

**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



## **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 evidenziare la fattibilità di eventuali studi RCT valutati rispetto al tasso di reclutamento, di consenso, di completamento e secondariamente rispetto al tasso di impianto grazie al trattamento manipolativo osteopatico (OMT) nelle donne con infertilità idiopatica sottoposte a Procreazione Medica Assistita (PMA).

### **Materiali e metodi**

Questo studio di fattibilità ha lo scopo di indagare e stimare i parametri importanti, e necessari, ovvero i diversi tassi, per poter poi progettare uno studio randomizzato controllato (RCT). Di conseguenza è stato eseguito questo studio con un campione molto basso con le caratteristiche che dovrebbe esserci in un RCT futuro. Sono state reclutate sei pazienti, di cui tre sottoposte alla fecondazione in vitro e OMT e tre sottoposte alla sola fecondazione in vitro. Questo studio, è stato svolto al Centro di Medicina Osteopatica (CMO). Sono stati esaminati il tasso di reclutamento, quello di consenso e di drop out e solo in un secondo momento è stato valutato l'effettivo impianto attraverso il ginecologo.

### **Risultati**

Il tasso di reclutamento è risultato alto al contrario del tasso di consenso, difatti sono state reclutate trenta pazienti sottoposte ai criteri di inclusione ed esclusione, delle quali solo otto hanno accettato il consenso, tra queste solo tre hanno acconsentito al trattamento osteopatico. Le pazienti che hanno eseguito il trattamento hanno riportato una percentuale di

successo dell'impianto pari al 66% (2 pazienti su 3), simile alla percentuale delle donne fertili.

## **Conclusione**

Questo studio ha messo le basi per futuri RCT sull'infertilità come argomento di interesse in quanto ha analizzato le problematiche correlate al reclutamento, al tasso di consenso e alla percentuale di drop out dallo studio. Infatti, tale studio supporta la fattibilità di poter indagare in futuro quanto l'OMT possa aumentare la possibilità di esito positivo dell'impianto in associazione ai cicli di PMA, in donne con che presentano un'infertilità idiopatica. Sono necessarie modificazioni nella struttura reclutativa per svolgere tale studio in seguito.

## 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.....	4
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 Stili di vita .....	12
1.7.1.2 FIVET e ICSI.....	13
1.7.2 Terapie non convenzionali.....	13
1.8 Osteopatia .....	15
1.9 Razionale .....	15
1.10 Obiettivo.....	16
2 MATERIALI E METODI .....	17
2.1 Tipologia dello studio .....	17
2.2 Study setting .....	17
2.3 Popolazione.....	17
2.4 Osteopati .....	19
2.5 Gruppi e modalità di trattamento.....	19

2.6	Criteri di fattibilità: .....	20
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 in studio .....	25
3.3	Descrizione della popolazione in osservazione .....	
3.4	Risultati delle partecipanti .....	
4	DISCUSSIONE .....	27
4.1	Lesson learned .....	27
4.1.2	Limiti esterni allo studio.....	30
4.1.3	Punti di forza .....	30
4.2	Interpretazione dei risultati .....	31
4.3	Meccanismi di funzionamento.....	32
4.4	Accorgimenti per un protocollo futuro .....	34
5.	CONCLUSIONE .....	35
	BIBLIOGRAFIA.....	1
	APPENDICE .....	I

## **1. INTRODUZIONE**

### **1.1 Definizione**

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

In seguito, 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 i risultati della valutazione dell'infertilità risultano nella norma, escludendo quindi una patologia come causa dell'infertilità (ASRM, 2012). Differentemente avviene 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 ma non osservabile, che 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 non viene rilevata (Tarek et al., 2014); oppure può presentare endometriosi, che non è visibile o difficilmente diagnosticabile, in particolare se presenta lesioni atipiche (Giudice and Kao, 2004; Woodworth et al., 1995; Olive and Schwartz, 1993).

La diagnosi di endometriosi può essere difficile, in particolare con lesioni atipiche (Olive and Schwartz, 1993; Woodworth et al., 1995). È stato quindi suggerito che l'endometriosi può essere sottodiagnosticata e che l'infertilità inspiegabile può, in molti casi, rappresentare l'endometriosi non diagnosticata o non visibile.

## **1.2 Epidemiologia**

L'infertilità coinvolge più di 186 milioni di persone nel mondo, 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

meridionale, alcuni paesi dell'Africa subsahariana, del Medio Oriente e dell'Africa settentrionale, dell'Europa centrale e orientale e dell'Asia centrale possono raggiungere il 30% (Mascarenhas et al., 2012).

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

L'infertilità idiopatica viene approssimativamente diagnosticata nel 30% delle coppie dopo aver effettuato tutti gli esami compresi nell'iter diagnostico per la valutazione dell'infertilità, e aver avuto esiti negativi in questi (ASRM, 2012; Smith et al., 2003). 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, o deriva da un difetto nella fecondità che non può essere rilevato dalla 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 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 è presentata come una crisi di vita, associata a un tumulto emotivo (Rooney et al., 2018), interessa sia la parte sociale, che emotiva e fisica (Ying et al., 2015). È considerata una situazione traumatica per le coppie che vogliono avere un bambino e può determinare una condizione a cui si associano un disagio psicologico e depressivo ed una bassa autostima (Chachamovich et al., 2010; Cui, 2010); questo avviene per molte donne in quanto non riescono a raggiungere il loro ruolo sociale, l'essere madri (Greil et al., 2010). Nonostante tale problematica risulta interessare 1 coppia su 8 (CDC, 2010), le coppie interessate faticano a esprimere e condividere con i familiari la propria condizione aggravando così la condizione psicologica; si crea così una lotta silenziosa associata a senso di colpa e vergogna, in cui poi subentra a volte anche la depressione e l'isolamento, generando di conseguenza una qualità della vita non soddisfacente (Rooney et al., 2018).

Molti studi hanno valutato come l'aspetto psicologico interessasse le pazienti a cui era stata diagnosticata l'infertilità e che si accingevano ad intraprendere un percorso di procreazione medica assistita. Ne evince che sono stati trovati una percentuale alta di 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), alcune di queste, il 10% ha espresso di avere pensieri o tentativi di suicidio (Shani et al., 2016). Tali dati sono stati confrontati con persone fertili ed è stata maggiormente riscontrabile la differenza nelle due condizioni (Lakatos et al., 2017).

I pazienti che s'interfacciano alla procreazione medica assistita sono a rischio per l'insorgenza di disturbi psicologici (Rooney et al., 2018); questi potrebbero essere dovuti in parte ai sintomi associati ai farmaci assunti, come le gonadotropine e il clomifene che, causano ansia, depressione e

irritabilità (Rooney et al., 2018). Dall'altra parte la depressione e l'ansia è stata osservata nelle pazienti che presentavano uno o più fallimenti precedenti di fecondazione in vitro (Maroufizadeh et al., 2015); è inoltre stato riscontrato come le coppie che non hanno portato a termine la gravidanza a causa di un aborto o di una morte perinatale possono soffrire del disturbo da stress post traumatico (Farren et al., 2016).

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, ma il momento maggiormente stressante è riconosciuto nelle due settimane di attesa tra il trasferimento dell'embrione e il test di gravidanza (Rooney et al., 2018; Verhaak et al., 2007; Wang et al., 2007; Yong et al., 2000). Anche le procedure mediche causano stress in quanto risultano essere cadenzate (Klonoff-Cohen et al., 2001); difatti durante il trattamento FIVET, la donna necessita di un monitoraggio di routine e un elevato grado di cooperazione e partecipazione mantenuta per tutta la durata del ciclo (Blenner, 1992).

Inoltre, è utile sottolineare come sembra esserci una relazione tra la presenza di stress, ansia e depressione e la percentuale di riuscita della gravidanza, maggiore è la presenza di questi sintomi, minore è la riuscita del ciclo di PMA e la conseguente gravidanza (Klonoff-Cohen et al., 2001; An et al., 2013; Terzioglu et al., 2016; Xu et al., 2017; Lynch et al., 2012; Massey et al., 2016). Frederiksen e colleghi (2015) hanno eseguito una revisione e hanno osservato, come anche Chow e colleghi (2016), che la riduzione dell'ansia nelle donne sottoposte al trattamento di fecondazione assistita fosse associato a tassi più alti di gravidanza.

Infine può essere causa di divorzi e perdita di risorse economiche (Greil et al., 2010).

### **1.3.1 Gestione delle aspettative**

Il tasso di natalità attraverso il trattamento FIVET, dell'infertilità idiopatica, rientra nel 30% (ASRM, 2006). Anche se 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); considerando una percentuale tra 2% e 4% per ciclo mestruale (Polyzos et al., 2008). Difatti anche lo studio di te Velde (2004) ha evidenziato come dopo dodici mesi di tentativi falliti, il 50% delle coppie avrà un concepimento spontaneo nell'anno successivo, mentre un 12% avrà 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 reimpianto che riduca così, qualora l'impianto avvenga, la possibilità di un aborto spontaneo, aumentando la possibilità di portare a termine la gravidanza (Rooney et al., 2018).

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

### **1.3.2 Eventi avversi**

Le tecniche di PMA presentano degli effetti collaterali che possono essere prevedibili in maniera ragionevole, tra questi sono inclusi la possibilità di gravidanze multiple, gemellari o trigemellari, che rappresentano il 34,2% di tutte le nascite tramite la FIVET (Assisted Reproductive Technology Success rates, 2006). Altro evento avverso presente nelle tecniche di

procreazione assistita rientra l'iperstimolazione ovarica grave che ha un'incidenza del 2% a ciclo (Van Voorhis, 2006).

#### **1.4 L'impatto economico**

“L'out of pocket” è la cifra che una coppia spende cercando di avere un figlio, dal quale sono esclusi i costi dei farmaci per l'induzione dell'ovulazione in quanto sono forniti dal sistema sanitario nazionale (SSN) (Ministero della salute, 2015). 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 ammonta a 25578€, differentemente un ciclo di scongelamento è di 7362€ (Ministero della salute, 2015).

Il metodo maggiormente efficace ed invasivo ma anche più costoso è quello della fecondazione in vitro; inoltre è anche molto invasivo.

La fecondazione in vitro sembra essere il metodo più efficace nonostante sia molto invasivo, inoltre presenta un costo molto elevato (Ray et al., 2012); al costo del trattamento deve essere aggiunto, in quanto ha avuto successo, il costo del neonato che, nel 25% dei casi, sono due gemelli (ESHRE Campus Report, 2001).

#### **1.5 Fisiopatologia**

Il periodo più fertile per la donna è compreso tra i 20 e i 25 anni, resta sufficientemente elevato fino ai 35 anni, per poi subire un considerevole calo (Registro Nazionale Procreazione Medicalmente Assistita, 2006;

Menken et al, 1986); tale diminuzione è alla base della riduzione graduale del numero di follicoli ovarici (Gougeon et al., 1994).

L'invecchiamento degli ovociti, in termini di quantità e qualità, è un fattore d'infertilità poiché gli stessi possono sia ridurre il loro numero che arrivare a presentare anomalie genetiche cromosomiche e, se fecondati, possono dare vita ad embrioni malformati che subiscono aborti spontanei (Registro Nazionale Procreazione Medicalmente Assistita, 2006). Questi cambiamenti riflettono 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 minore fertilità. Questi fattori includono: 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 rispetto a donne normopeso (Liu and Case, 2011; Malhotra et al., 2013).

Studi hanno dimostrato che una difficoltà nel concepimento può essere relazionata alla presenza di cicatrici, di restrizioni fasciali e di congestione linfatica (Gaspar, 2009; Field, 1992).

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).

Le potenziali cause di infertilità idiopatica possono rientrare nei disturbi nell'equilibrio endocrinologico, immunologico e fisiologia genetica e riproduttiva (Pellicer et al., 1998).

### **1.6 Diagnosi e strumenti di valutazione**

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, 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 risulta entro i due anni, si diagnostica un'infertilità idiopatica o inspiegabile, dunque si tratta di una diagnosi per esclusione (ASRM, 2012; Donderwinkel et al., 2000; Forti and Krausz, 1998).

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 antimulleriano (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). Essa 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 della pervietà delle tube (ASRM, 2012). Qualora l'esame presentasse una mancata pervietà si potrebbe parlare di problematica tubarica, essa viene vista come ostruzione della tuba e/o aderenze della pelvi; le cause più frequenti rientrano nell'endometriosi, in un esito di operazione o 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).

L'analisi del seme ha lo scopo di indagare le caratteristiche dello sperma, "la concentrazione che 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).

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.

## **1.7 Terapia convenzionale e non convenzionale**

### **1.7.1 Terapie convenzionali**

I principali trattamenti per l'infertilità idiopatica includono l'osservazione con cambiamenti nello stile di vita, il clomifene citrato, l'inseminazione intrauterina (IUI), l'iperstimolazione ovarica controllata (COH) con IUI e FIVET (fecondazione in vitro) (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 (Hughes et al., 2010; Kirby et al., 1991), o con l'iniezione di gonadotropine, più efficace (Kirby et al., 1991; Ray et al., 2012). Una revisione Cochrane ha anche dimostrato come l'IUI associata all' induzione dell'ovulazione permette un aumento del tasso di natalità vivo (Verhulst et al., 2006). Studi più recenti hanno affermato che la IUI con o senza stimolazione ovarica sembra avere il medesimo effetto rispetto alla gestione della fecondazione durante l'attesa (Steures et al., 2006; Bhattacharya et al.,



2008); ma sembra avere un'ottima efficacia nell'infertilità idiopatica (Ray et al., 2012).

L'iperstimolazione ovarica controllata (COH) realizzata tramite l'utilizzo di gonadotropine e il 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 maggiore rispetto alle gonadotropine (Guzick et al., 1998).

La procreazione medicalmente assistita definita come fecondazione in vitro (FIVET) può essere associata o meno all'iniezione intracitoplasmatica (ICSI) (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 la donna ha un'età maggiore di 35 anni (Bhattacharya et al., 2008; Collins et al., 1995). 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).

### **1.7.1.1 Stili di vita**

Gli stili di vita e le abitudini quotidiane possono influire molto sul corpo, influiscono negativamente sulla salute generale, ma ancor più sulla salute riproduttiva (Klonoff-Cohen et al., 2001; Freizinger et al., 2010; Schilling et al., 2012). I fattori di rischio, messi in pratica tramite le abitudini, consistono in utilizzo di sigarette, alcol e un'errata dieta, o dei disturbi alimentari; tutti questi fattori di rischio secondo le linee guida della Società

europea di riproduzione umana ed embriologia riducono la fertilità (Gameiro et al., 2015).

### **1.7.1.2 FIVET e ICSI**

Nella FIVET si stimola l'ovaio a produrre più follicoli e dopo aver ottenuto più ovociti, si esegue il prelievo degli ovociti (PICK-UP) con 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 (ovociti e spermatozoi) e 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 trattamento di PMA (Gratus et al, 2009; Artus et al, 2007; Smith et al, 2010). Per la donna è necessario integrare un approccio olistico al trattamento di PMA, in quanto durante questo si riduce la qualità della vita (NIH, 2016; Kahyaoglu et al., 2015); gli approcci olistici hanno lo scopo di agire sia sulla componente della mente sia sul corpo (NIH, 2016).

Nel momento di attesa di 2 settimane è consigliabile affidarsi ai percorsi di corpo e mente, anche tramite internet o in dei programmi appositi, oppure all'intervento di coping, entrambi agiscono sullo stress riducendolo, migliorando così la percentuale di riuscita della gravidanza (Clifton et al., 2016; Lancaster et al., 2008).

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; Rice et al., 2015; Kramp, 2012). Quest'ultima è una forma di medicina manuale, compresa tra le CAM e 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**

La disfunzione somatica di competenza esclusiva dell'osteopatia viene individuata tramite una valutazione osteopatica. È l'espressione di: "un'alterazione dello stato di salute causato da eventi stressanti esterni o interni all'organismo, con traumi e/o patologie. Solitamente si manifestano principalmente sul sistema muscolo scheletrico con dolore o riduzione di mobilità" (ROI, 2018).

"L'osteopata attraverso tecniche manuali specifiche, stimola il ripristino della mobilità fisiologica a livello dei diversi sistemi (circolatorio, respiratorio, fasciale, nervoso, muscolo-scheletrico) che attraverso un'attività sinergica e coordinata, regolano il normale funzionamento dell'organismo", migliorando quindi le funzioni fisiologiche e il mantenimento dell'omeostasi (Cerritelli et al., 2013; ROI, 2018).

## **1.9 Razionale**

È stata mostrata una correlazione tra il trattamento manuale osteopatico 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). È stato individuato anche come nelle problematiche quali endometriosi e assente pervietà delle tube si ha un successo di gravidanza nelle donne sottoposte a OMT maggiore del 40% (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); permettendo 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 una microfailure dei collegamenti di collagene che portano ad un ripristino della mobilità e della funzionalità delle strutture stesse e di quelle aderenti. 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 (Chila, 2011; Wurn et al., 2004; Kaye et al., 2008).

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).

Lo studio di fattibilità è stato utilizzato poiché in passato sono stati eseguiti studi retrospettivi, prospettici e studi pilota, però questi non hanno portato a esiti positivi definiti, inoltre non sono stati eseguiti in Europa; quindi tale elaborato viene realizzato allo scopo di poter attuare in seguito uno studio randomizzato controllato (RCT) in Italia, ricordando che l'osteopatia non è ancora regolamentata in Italia come professione sanitaria.

### **1.10 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 PMA. I parametri di fattibilità considerati sono i tassi di reclutamento, i tassi di consenso, i tassi di

completamento e di 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**

Questo studio sarà 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 propostogli durante l'incontro, nel quale gli è consegnato un volantino informativo e mostrato il protocollo di ricerca; all'interno del quale è stato illustrato il progetto a cui potranno scegliere 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 compresi inferiori a 1 ng/mL;
- diagnosi di endometriosi;
- 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, a scarsa risposta della stimolazione ovarica e quindi anche a scarsi risultati con tecniche FIVET (Muttukrishna et al., 2005; Muttukrishna et al., 2004; Van Rooji et al., 2002; Silberstein et al., 2006; Ebner 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 dallo studio senza essere sottoposte ad altri che potrebbero interferire con l'efficacia dello studio ed alterarne i risultati.

Il range d'età 25-39 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 sono state trattate da osteopati professionisti che fanno parte del team che lavora nell'ambito ostetrico-ginecologico e pediatrico del 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 non hanno voluto essere trattate, ma che hanno dato il consenso al trattamento dei loro dati personali e dei loro dati rispetto al ciclo di PMA che stanno eseguendo; quindi in questo gruppo saranno raccolti solo i dati.

Il confronto dei risultati del gruppo OMT sarà 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.

La valutazione sarà prettamente incentrata alla 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 (ROI, 2018), per le connessioni anatomiche e neurologiche.

In letteratura sono presenti articoli sull'infertilità trattata con l'OMT; ma non indicano il numero di trattamenti eseguiti. È stato ipotizzato di inserire 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 avrà la durata di quarantacinque minuti e al primo incontro sarà preceduto da una prima parte di anamnesi.

## **2.6 Criteri di fattibilità:**

Dato lo scopo dello studio di fattibilità, gli obiettivi specifici sono stati considerati come quelli che permettono di riprodurre lo studio, quindi sono stati decisi 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 in quanto è stato lui che lo ha valutato sulle pazienti.

## 2.7 Schema dello studio

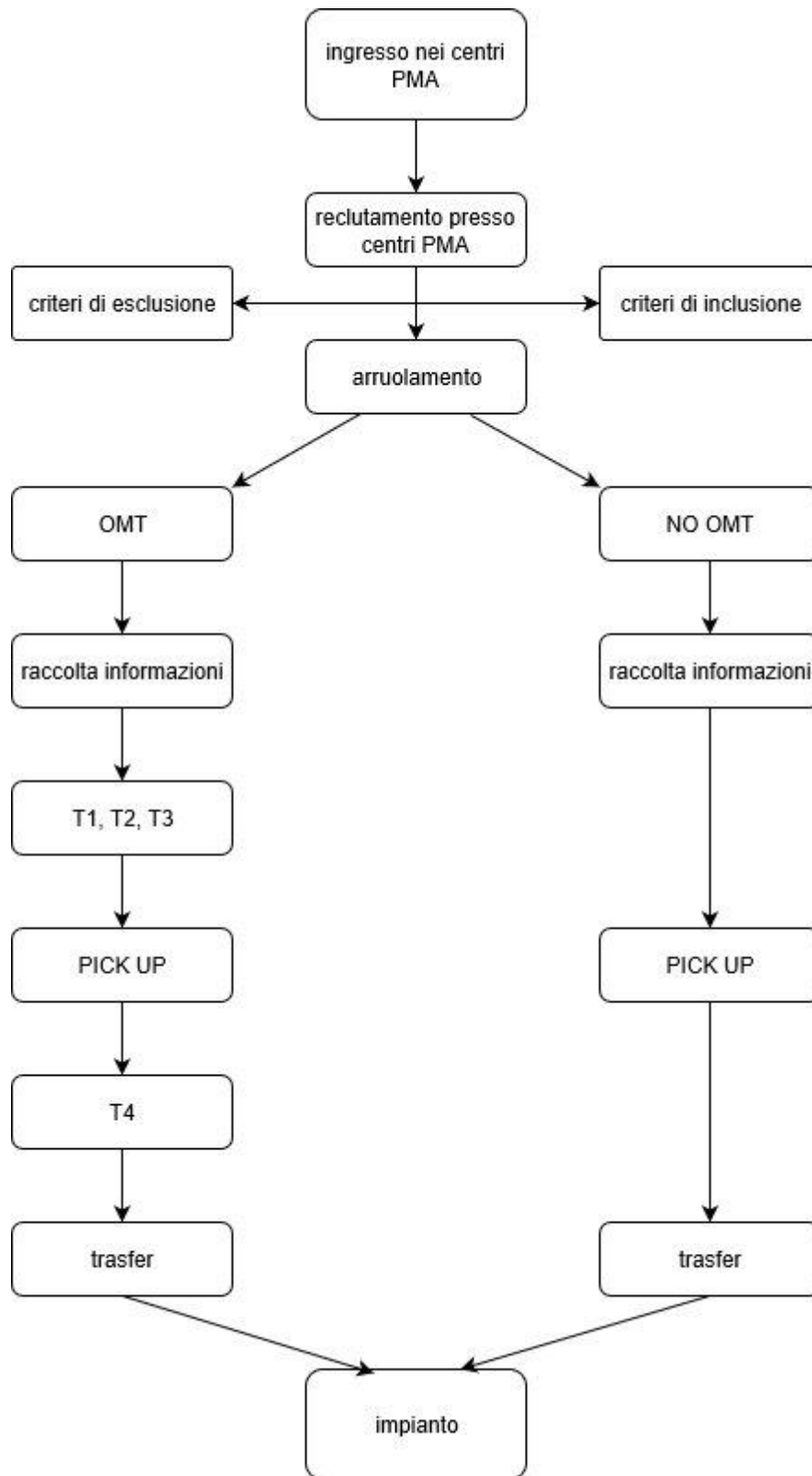


Figura 1. Disegno del progetto

## **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 in cieco solamente il tirocinante, il quale analizzerà i risultati. Al contrario, non sarà possibile avere il cieco dell'operatore rispetto alle pazienti e il cieco delle pazienti rispetto al trattamento.

## **2.10 Metodo di raccolta dati**

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

Gli esiti 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 nella tabella excel.

## **2.11 Trattamento dei dati**

I dati raccolti sono stati messi all'oscuro tramite codificazione del paziente con l'utilizzo di un ID identificativo presente in un file nascosto all'interno del computer, protetto da password alfanumerica accessibile solo dall'osteopata tirocinante. Inoltre, non sarà mai 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.

## **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 in osservazione saranno inseriti all'interno di una tabella.

In seguito è stata eseguita un' analisi attraverso il software PSPP per valutare la media e deviazione standard dei risultati 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.

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 sono state informate della sperimentazione della tesi, è il ginecologo stesso che le ha selezionate tra tutte le sue pazienti così che 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 postogli così da poter poi accedere al trattamento. Le altre pazienti selezionate che non hanno acconsentito al trattamento, di queste, quattro hanno accettato al trattamento dei loro dati personali.

Dunque le pazienti che hanno avuto accesso alla clinica si possono stimare intorno al centinaio, di seguito sono state reclutate trenta pazienti che rientrassero tra i criteri di inclusione. Di seguito però solo sei 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.

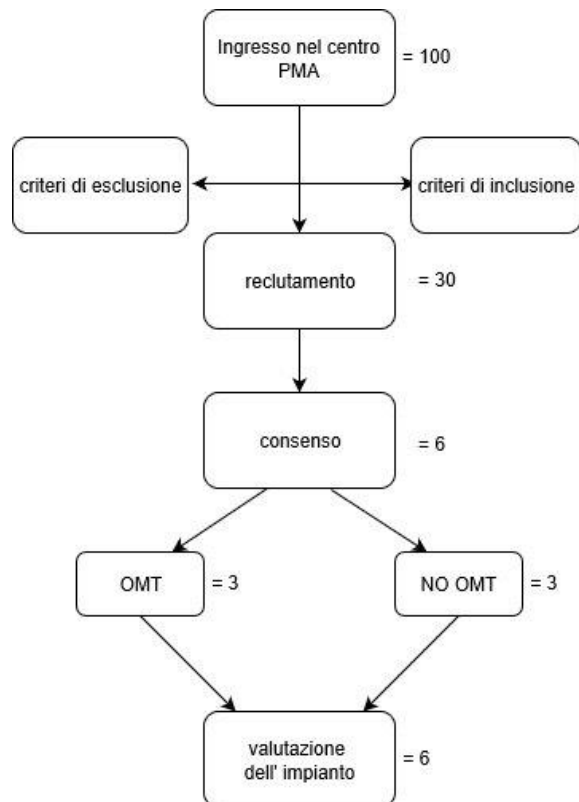


Figura 2. Flusso di partecipanti.

### 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.

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

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. Il risultato del percorso di PMA viene descritto nella tabella sottostante.

Dunque dai dati delle poche pazienti reclutate nel gruppo studio si può affermare che la percentuale di impianto è di 0,666%.

Visibile nella tabella sottostante i dati antropometrici esplicitandoli con le medie, inoltre sono inclusi i risultati delle pazienti (tabella 3).

Gruppo	Studio	Controllo
Età	34.66	35.4
BMI	21.33	21.2
Fumo	0.33 (1/3)	0.4 (2/5)
N° Cicli PMA	1.66	1.6
Operazioni chirurgiche	1	3
Traumi	0.33	0.6
Problemi ginecologici	0 (0/3)	0 (0/5)
Gravidanze pregresse	0.33 (1/3)	0.4 (2/5)
N° impianti	0.66 (2/3)	0.6 (3/5)

Figura 3. Dati antropometrici dei due gruppi, presentati come media.

### 3.3 Descrizione della popolazione in studio

La paziente uno 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 di otto settimane che poi è terminata in aborto. Il concepimento di tale gravidanza è avvenuto tramite fecondazione e dopo

questa ha provato ad eseguire la procedura ulteriori due volte, mai andate a buon fine.

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

La paziente tre 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. 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 trauma a livello sempre della pelvi.

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

## **4 DISCUSSIONE**

### **4.1 Lesson learned**

Lo studio di fattibilità eseguito presenta molti limiti su cui basarsi per poter eseguire costituire poi 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 limità del campione e difficoltà di avere un controllo; anche se hanno 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 così che, in seguito si possa poi creare 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 vengono considerati come il limite maggiore poiché tutte le donne reclutate hanno poi terminato il progetto, non c'è stato infatti successivamente nessun caso di drop out, quindi la difficoltà è stata solamente iniziale, cioè il reclutamento puro. Il problema iniziale del reclutamento potrebbe essere racchiuso nelle tempistiche in cui si è svolto, è avvenuto in un tempo limitato, incluso tra gennaio e marzo. Le tempistiche serrate quindi non hanno permesso di poter accedere a delle strutture pubbliche in quanto esse richiedono l'approvazione del comitato etico per svolgere il progetto e di conseguenza i tempi di approvazione sono prolungati (Old.iss., 2019); inoltre l'osteopatia in Italia non è ancora normata, dunque probabilmente sarebbero state richieste tempistiche più lunghe (Sciomachen et al., 2018).

Sono stati distribuiti dei volantini sui quali era spiegato in sintesi il progetto di studio e a chi si rivolgeva, tali volantini erano distribuiti dal ginecologo di riferimento direttamente alle donne che rientravano nei criteri di inclusione e che si recavano nel 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 del progetto.

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).

Le donne infertili è utile ricordarsi quando si pensa al reclutamento che sono donne che stanno 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 di svolgimento del progetto, una clinica pediatrica ostetrica e ginecologica, quindi non è risultato ottimale 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. Inoltre le donne che si avvicinano 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 di accettare il progetto.

Anche l'età delle pazienti a cui si è rivolto lo studio può essere considerato un limite a questo in quanto, la maggior parte delle donne che si accinge ad iniziare un percorso di trattamento di PMA solitamente presenta un'età maggiore di 40 anni (Liu and Case, 2011); anche questo elemento potrebbe aver ridotto il possibile flusso di partecipanti al progetto che includeva le partecipanti con 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 quindi come coppia, almeno nella maggior parte dei casi, quindi è molto utile includere nel progetto anche il/la compagno/a poiché ciò aiuta a gestire meglio la condizione (Dancet et al., 2010).

#### **4.1.2 Limiti esterni allo studio**

I limiti esterni allo studio sono quei limiti che non dipendono dallo studio 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 rientra nella possibilità di avere una collaborazione tra il ginecologo e la 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. Esso 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.

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

Inoltre dato che gli osteopati che hanno partecipato allo studio come operatrici sono specializzati nella cura della donna probabilmente sono state in grado di creare anche un buon rapporto empatico e supportarle nei vari passaggi del trattamento di PMA; questo probabilmente è stato utile ad evitare drop out sia nello studio, ma anche e soprattutto nel ciclo di PMA, dove invece sono molto presenti (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 risultati predisponenti alla ricerca continua in questo ambito, in quanto i risultati sono stati molto positivi (Wurn et al, 2004; Rice et al, 2015; Kramp, 2012). 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 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 come 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%. Tale percentuale, del 60% di probabilità di esito positivo è quello presente in coppie fertili (Schorge et al., 2008).

Per poter eseguire in seguito un RCT in tale ambito è stato quindi necessario predisporre uno studio di fattibilità precedente 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 lo studio 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**

L'efficacia dell'impianto probabilmente è relazionata ai dati 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 elevata per la qualità di fertilità ma ancora adeguato per un risultato positivo dell'esito, che secondo il Registro Nazionale Procreazione Medicalmente Assistita (2006) 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 invece come la paziente tre essendo fumatrice avrebbe potuto diminuire la sua probabilità di esito positivo nell' impianto (fumo).

Le due pazienti che hanno avuto esito di impianto positivo presentano entrambe almeno un'operazione chirurgica pregressa della componente del bacino, questo potrebbe già inizialmente essere un motivo per cui in seguito al trattamento osteopatico si è visto un esito positivo (). 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 (). La paziente che ha avuto esito negativo ha eseguito in precedenza tre cicli di PMA in 5 anni, con esito positivo solo al primo tentativo ma che comunque ha avuto durata esigua di 8 settimane. 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.

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

Il trattamento osteopatico ha inoltre agito anche sulle strutture muscolo scheletriche del corpo in generale e, nello specifico del piccolo bacino,

migliorando la fisiologia; inoltre sono state lavorate le possibili adesioni pelviche presenti nelle donne (Keye et al., 1995; Drollete, 1992). Lo scopo del trattamento osteopatico, essendo una disciplina olistica, è quello di riportare il corpo in omeostasi (Anna, 2018), migliorando anche la componente endocrinologica e immunologica in modo indiretto e agendo sempre indirettamente su una miglior fisiologia riproduttiva (Pellicer et al., 1998).

#### **4.4 Accorgimenti per un protocollo futuro**

In seguito ai limiti sovraesposti 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 reclutamento che dovrà essere eseguito dagli osteopati che poi tratteranno le pazienti così che le donne possano conoscerli e interfacciarsi con loro, questo permetterà di soddisfare qualsiasi delucidazione presentino (Dancet et al., 2010; Karatas et al., 2010; Schmidt et al., 2003; 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, questo inoltre permetterebbe alle pazienti di non perdere ulteriori giorni lavorativi. In un luogo 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 tesi una valutazione con follow up per valutare la gravidanza, se è stata o meno portata a termine; sarebbe interessante e forse anche doveroso inserire un questionario che valuti la componente psicologica così che poi sia resa

possibile l'opportunità di confrontare gli esiti dell'impianto (Klonoff-Cohen et al., 2001; An et al., 2013; Terzioglu et al., 2016; Xu et al., 2017; Lynch et al., 2012; Massey et al., 2016).

L'età delle pazienti dovrebbe rientrare 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 maggiore dei 40 anni (Liu and Case, 2011).

Si dovrebbe valutare se dover includere solo pazienti che svolgono cicli di FIVET o includere anche gli altri livelli di fecondazione assistita; questo elemento dovrebbe essere preso in considerazione a seguito del fatto che molte pazienti riferiscono la decisione di non intraprendere un percorso di FIVET nonostante sia vivamente consigliato dal ginecologo che le ha in cura (Brandes et al., 2009; Gameiro et al., 2012).

Sarebbe opportuno che si svolgessero studi che includano non solo la donna nel progetto ma la coppia in quanto tale, cioè creare la possibilità di includere anche il compagno all'interno del trattamento (Dancet et al., 2010).

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 come argomento di interesse. Questa



problematica riguarda molte coppie, quasi una su otto (CDC, 2010) ed ha un impatto sociale, economico e fisico (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; Rice et al, 2015; Kramp, 2012; Kaye et al, 2008; Qian et al., 2016).

Questo studio ha messo le basi in quanto ha analizzato 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. Sono necessarie modificazioni nella struttura reclutativa per svolgere tale studio in seguito.

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.

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(1).

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

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

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

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

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.

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 Psychosom Obstet Gynaecol*. **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. *Fertil Steril*. **94**(1), pp.343-9.

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

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

Drollette, C.M., Badawy, S.Z. (1992). Pathophysiology of pelvic adhesions. Modern trends in preventing infertility. *J Reprod Med.* **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. *Hum Reprod.* **21**(8), pp.2022–6.

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

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. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* **10**(3), pp.367-372.

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

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

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. *Biol Reprod.* **50**(3), pp.653-63.

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 ComplementAlternMed.* **9**, pp.14.

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

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

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.

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. *Fertil Steril*. **56**(1), pp.102-107.

Kramp, M.E. (2012). Combined manual therapy techniques for the treatment of women with infertility: a case series. *J Am Osteopath Assoc*. **112**(10), pp.680-684.

Liu, K. and Case, A. (2011). Advanced reproductive age and fertility. *J ObstetGynaecolCan*. **33**(11), pp.1165-75.

Malcolm, C.E. and Cumming, D.C. (2003). Does anovulation exist in eumenorrhic women?. *Obstet Gynecol*. **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. *ArchGynecolObstet.* **287**(1), pp.161-6.

Menken, J., Trussell, J., Larsen, U. (1986). Age and infertility. *Science.* **233**, pp.1389-94.

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

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.* **112**(10), pp.1384–90.

Muttukrishna, S., Suharjono, H., McGarrigle, H., Sathanandan, M. (2004). Inhibin B and anti-Mullerian hormone: markers of ovarian response in IVF/ICSI patients?. *BJOG.* **111**(11), pp.1248–53.

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>

Quaas, A. and Dokras, A. (2008). Diagnosis and treatment of unexplained infertility. *Obstet Gynecol.* **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 Complement Altern Med.* **9**, pp.52.

Registro degli osteopati d'Italia. (2018). *L'osteopatia*. [online] Available at: <http://www.registro-osteopati-italia.com/l-osteopatia/> [Accessed 16 Mar. 2018].

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. *Altern Ther Health Med.* **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.

Schaffir, J., McGee, A., Kennard, E. (2009). Use of nonmedical treatment by infertility patients. *J Reprod Med.* **54** (7), pp.415–420.



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.

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. *Hum Reprod.* **21**(1), pp.159–63.

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.

Steege, J.F. and Stout, A.L. (1991). Resolution of chronic pelvic pain after laparoscopic lysis of adhesions. *Am J Gynecol.* **165**, pp.278-283.

Stone, K. (1993) Adhesions in gynecologic surgery. *Curr Opin Obstet Gynecol.* **5**(3), pp.322-327.

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. *Hum Reprod.* **17**(12), pp.3065–71.

Verhulst, S.M., Cohlen, B.J., Hughes, E., Te Velde, E., Heineman, M.J. (2006). Intrauterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* **18**(4),CD001838.

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. *MedGenMed.* **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. *MedGenMed.* **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 fallo pian tube occlusion with a manual pelvic physical therapy. *AlternTherHealthMed.* **14** (1), pp.18-23.

American Society for Reproductive Medicine (ASRM). (2006). Effectiveness and treatment for unexplained infertility. *Fertility and Sterility*. 86(4), pp.S111-S114.

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.

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

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. *BMJ*. 337, pp.a716.

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

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

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.

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.

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.

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.

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

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.

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. *BMJ Open*. 6(11), p.e011864.

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. *BMJ Open*. 5(1), pp.e006592-e006592.

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

Greil, A., Slauson-Blevins, K., McQuillan, J. (2010). The experience of infertility: a review of recent literature. *Sociology of 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.

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(8), 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.

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 & Health Sciences*. 17(1), pp.84-89.

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.

Lakatos, E., Szigeti, J., Ujma, P., Sexty, R., Balog, P. (2017). Anxiety and depression among infertile women: a cross-sectional survey from Hungary. *BMC 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.

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.

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. *PLoS 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.

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

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

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.

Polyzos, N., Tzioras, S., Mauri, D., Tsappi, M., Cortinovic, I., Tsali, L., Casazza, G. (2008). Treatment of Unexplained Infertility With Aromatase Inhibitors or Clomiphene Citrate. *Obstetrical & 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.

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

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 42 880 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.

Silverberg, K. (1996). Ovulation Induction in the Ovulatory Woman. *Seminars in Reproductive Medicine*. 14(04), pp.339-343.

Smith, S., Pfeifer, S.M., Collins, J.A. (2003). Diagnosis and Management of Female Infertility. *JAMA*. 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.

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.

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

Verhaak, C., Smeenk, J., Evers, A., Kremer, J., Kraaijmaat, 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.

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

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. *Clin Obstet Gynecol*. 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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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 Obstet Gynecol Scand.* 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. *Hum Reprod.* 24(12):, pp.3127–3135.

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

Old.iss.it. (2019). [online] Available at: [http://old.iss.it/binary/coet/cont/Regolamento\\_CE\\_ISS\\_2015\\_05\\_12.pdf](http://old.iss.it/binary/coet/cont/Regolamento_CE_ISS_2015_05_12.pdf) [Accessed 25 Apr. 2019].

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.

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.

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

Schilling, K., Toth, B., Rösner, S., Strowitzki, T. and 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.

Woodworth, S., Singh, M., Yussman, M., Sanfilippo, J., Cook, C. and 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.

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

## APPENDICE

NOME E COGNOME	ID	NUMERO DI CELLULARE	EMAIL

*Tabella 1. Assegnazione ID.*

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

*Tabella 2. Estrazione dati.*

ID	IMPIANTO AVVENUTO	ASSENZA DI IMPIANTO


*Tabella 3. 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: \_\_\_\_\_