greeman, P.E. (2003). Principles of Manual Medicine, 3rd edition. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins.

Greil, A., Slauson-Blevins, K., McQuillan, J. (2010). The experience of infertility: a review of recent literature. *Sociology of Health and Illness*. **32**(1), pp.140-162.

Greil, A.L., Slauson-Blevins, K., McQuillan, J. (2010). The experience of infertility: a review of recent literature. *Sociology Health Illness*. **32**(1), pp.140-162.

Guzick, D., Grefenstette, I., Baffone, K., Berga, S., Krasnow, J., Stovall, D., Naus, G. (1994). Infertility: Infertility evaluation in fertile women: a model for assessing the efficacy of infertility testing. *Human Reproduction*. **9**(12), pp.2306-2310.

Guzick, D.S., Sullivan, M.W., Adamson, G.D., Cedars, M., Falk, R., Peterson, E., Steinkampf, M. (1998). Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertility and Sterility*. **70**(2), pp.207-213.

Holley, S., Pasch, L., Bleil, M., Gregorich, S., Katz, P., Adler, N. (2015). Prevalence and predictors of major depressive disorder for fertility treatment patients and their partners. *Fertility and Sterility*. **103**(5), pp.1332-1339.

Hughes, E., Brown, J., Collins, J., Vanderkerchove, P. (2010). Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. **20**(1), pp.CD000057.

Hunault, C., Habbema, J., Eijkemans, M., Collins, J., Evers, J., te Velde, E. (2004). Two new prediction rules for spontaneous pregnancy leading to live birth among subfertile couples, based on the synthesis of three previous models. *Human Reproduction*. **19**(9), pp.2019-2026.

Inhorn, M., Patrizio, P. (2015). Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Human Reproduction Update*. **21**(4), pp.411-426.

Isaksson, R. and Tiitinen, A. (1998). Obstetric outcome in patients with unexplained infertility, Comparison of treatment-related and spontaneous pregnancies. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. **77**(4), pp.849-853.

Ismail, W., Menezes, M., Martin, C., Thong, K. (2004). A Comparison of Psychological Functioning in Couples Undergoing Frozen–Thawed Embryo Replacement in Various Stages of Treatment Using the Mean Affect Adjective Check List (MAACL). *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. **21**(9), pp.323-327.

Johnson, S.M. and Kurtz, M.E. (2003). Osteopathic manipulative treatment techniques preferred by contemporary osteopathic physicians. *Journal of the American Osteopathic Association*. **103**(5), pp. 219-224.

Kahyaoglu Sut, H. and Balkanli Kaplan, P. (2014). Quality of life in women with infertility via the FertiQoL and the Hospital Anxiety and Depression Scales. *Nursing and Health Sciences*. **17**(1), pp.84-89.

Karatas, J., Strong, K., Barlow-Stewart, K., McMahon, C., Meiser, B., Roberts, C. (2010). Psychological impact of preimplantation genetic diagnosis: a review of the literature. *Reproductive BioMedicine Online*. **20**(1), pp.83-91.

Karkanaki, A., Vosnakis, C., Panidis, D. (2011). The clinical significance of anti-Müllerian hormone evaluation in gynecological endocrinology. *Hormones*. **10**(2), pp.95-103.

Kaye, A.D., Kaye, A.J., Swinford, J., Baluch, A., Bawcom, B.A., Lambert, T.J., Hoover, J.M. (2008). The effect of deep-tissue massage

therapy on blood pressure and heart rate. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. **14**(2), pp.125-128.

Keye, W., Chang, R., Rebar, R. and Soules, M. (1995). *Infertility: Evaluation and Treatment*. Philadelphia: Saunders, pp.8-18.

Kirby, C.A., Flaherty, S.P., Godfrey, B.M., Warnes, G.M., Matthews, C.D. (1991). A prospective trial of intrauterine insemination of motile spermatozoa versus timed intercourse. *Fertility and Sterility*. **56**(1), pp.102-107.

Klonoff-Cohen, H., Chu, E., Natarajan, L., Sieber, W. (2001). A prospective study of stress among women undergoing in vitro fertilization or gamete intrafallopian transfer. *Fertility and Sterility*. **76**(4), pp.675-687.

Kramp, M.E. (2012). Combined manual therapy techniques for the treatment of women with infertility: a case series. *The Journal of the American Osteopathic Association*. **112**(10), pp.680-684.

Lakatos, E., Szigeti, J., Ujma, P., Sexty, R., Balog, P. (2017). Anxiety and depression among infertile women: a cross-sectional survey from Hungary. *BioMed Central Women's Health*, **17**(1), pp.48.

Lancastle, D. and Boivin, J. (2008). A feasibility study of a brief coping intervention (PRCI) for the waiting period before a pregnancy test during fertility treatment. *Human Reproduction*. **23**(10), pp.2299-2307.

Larsen, U. and Menken, J. (1989). Measuring Sterility From Incomplete Birth Histories. *Demography*. **26**(2), p.185.

Liu, K. and Case, A. (2011). Advanced reproductive age and fertility. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. **33**(11), pp.1165-1175.

Lynch, C., Sundaram, R., Buck Louis, G., Lum, K., Pyper, C. (2012). Are increased levels of self-reported psychosocial stress, anxiety, and depression associated with fecundity?. *Fertility and Sterility*. **98**(2), pp.453-458.

Malcolm, C.E. and Cumming, D.C. (2003). Does anovulation exist in eumenorrheic women?. *Obstetrics and Gynecology*. **102**(2), pp.317-318.

Malhotra, N1., Bahadur, A., Singh, N., Kalaivani, M., Mittal, S. (2013). Does obesity compromise ovarian reserve markers? A clinician's perspective. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. **287**(1), pp.161-166.

Maroufizadeh, S., Karimi, E., Vesali, S., Omani Samani, R. (2015). Anxiety and depression after failure of assisted reproductive treatment among patients experiencing infertility. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. **130**(3), pp.253-256.

Mascarenhas, M., Flaxman, S., Boerma, T., Vanderpoel, S., Stevens, G. (2012). National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *Public Library of Science Medicine*. **9**(12), p.e1001356.

Massey, A., Campbell, B., Raine-Fenning, N., Pincott-Allen, C., Perry, J., Vedhara, K. (2016). Relationship between hair and salivary cortisol and pregnancy in women undergoing IVF. *Psychoneuroendocrinology*. **74**, pp.397-405.

Menken, J., Trussell, J., Larsen, U. (1986). Age and infertility. *Science*. **233**, pp.1389-1394.

Ministero della Salute (2015). *PIANO NAZIONALE PER LA FERTILITÀ*. pp.82-109.

Mourad, S., Hermens, R., Liefers, J., Akkermans, R., Zielhuis, G., Adang, E., Grol, R., Nelen, W., Kremer, J. (2010). A multi-faceted strategy to improve the use of national fertility guidelines; a cluster-randomized controlled trial. *Human Reproduction*. **26**(4), pp.817-826.

Muttukrishna, S., Suharjono, H., McGarrigle, H., Sathanandan, M. (2004). Inhibin B and anti-Mullerian hormone: markers of ovarian response in IVF/ICSI patients?. *BJOG: BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. **111**(11), pp.1248-1253.

Muttukrishna, S., McGarrigle, H., Wakim, R., Khadum, I., Ranieri, D.M., Serhal, P. (2005). Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology?. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. **112**(10), pp.1384-1390.

Nachtigall, R. (2006). International disparities in access to infertility services. *Fertility and Sterility*. **85**(4), pp.871-875.

National Institute of Clinical Excellence. (2004). Clinical Guideline 11 Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems.

National Institutes of Health, National Center for Complementary and Alternative Medicine [NIH, NCCAM]. (2009c). *What is CAM?* Retrieved December 29, 2009, from <http://nccam.nih.gov/health/whatiscam/overview.htm>

National Institute of Health (NIH). (2016). Complementary, alternative, or integrative health: What's in a name? Retrieved from <https://nccih.nih.gov/health/integrative-health>.

Old.iss.it. (2019). [online] Available at: http://old.iss.it/binary/coet/cont/Regolamento_CE_ISS_2015_05_12.pdf [Accessed 25 Apr. 2019].

Olive, D. and Schwartz, L. (1993). Endometriosis. *New England Journal of Medicine*, **328**(24), pp.1759-1769.

Panagopoulou, E., Vedhara, K., Gaintarzi, C., Tarlatzis, B. (2006). Emotionally expressive coping reduces pregnancy rates in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. **86**(3), pp.672-677.

Pasch, L., Holley, S., Bleil, M., Shehab, D., Katz, P., Adler, N. (2016). Addressing the needs of fertility treatment patients and their partners: are they informed of and do they receive mental health services?. *Fertility and Sterility*. **106**(1), pp.209-215.e2.

Pellicer, A., Albert, C., Mercader, A., Bonilla-Musoles, F., Remohí, J., Simón, C. (1998). The follicular and endocrine environment in women with endometriosis: local and systemic cytokine production. *Fertility and Sterility*. **70**(3), pp.425-431.

Peterson, B., Pirritano, M., Christensen, U., Schmidt, L. (2008). The impact of partner coping in couples experiencing infertility. *Human Reproduction*. **23**(5), pp.1128-1137.

Polyzos, N., Tzioras, S., Mauri, D., Tsappi, M., Cortinovis, I., Tsali, L., Casazza, G. (2008). Treatment of Unexplained Infertility With Aromatase Inhibitors or Clomiphene Citrate. *Obstetrical and Gynecological Survey*. **63**(7), pp.472-479.

Qian, Y., Xia, X., Ochin, H., Huang, C., Gao, C., Gao, L., Cui, Y., Liu, J., Meng, Y. (2016). Therapeutic effect of acupuncture on the outcomes of in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. **295**(3), pp.543-558.

Quaas, A. and Dokras, A. (2008). Diagnosis and treatment of unexplained infertility. *Obstetrics and Gynecology*. **1**(2), pp.69-76.

Rayner, J., McLachlan, H., Forster, D., Cramer, R. (2009). Australian women's use of complementary and alternative medicines (CAM) to enhance fertility: Exploring the experiences of women and practitioners. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. **9**, pp.52.

Registro Nazionale Procreazione Medicalmente Assistita. (2006). *Infertilità maschile e femminile*. [online] Available at: <http://old.iss.it/rpma/index.php?lang=1&id=131&tipo=17> [Accessed 16 Mar. 2018].

Rice, D.A., Patterson, K., Wakefield, B.L., Reed, D.E., Breder, P.K, Wurn, F.B., King III, C.R., Wurn, J.L. (2015). Ten-year Retrospective Study on the Efficacy of a Manual Physical Therapy to Treat Female

Infertility. *Alternative Therapies In Health And Medicine*. **21**(3), pp.36-44.

Rowe, P.J., Comhaire, F.H., Hargreave, T.B., Mellows, H.J. (1993). WHO manual for the standard investigation and diagnosis of the infertile couple. Cambridge: Cambridge University Press.

Rutstein, S. and Shah, I. (2004). Infecundity, infertility, and childlessness in developing countries. DHS Comparative Reports No. 9, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2004.

Schaffir, J., McGee, A., Kennard, E. (2009). Use of nonmedical treatment by infertility patients. *JRM:The Journal of Reproductive Medicine*. **54** (7), pp.415-420.

Schilling, K., Toth, B., Rösner, S., Strowitzki, T., Wischmann, T. (2012). Prevalence of behaviour-related fertility disorders in a clinical sample: results of a pilot study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. **286**(5), pp.1307-1314.

Schmidt, L, Holstein, B.E., Boivin, J., Sangren, H., Tjornhoj-Thomsen, T., Blaabjerg. J., Hald, F., Andersen, A.N., Rasmussen, P.E. (2003). Patients' attitudes to medical and psychosocial aspects of care in fertility clinics: findings from the Copenhagen Multi-centre Psychosocial Infertility (COMPI) Research Programme. *Human Reproduction*. **18**(3), pp.628-637.

Schorge, J.O., Schaffer, J.I., Halvorson, L.M., Hoffman, B.L., Bradshaw, K.D., Cunningham, F.G. (2008). Evaluation of the infertile couple. In: *Williams Gynecology*. New York, NY: McGraw Hill. pp.426.

Sciomachen, P., Arienti, C., Bergna, A., Castagna, C., Consorti, G., Lotti, A., Lunghi, C., Tramontano, M., Longobardi, M. (2018). Core competencies in osteopathy: Italian register of osteopaths proposal. *International Journal of Osteopathic Medicine*. **27**, pp.1-5.

Sejbaek, C., Hageman, I., Pinborg, A., Hougaard, C., Schmidt, L. (2013). Incidence of depression and influence of depression on the number of treatment cycles and births in a national cohort of 42880 women treated with ART. *Human Reproduction*. **28**(4), pp.1100-1109.

Shani, C., Yelena, S., Reut, B., Adrian, S., Sami, H. (2016). Suicidal risk among infertile women undergoing in-vitro fertilization: Incidence and risk factors. *Psychiatry Research*. **240**, pp.53-59.

Silberstein, T., MacLaughlin, D.T., Shai, I., Trimarchi, J.R., Lambert-Messerlian, G., Seifer, D.B., Keefe, D.L., Blazar, A.S. (2006). Mullerian inhibiting substance levels at the time of HCG administration in IVF cycles predict both ovarian reserve and embryo morphology. *Human Reproduction*. **21**(1), pp.159-163.

Silverberg, K. (1996). Ovulation Induction in the Ovulatory Woman. *Seminars in Reproductive Medicine*. **14**(4), pp.339-343.

Smith, J.F., Eisenberg, M.L., Millstein, S.G., Nachtigall, R.D., Shindel, A.W., Wing, H., Cedars, M., Pasch, L., Katz, P.P. (2010). The use of complementary and alternative fertility treatment in couplet seeking fertility care: data from a prospective cohort in the United States. *Fertility and Sterility*. **93**(7), pp. 2169-2174.

Smith, S., Pfeifer, S.M., Collins, J.A. (2003). Diagnosis and Management of Female Infertility. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. **290**(13), p.1767.

Snick, H., Snick, T., Evers, J., Collins, J. (1997). The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. *Human Reproduction*. **12**(7), pp.1582-1588.

Steege, J.F. and Stout, A.L. (1991). Resolution of chronic pelvic pain after laparoscopic lysis of adhesions. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. **165**(2), pp.278-283.

Steures, P., van der Steeg, J., Hompes, P., Habbema, J., Eijkemans, M., Broekmans, F., Verhoeve, H., Bossuyt, P., van der Veen, F., Mol, B. (2006). Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus expectant management for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomised clinical trial. *The Lancet*. **368**(9531), pp.216-221.

Stone, K. (1993). Adhesions in gynecologic surgery. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. **5**(3), pp.322-327.

te Velde, E., Eijkemans, R., Habbema, H. (2000). Variation in couple fecundity and time to pregnancy, an essential concept in human reproduction. *The Lancet*. **355**(9219), pp.1928-1929.

Terzioglu, F., Turk, R., Yucel, C., Dilbaz, S., Cinar, O., Karahalil, B. (2016). The effect of anxiety and depression scores of couples who underwent assisted reproductive techniques on the pregnancy outcomes. *African Health Sciences*. **16**(2), p.441.

van Empel, I., Aarts, J., Cohlen, B., Huppelschoten, D., Laven, J., Nelen, W., Kremer, J. (2010). Measuring patient-centredness, the neglected outcome in fertility care: a random multicentre validation study. *Human Reproduction*. **25**(10), pp.2516-2526.

Van Rooij, I.A., Broekmans, F.J., te Velde, E.R., Fauser, B.C., Bancsi, L.F., de Jong, F.H., Themmen, A.P. (2002). Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Human Reproduction*. **17**(12), pp.3065-3071.

Van Voorhis, B. (2006). Outcomes From Assisted Reproductive Technology. *Obstetrics and Gynecology*. **107**(1), pp.183-200.

Vaughan, B., Morrison, T., Buttgieg, D., Macfarlane, C., Fryer, G. (2014). Approach to low back pain-osteopathy. *Australian Family Physician*. **43**, pp. 197-198.

Verhaak, C., Smeenk, J., Evers, A., Kremer, J., Kraaimaat, F., Braat, D. (2006). Women's emotional adjustment to IVF: a systematic review of 25 years of research. *Human Reproduction Update*. **13**(1), pp.27-36.

Verhulst, S.M., Cohlen, B.J., Hughes, E., Te Velde, E., Heineman, M.J. (2006). Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. **4**, pp.CD001838.

Volgsten, H., Skoog Svanberg, A., Ekselius, L., Lundkvist, O., Sundstrom Poromaa, I. (2008). Prevalence of psychiatric disorders in infertile women and men undergoing in vitro fertilization treatment. *Human Reproduction*. **23**(9), pp.2056-2063.

Wang, K., Li, J., Zhang, J., Zhang, L., Yu, J., Jiang, P. (2007). Psychological characteristics and marital quality of infertile women registered for in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection in China. *Fertility and Sterility*. **87**(4), pp.792-798.

Woodworth, S., Singh, M., Yussman, M., Sanfilippo, J., Cook, C., Lincoln, S. (1995). A prospective study on the association between red hair color and endometriosis in infertile patients. *Fertility and Sterility*. **64**(3), pp.651-652.

World Health Organization. (2000). Classificazione statistica internazionale delle malattie e dei problemi sanitari correlati. 10th ed. Ginevra, Switzerland: WHO Press.

World Health Organization. (2010). WHO Laboratory Manual for the Examination and processing of Human Semen. Geneva, Switzerland: WHO Press.

World Medical Association. (2013). Dichiarazione di Helsinki Principi etici per la ricerca biomedica che coinvolge gli esseri umani. *Evidence*. **5**(10), pp.e1000059.

Wu, W.Y. (2011). Alternative and complementary effect of Chinese medicine in treating malignant tumor. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*. **31**(1), pp.111-114.

Wurn, B.F., Wurn, L.J., Roscow, A.S. (2004). Increasing orgasm and decreasing dyspareunia by a manual physical therapy technique. *Medscape General Medicine*. **6**(4), pp.47.

Wurn, B.F., Wurn, L.J., King, C.R., Heuer, M.A., Roscow, A.S., Scharf, E.S. (2004). Treating female infertility and improving IVF pregnancy rates with a manual physical therapy technique. *Medscape General Medicine*. **6**(2), pp.51.

Wurn, B.F., Wurn, L.J., King, C.R., Heuer, M.A., Roscow, A.S., Hornberger, K., Scharf, E.S. (2008). Treating fallopian tube occlusion with a manual pelvic physical therapy. *Alternative therapies in health and medicine*. **14** (1), pp.18-23.

Xu, H., Ouyang, N., Li, R., Tuo, P., Mai, M., Wang, W. (2017). The effects of anxiety and depression on in vitro fertilisation outcomes of infertile Chinese women. *Psychology, Health & Medicine*. **22**(1), pp.37-43.

Ying, L., Wu, L., Loke, A. (2015). Gender differences in experiences with and adjustments to infertility: A literature review. *International Journal of Nursing Studies*. **52**(10), pp.1640-1652.

Zabrek, E.M. (1996). Can I get pregnant? The basic infertility workup. *Clinical Obstetrics Gynecology*. **39**, pp.223-230.

Zegers-Hochschild, F., Adamson, G., Dyer, S., Racowsky, C., de Mouzon, J., Sokol, R., Rienzi, L., Sunde, A., Schmidt, L., Cooke, I., Simpson, J., van der Poel, S. (2017). The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017†‡§. *Human Reproduction*. **32**(9), pp.1786-1801.

Zegers-Hochschild, F., Adamson, G., Dyer, S., Racowsky, C., de Mouzon, J., Sokol, R., Rienzi, L., Sunde, A., Schmidt, L., Cooke, I., Simpson, J., van der Poel, S. (2017). The International Glossary on

Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertility and Sterility*. **108**(3), pp.393-406.

APPENDICE

NOME E COGNOME	ID	NUMERO DI CELLULARE	EMAIL

Allegato 1. Tabella per assegnazione ID.

ID	ETA'	ETNIA	PESO	ALTEZZA	BMI	FUMO	CICLI PMA	INTERVENTI CHIRURGICI	TRAUMI	PROBLEMATICHE GINECOLOGICHE	GRAVIDANZE

Allegato 2. Tabella di estrazione dati.

ID	IMPIANTO AVVENUTO	ASSENZA DI IMPIANTO

Allegato 3. Tabella per estrazione dei risultati.

**FOGLIO INFORMATIVO E MODULO DI CONSENSO PER IL
SOGGETTO PARTECIPANTE AD UNA SPERIMENTAZIONE
CLINICA**

TITOLO DELLO STUDIO: L'efficacia del trattamento manipolativo osteopatico (OMT) nella problematica d'infertilità femminile trattata con la procreazione assistita.

CODICE DELLO STUDIO:

DATA DEL DOCUMENTO:

CENTRO:

N. DI ARRUOLAMENTO:

INIZIALI DEL PAZIENTE:

Gentile Signora,

Le viene chiesto di partecipare, ai fini di ricerca, ad uno studio condotto da Federica Trione dell'Istituto Superiore di Osteopatia.

Perché questa ricerca possa effettuarsi, abbiamo bisogno della collaborazione di pazienti che, come Lei, possiedono le caratteristiche necessarie allo studio che Le illustreremo.

La sua partecipazione avviene su base totalmente volontaria; La preghiamo quindi di leggere con attenzione questo documento e, se lo desidera, di discuterne con i suoi familiari e con il suo medico curante, prendendo tutto il tempo che Le necessita, ed invitandola a chiederci chiarimenti qualora le informazioni fornite non fossero comprensibili o avesse bisogno di ulteriori precisazioni.

Perché viene effettuato lo studio e che cosa intende dimostrare?

Questo studio si propone di aumentare la probabilità di impianto tramite l'OMT durante un ciclo di PMA. È prevista la partecipazione di circa 20 soggetti in Italia, di età compresa tra 25 e 35 anni e di sesso femminile.

È obbligatoria la mia partecipazione?

La decisione di partecipare o no allo studio è libera e dipende solo da Lei.

Se decide di partecipare, Le sarà fornito in allegato un modulo per il consenso informato che dovrà firmare.

Se acconsente di partecipare allo studio, i suoi diritti saranno tutelati secondo i principi etici stabiliti nella Dichiarazione di Helsinki e dai suoi emendamenti per tutta la durata dello studio.

Ci sono altri trattamenti disponibili per il trattamento di questa patologia?

Sì, per il trattamento dell'infertilità idiopatica sono disponibili alcune terapie, per cui Lei non è obbligata a partecipare a questo studio per ricevere le cure richieste per la Sua patologia. Il Suo medico curante potrà fornirLe informazioni dettagliate sulle altre terapie disponibili e, in base a tali informazioni, potrà quindi decidere se partecipare o meno allo studio.

Che cosa succede se decido di non partecipare o di ritirarmi dallo studio?

Se dopo aver acconsentito a partecipare Lei decidesse di ritirarsi dallo studio, potrà farlo liberamente avvertendo il medico sperimentatore, senza

bisogno di fornire alcuna giustificazione e senza che questo pregiudichi la qualità abituale delle prestazioni sanitarie che riceve in questo centro.

Allo stesso modo, sempre nel suo interesse, la sperimentazione potrà essere interrotta se l'Osteopata Tirocinante constaterà che il trattamento non è di giovamento a Lei o che si sono verificati effetti indesiderati. In questo caso Lei sarà immediatamente informato sugli eventuali trattamenti validi per la Sua malattia.

Nel caso Lei decidesse di ritirarsi dallo studio, nessun dato aggiuntivo verrà inserito nel database e, in accordo alla normativa vigente, Lei potrà richiedere la distruzione di tutti i campioni biologici conservati e precedentemente identificabili, per impedire ulteriori analisi.

Che cosa comporterà la mia partecipazione allo studio?

Nel caso Lei decida di partecipare allo studio, sono previsti dei trattamenti manuali secondo il disegno sperimentale di questo studio clinico controllato, non randomizzato senza il placebo.

La durata prevista dello studio è di circa un mese, in quanto saranno eseguite tre sedute ravvicinate a distanza di una settimana e una seguente al Pick Up, tutte con durata di quarantacinque minuti.

Solo nel caso di sperimentazioni che includono donne in età fertile:

Nel caso in cui sopravvenisse una gravidanza nel corso dello studio, è indispensabile avvertire subito l'Osteopata Tirocinante della sperimentazione che deciderà se interrompere la Sua partecipazione allo studio, nell'esclusivo interesse della Sua salute e di quella del nascituro.

A quali indagini sarò sottoposto durante lo studio?

Se accetta di partecipare a questo studio Lei starà partecipando a un percorso di PMA (procreazione medicalmente assistita) dunque il ginecologo avrà valutato la Sua idoneità al trattamento.

Lo studio prevede inizialmente la risposta a delle domande e la valutazione necessarie ad impostare il piano di trattamento, al termine dello studio è richiesto di recarsi dal ginecologo per valutare se l'impianto è avvenuto o no.

Nel caso in cui dovesse sorgere l'esigenza di effettuare nuove analisi sui campioni già prelevati e codificati le verrà richiesto un nuovo e specifico consenso, che lei sarà libero di sottoscrivere o meno.

Quali sono i rischi o i disagi dello studio ragionevolmente prevedibili?

La partecipazione allo studio comporta il minimo rischio di sviluppare eventi avversi, quali debolezza muscolare e un possibile aumento della sintomatologia dolorosa qualora le pazienti dovessero presentare algie muscolo scheletriche pre esistenti al trattamento osteopatico. Se questi effetti avversi si dovessero presentare, avranno comunque una breve durata (24/48h).

È prevista una copertura assicurativa per la partecipazione allo studio?

Nel caso in cui Lei dovesse subire dei danni a causa della partecipazione a questa sperimentazione, la Sua persona in osservanza alle norme vigenti, è coperta dalla seguente polizza assicurativa: Reale Mutua, con un massimale previsto di 1.000.000 euro. Tuttavia, firmando il modulo di consenso informato Lei non rinuncerà ad alcun diritto legale che Lei potrebbe far valere in caso di negligenza o per azioni condotte in maniera non corretta da

parte di chiunque sia coinvolto nello studio. Se Lei dovesse avere il sospetto che la Sua salute è stata danneggiata, dovrà darne immediata comunicazione al medico sperimentatore.

Quali sono i costi dovuti alla mia partecipazione allo studio?

Il trattamento Le verrà fornito gratuitamente.

Quali sono i possibili vantaggi nel partecipare allo studio?

Dalla Sua eventuale partecipazione alla sperimentazione è prevedibile il seguente beneficio, aumentare l'efficacia delle tecniche PMA.

Ci sono dei farmaci/trattamenti che non potrò assumere/ricevere durante la mia eventuale partecipazione allo studio?

No per quanto riguarda i farmaci. Inoltre, è di particolare importanza che Lei riferisca all'Osteopata Tirocinante qualsiasi tipo di farmaco ha assunto fin ora, includendo anche gli integratori dietetici, i farmaci da banco, i prodotti medicinali e/o i farmaci omeopatici e/o prodotti erboristici.

Si per quanto riguarda i trattamenti manuali, difatti Lei non si potrà sottoporre ad essi durante tutta la durata dello studio.

Che cosa succederà se nel corso della sperimentazione si acquisissero nuove informazioni sui farmaci/trattamenti oggetto dello studio?

In questo caso Le venissero fornite tempestivamente tutte le informazioni su qualsiasi notizia rilevante che potrebbe influenzare la Sua volontà di continuare nella partecipazione allo studio.

Le informazioni raccolte saranno riservate?

Se Lei deciderà di partecipare allo studio, tutti i dati raccolti (età, sesso, origine etnica ed altri dati che La riguardano) saranno archiviati elettronicamente in maniera rigorosamente anonima, ai sensi dell'art. 7 e dell'art. 13 del DLgs n. 196/03 in vigore dal 1° gennaio 2004 sulla tutela delle persone rispetto al trattamento dei dati personali.

Tutti i dati clinici potranno essere ispezionati dalle Autorità Regolatorie, dal personale addetto al monitoraggio e alla verifica delle procedure, senza però alcuna possibilità di risalire alla Sua identità.

I risultati dello studio saranno utilizzati per scopi di ricerca scientifica e potranno essere oggetto di pubblicazione, ma la Sua identità rimarrà sempre segreta. Lei avrà, inoltre, il diritto di richiedere la correzione di eventuali errori.

Potrò conoscere i risultati dello studio?

Se Lei lo desidera, al termine dello studio potranno esserLe comunicati i risultati della sperimentazione, ed in particolare quelli che La riguardano.

Chi devo contattare nel caso in cui avessi bisogno di ulteriori informazioni o di aiuto?

In ogni momento potrà chiedere maggiori informazioni riguardanti lo studio, rivolgendosi, presso questa struttura, allo sperimentatore, dottoressa Silvia Cosmai.

Il protocollo della sperimentazione illustrata è stato redatto in conformità alle Norme di Buona Pratica Clinica della Unione Europea ed alla revisione corrente della Dichiarazione di Helsinki.

MODULO DI CONSENSO INFORMATO SCRITTO

TITOLO DELLO STUDIO L'efficacia del trattamento manipolativo osteopatico (OMT) nella problematica d'infertilità femminile trattata con la procreazione assistita.

CODICE DELLO STUDIO:

DATA DEL DOCUMENTO:

CENTRO:

N. DI ARRUOLAMENTO:

INIZIALI DEL PAZIENTE:

COGNOME E NOME DELLO SPERIMENTATORE:

Io sottoscritto (nome e cognome)

Età _____ sesso M F

data di nascita ___/___/____.

Indirizzo:

Via/Piazza _____ n. _____

CAP _____ Città _____

tel. _____

Dichiaro di:

- partecipare volontariamente allo studio _____
avente lo scopo di

- aver ricevuto dal Tirocinante Osteopata su menzionato tutte le informazioni chiare ed esaurienti sulle finalità e le procedure dello studio clinico a cui mi è stato chiesto di prendere parte;
- di essere stato pienamente informato sul fatto che in Italia l'Osteopatia è stata individuata come professione sanitaria (Ddl Lorenzin, art. 7) ed è in atto il percorso per il definitivo riconoscimento.
- aver letto e compreso il foglio di informazioni che mi è stato consegnato con sufficiente anticipo e che conferma quanto mi è stato verbalmente detto;
- aver avuto l'opportunità di porre domande chiarificatrici e di aver avuto risposte soddisfacenti, come pure di aver avuto la possibilità di informarmi sui particolari dello studio con persona di mia fiducia;
- essere stata informata sui possibili benefici che potrei trarre e sui rischi o disagi ragionevolmente prevedibili, e di aver avuto il tempo sufficiente per decidere;
- essere consapevole:
 - che la partecipazione allo studio è volontaria e che posso ritirarmi dallo studio di mia spontanea volontà senza fornire giustificazioni, avendo ricevuto la certezza che sia il rifiuto a partecipare allo studio sia il mio

eventuale ritiro non influiranno nel ricevere la terapia più idonea al mio caso;

– che i miei dati clinici potranno essere esaminati o utilizzati per pubblicazioni scientifiche ma resteranno strettamente riservati nel rispetto della normativa vigente e successive modifiche e integrazioni;

– che il mio dossier clinico potrà essere esaminato, ma resterà strettamente confidenziale e che i dati saranno utilizzati nell’insieme dello studio per la redazione di un rapporto finale destinati alle Autorità Sanitarie o ad una pubblicazione, qualunque sia l’esito dello studio, sempre nel rispetto della confidenzialità della mia identità (art. 13 del DLgs n. 196/03 in vigore dal 1° gennaio 2004);

– che sarò messo al corrente di qualsiasi nuovo dato possa compromettere la sicurezza del farmaco o la metodica dei trattamenti;

– del mio diritto ad avere libero accesso alla documentazione relativa alla sperimentazione (assicurativa, clinico-scientifica, farmaco-terapeutica);

– che è stata stipulata una Polizza Assicurativa in favore dei soggetti che partecipano allo studio con la Società Assicuratrice, Reale mutua assicurazione, per un indennizzo massimale di 1.000.000 euro;

– di dover firmare due moduli identici del presente consenso informato: un originale verrà trattenuto dal medico (e conservato per almeno 15 anni) e il secondo mi verrà consegnato;

– che per ogni problema o per eventuali ulteriori informazioni dovrò rivolgermi

a: _____

Indirizzo: _____

Telefono: _____;

• che nel mio proprio interesse lo sperimentatore potrà decidere il mio ritiro dallo studio.

Pertanto acconsento liberamente alla partecipazione allo studio clinico.

La firma su questo modulo non verrà ad incidere sui miei diritti legali.

Letto e approvato [*NB deve essere scritto a mano*]

FIRMA DEL/DELLA PAZIENTE

NOME E COGNOME DELL'EVENTUALE TUTORE LEGALMENTE
RICONOSCIUTO

FIRMA DELL'EVENTUALE TUTORE LEGALMENTE
RICONOSCIUTO [in caso di soggetto incapace di consenso]

DATA _____

**PARTE RISERVATA ALL'OPERATORE CHE HA PRESENTATO
IL DOCUMENTO:**

Io sottoscritto/a _____ (*Cognome e
Nome in stampatello*).

dichiaro:

- a. di avere spiegato alla partecipante la natura e lo scopo della ricerca nonché le procedure che saranno adottate e il tipo di collaborazione che sarà richiesta;
- b. di non avere cercato di influenzare o di costringere in alcun modo le persone sopra indicate per indurle a manifestare il loro consenso alla partecipazione della Paziente alla ricerca;
- c. di rilasciare alla partecipante una copia firmata e datata del presente modulo insieme al foglio informativo.

Luogo e data: _____

Firma: _____

Allegato 4. Foglio informativo e modulo di consenso informato.

SINOSSI DEL PROTOCOLLO

Titolo dello studio clinico: Il trattamento manipolativo osteopatico durante il percorso di procreazione medicalmente assistita (PMA) in casi di infertilità idiopatica.

Tipologia dello studio: Studio non randomizzato controllato.

Background e razionale: L'infertilità è considerata dall'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) una patologia e per essa s'intende l'incapacità di concepire dopo 12 mesi di rapporti sessuali regolari e non protetti (Mosher and Pratt, 1990; Practice Committee ASRM, 2006).

Per fare diagnosi si eseguono delle valutazioni standard (Practice Committee ASRM, 2006) che comprendono l'analisi dello sperma, la valutazione dell'ovulazione, l'isterosalpingografia e se indicato la laparoscopia e la riserva ovarica. Quando i risultati di questi esami risultano negativi i medici attribuiscono la diagnosi di infertilità idiopatica (Practice Committee ASRM, 2006).

Il fenomeno dell'**infertilità** secondo le diverse **stime** disponibili riguarda circa il 15% delle coppie (Mosher and Pratt, 1990), mentre l'infertilità idiopatica comprende tra il 15% e il 30% (Practice Committee ASRM, 2006).

I principali trattamenti per l'infertilità idiopatica includono l'osservazione con cambiamenti nello stile di vita, clomifene citrato e inseminazione intrauterina (IUI), iperstimolazione ovarica controllata (COH) con IUI e fecondazione in vitro (IVF) (Guzick et al., 1998).

Il trattamento più costoso, ma anche di maggior successo, dell'infertilità idiopatica consiste nella riproduzione assistita inclusa la IVF, con o senza iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi. L'IVF è il trattamento di scelta per l'infertilità idiopatica quando le modalità di trattamento meno costose, ma anche meno efficaci, hanno fallito (Quaas and Dokras, 2008).

L'endometriosi, causando aderenze cicatriziali, è una delle cause d'infertilità che interessa il 40-50% delle donne infertili (Chapron et al., 2001).

L'infertilità primaria potrebbe essere mantenuta dalle adesioni pelviche (Keye et al., 1995; Drollete, 1992). Per adesioni pelviche si intendono depositi di tessuto fibroso che si

formano come risposta infiammatoria naturale al danno tissutale, conseguente ad una operazione chirurgica (Keye et al., 1995).

Le aderenze pelviche sono condizioni che possono essere correlate ai polipi uterini, all'ostruzione intestinale e al dolore addomino-pelvico cronico; tale interdipendenza è mostrata anche da diversi studi (Drollette, 1992; Stone, 1993; Steege, 1991).

Studi hanno dimostrato che una difficoltà nel concepimento può essere relazionata alla presenza di cicatrici, di restrizioni fasciali e di congestione linfatica (Diamond and Freeman, 2001; Sulaiman et al., 2001; Binnebösel et al., 2008; Bidet et al., 2011; March et al., 2010; Azziz et al., 2004; Boyle and Teede, 2012; Borley et al., 2008; Chikly, 2005). Le aderenze pelviche possono manifestarsi nel corpo anche come asimmetria pelvica, disfunzione sacrale, dolore, gonfiore, disfunzione degli organi pelvici e può anche interessare gli organi addominali con associata ridotta mobilità e motilità e con possibile funzionalità alterata (Barral, 1993; Strickler et al., 1995). La terapia manuale può agire sulle condizioni sopra citate (Bove et al., 2012; Bidet et al., 2011; March et al., 2010; Azziz et al., 2004; Boyle and Teede, 2012).

La possibilità dell'OMT di incrementare la capacità di concepire si relaziona al trattamento delle regioni sacrale, pelvica e coccigea (Wurn et al., 2004). L'OMT si propone di agire sulle restrizioni tissutali, sulla mobilità viscerale e sulle adesioni o le microadesioni degli organi dell'apparato riproduttivo e delle strutture adiacenti (Wurn et al., 2004). L'OMT permette inoltre un incremento della vascolarizzazione e un aumento dell'efficacia dell'attività del sistema linfatico (Chila, 2011).

Le tecniche utilizzate si focalizzano sull'apparato riproduttivo, sia a livello cellulare che anatomico, agendo sia sulla componente linfatica che vascolare (Borley et al., 2008). La mobilizzazione dei tessuti molli può creare una microfailure dei collegamenti di collagene che portano quindi ad un ripristino della mobilità e della funzionalità delle strutture stesse e di quelle adiacenti. Il rilascio delle restrizioni fasciali e legamentose diminuisce la pressione sui vasi sanguigni permettendo così una miglior vascolarizzazione e una miglior attività del sistema linfatico che risultano in questo modo più efficaci. (Chila, 2011; Wurn et al., 2004; Kaye et al., 2008).

Un sistema linfatico ottimale aiuta a rimuovere le scorie degli organi e a normalizzare la loro funzione (Chikly, 2005) e insieme alla vascolarizzazione ottimale (Barral, 1993) permettono un miglior trasporto degli ormoni con efficacia maggiore a livello tissutale (Chikly, 2005; Barral, 1993).

La capacità della terapia manuale di creare modifiche tissutali nelle aderenze è supportata dalla letteratura di base; test medici hanno infatti verificato la possibilità del tessuto connettivo di rimodellarsi in seguito ad una forza applicata ad un'area specifica tramite modificazioni di lunghezza e di mobilità del tessuto (Maitland, 1986; Threlkeld, 1992). Detto ciò si può desumere che gli effetti della terapia manuale portino a un'omeostasi del corpo, della pelvi e del sistema riproduttivo (Kramp, 2012; Wurn et al., 2004), ripristinando la mobilità e l'elasticità tissutale (Wurn et al., 2004).

È stata mostrata una correlazione tra l'OMT e l'infertilità, nel quale è emersa una maggiore efficacia nel trattamento in vitro se preceduto dal trattamento manuale (Rice et al., 2015; Wurn et al., 2004). Inoltre studi hanno evidenziato come l'OMT ha incrementato la possibilità di concepire in relazione a varie problematiche ginecologiche senza, in alcuni casi, ricorrere all'intervento chirurgico, necessario per alcune patologie (Rice et al., 2015; Kramp et al., 2012). Dalla letteratura emerge come nelle problematiche quali endometriosi e assente pervietà delle tube si può verificare un successo di gravidanza nelle donne sottoposte a OMT maggiore del 40% (Wurn et al., 2004; Wurn et al., 2008; Rice et al., 2015). Infine diversi studi hanno dimostrato che la terapia manuale potrebbe essere un trattamento coadiuvante per le pazienti infertili sottoposte a terapie ormonali, IUI e FIVET aumentandone il successo (ASRM, 2012; Smith et al., 2010; Rayner et al., 2009; Adams et al., 2009; Shaffir et al., 2009)

Scopo dello studio

Lo scopo di questo studio è valutare l'efficacia dell'OMT nelle donne con infertilità idiopatica sottoposte a procreazione medica assistita valutando la percentuale di impianto nelle donne sottoposte a OMT rispetto a quelle non trattate.

Popolazione

La popolazione di riferimento sono donne con diagnosi d'infertilità idiopatica recatesi nei Centri di procreazione assistita selezionati nello studio.

Criteri d'inclusione ed esclusione:

Saranno arruolate tutte le pazienti che presentino i seguenti **criteri d'inclusione:**

- Età compresa tra i 25 e i 39 anni;
- Diagnosi d'infertilità idiopatica;
- Adesione ad un protocollo di utilizzo di tecniche PMA durante il periodo di studio.

Non potranno invece partecipare allo studio tutte le pazienti che presentino i seguenti **criteri di esclusione:**

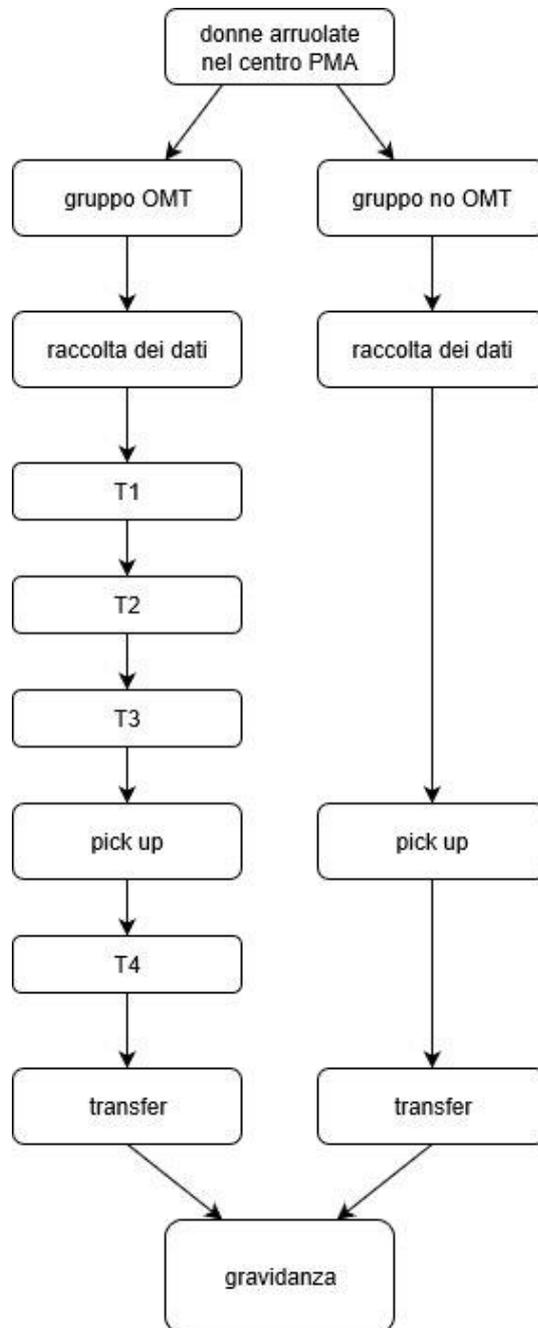
- Occlusione delle tube (diagnosticato tramite istero salpingo grafia);
- AMH valori inferiori a 1ng/mL;
- Diagnosi di infertilità maschile;
- Svolgimento di trattamenti manuali tra cui chiropratica e osteopatia nel periodo di durata dello studio;
- Diagnosi di endometriosi.

Intervento previsto dallo studio clinico

Lo studio sarà caratterizzato da un disegno parallelo con una randomizzazione controllata semplice dei pazienti in due gruppi. (tabella 1)

- **Gruppo studio:** comprenderà pazienti sottoposti a trattamento manipolativo osteopatico affiancato alla terapia farmacologica prevista dal percorso di procreazione medica assistita. Le pazienti saranno sottoposte a quattro trattamenti totali, tre antecedenti al PICK UP (a cadenza settimanale) e uno nel periodo di tempo compreso tra pick up e transfer. Sono inseriti tutti gli approcci osteopatici e le tecniche utilizzate saranno scelte rispettando la metodica black box.
- **Gruppo controllo:** nel quale le pazienti saranno unicamente sottoposte alla terapia farmacologica e avranno accettato di fornire i loro dati personali e i loro dati rispetto al ciclo di PMA che stanno eseguendo. In questo gruppo saranno unicamente raccolti i dati.

Outcome: consiste nella presenza della gravidanza che comporta l'avvenuto successo dell'impianto.



Vantaggi attesi dall'intervento in studio, per i pazienti futuri, in caso di esito positivo dello studio clinico.

L'opportunità di aumentare la possibilità di concepire tramite il trattamento osteopatico durante un percorso di procreazione medicalmente assistita.

Svantaggi attesi dall'intervento in studio, per i pazienti futuri, in caso di esito positivo dello studio clinico

Nessuno.

La partecipazione allo studio comporta il minimo rischio di sviluppare eventi avversi, quali debolezza muscolare e un possibile aumento della sintomatologia dolorosa qualora le pazienti dovessero presentare algie muscolo scheletriche pre esistenti al trattamento osteopatico. Se questi effetti avversi si dovessero presentare, avranno comunque una breve durata (24/48h).

RACCOLTA, TRATTAMENTO ED ANALISI DEI DATI

La raccolta dati avverrà in formato digitale.

Saranno raccolti dei dati riguardanti le pazienti che verteranno sull'età, etnia, peso, altezza, BMI, fumo, cicli di PMA eseguiti, interventi chirurgici eseguiti, traumi passati, problematiche ginecologiche riferite, gravidanze anche quelle non portate a termine.

Uno specifico software realizzato per costruire il database dello studio consente di raccogliere i dati correttamente provvedendo ad appositi controlli di coerenza interna (validità delle date, codifiche, etc.). I dati saranno analizzati attraverso l'utilizzo di analisi statistica univariata e multivariata utilizzando un programma di analisi statistica R (la versione utilizzata potrebbe essere soggetta a variazioni).

Ente promotore e coordinatore dello studio clinico:

ISO (Istituto Superiore di Osteopatia)

Sede: Via Breda 120, Milano (MI)

CMO (Centro Medicina Osteopatica)

Sede: Via Capelli 12, Milano (MI)

Referente: Silvia Cosmai e-mail: Silvia.cosmai@isoi.it

Referente: Martina Faggiani e-mail: Martina.faggiani@isoi.it

Studentessa: Federica Trione – email: Federicat8@hotmail.it Tel. 3343094940

Nessun finanziamento è previsto per lo studio.

Allegato 5. Sinossi del protocollo



PROGETTO DI RICERCA "IL TRATTAMENTO MANIPOLATIVO OSTEOPATICO DURANTE IL PERCORSO DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA (PMA) IN CASI DI INFERTILITA' IDIOPATICA "

Chi sono?

Sono Federica Trione, studente dell'ultimo anno dell'Istituto Superiore di Osteopatia ISO (www.iso.it), Istituto fondato nel 1993 sulla base dell'esperienza dei primi osteopati italiani professionisti che iniziarono nel 1983 con l'Istituto Italiano di Osteopatia (IIO) i primi corsi in Osteopatia.

A chi è rivolto il progetto?

Il progetto di ricerca si propone di verificare l'efficacia del trattamento osteopatico in donne, di età compresa tra i 25 e i 35 anni, con diagnosi di infertilità idiopatica durante il percorso di procreazione medicalmente assistita.

Dove e quando si svolgeranno i trattamenti osteopatici?

Le donne verranno trattate da un team di osteopati con esperienza e formazione specifica in ambito ostetrico e ginecologico.

I trattamenti si svolgeranno da settembre 2018 a marzo 2019 presso il Centro di Medicina Osteopatica di Milano in via G. Capelli, 12. (www.milanosteopatia.it).

Come partecipare?

Per partecipare al progetto di ricerca inviare una email a federicatrione23@gmail.com

L'OSTEOPATIA

L'Osteopatia è una terapia manuale, complementare alla medicina classica, che si basa sul contatto manuale per la valutazione, la diagnosi ed il trattamento di diverse patologie.

Il trattamento manipolativo osteopatico può essere di supporto nelle condizioni di infertilità idiopatica. Agendo su eventuali cicatrici, restrizioni fasciali e aderenze pelviche si ha lo scopo di migliorare la circolazione sanguigna e linfatica, favorendo l'omeostasi corporea, della zona pelvica e del sistema riproduttivo. Migliorando la mobilità e l'elasticità tissutale si potrebbe avere un aumento della possibilità di concepimento.

Allegato 6. Volantino della tesi.

**Certificato di consenso
per l'inserimento nell'Archivio di Tesi ISO
e per la visualizzazione**

Certifico che la tesi dal titolo:

I certify that the Dissertation entitled:

Trattamento manipolativo osteopatico (OMT) nella problematica d'infertilità femminile trattata con la procreazione assistita: uno studio di fattibilità



è il mio lavoro.

Is my own work.



Do il mio consenso per l'inserimento di questo elaborato in formato elettronico nell'Archivio di Tesi ISO, e per la sua visualizzazione per scopi didattici.

I hereby give my consent for this project/dissertation to be inserted in electronic format in ISO's Dissertation Archive, and to be displayed for didactic purposes.

Firma dello studente <i>Student's signature</i>	
Nome e cognome dello studente <i>Student's first name and surname</i>	Federica Trione
Student ID	21502947
Corso di studio <i>Degree Programme</i>	MSc Osteopathy
Data di consegna della tesi <i>Dissertation submission date</i>	10.06.2019