

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

**Multifactorialitatea și impactul său asupra
infertilității feminine
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. PLEȘ LIANA

Student-doctorand:

POMANĂ (CĂS. POPESCU)

CRISTINA DIANA

2025

Cuprins

Introducere	3
I. PARTEA GENERALĂ.....	5
1. Infertilitatea per se	5
1.1. Scurt istoric	5
1.2. Fertilitatea și reproducerea	5
1.3. Evaluarea cuplurilor infertile	6
1.4. Infertilitatea primară	7
1.5. Infertilitatea secundară	7
1.6. Infertilitatea de cauză nedeterminată	7
2. Cauzele infertilității. Soluții.	8
2.1. Etiologia infertilității feminine și investigațiile necesare	8
2.2. Infertilitatea masculină	8
2.3. Tehnici de reproducere umană asistată	9
II. CONTRIBUȚII PERSONALE.....	10
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	10
4. Metodologia generală a cercetării	11
5. STUDIUL I: „Infertilitatea – o cauză particulară sau entitate multifactorială?”	12
5.1. Introducere	12
5.2. Material și metode.....	12
5.3. Rezultate	13
5.4. Discuții	15
5.5. Concluzii parțiale	16
6. Studiul II: „Locul histeroscopiei în diagnosticul infertilității pentru femeile tinere”	17
6.1. Introducere	17
6.2. Material și metode.....	17
6.3. Rezultate.....	18
6.4. Discuții.....	19
6.5. Concluzii parțiale	20
7. STUDIUL III - „Impactul psihoemoțional și stresul financiar al diagnosticului de infertilitate. Cât de puternic este impactul asupra pacientelor?”	21
7.1. Introducere	21
7.2. Material și metode.....	21
7.3. Rezultate	22
7.4. Discuții	24
7.5. Concluzii parțiale	24
8. Concluzii finale și contribuții personale	25
Bibliografie	29

Introducere

Infertilitatea este definită prin imposibilitatea obținerii unei sarcini după 6 respectiv 12 luni de contact sexual neprotejat. Perioada este definită în funcție de vârsta partenerilor, astfel încât în cazul cuplurilor care nu au împlinit vârsta de 35 ani este recomandat să înceapă investigațiile după 12 luni de contact sexual neprotejat fără obținerea unei sarcini, spre deosebire de cuplurile cu vârste de peste 35 ani în cazul cărora perioada este limitată la 6 luni.¹

S-a constatat că la nivel mondial între 8 și 12% dintre cuplurile de vârstă fertilă sunt afectate de diagnosticul de infertilitate, în 85% din cazuri cauza infertilității este cunoscută; 15% dintre cupluri se confruntă cu „infertilitate de cauză necunoscută”². Studiile arată că 1 din 8 femei cu vârste între 18 și 48 de ani apelează la serviciile de sănătate destinate cuplurilor infertile, însă succesul obținerii sarcinii depinde de mai mulți factori, cei mai importanți fiind vârsta, tipul de infertilitate, cauza infertilității, diagnosticele asociate, precum și medicația administrată zilnic atunci când este cazul.³ Identificarea cauzelor infertilității în rândul femeilor care se adresează medicilor trebuie să fie realizată sistematic și rapid, astfel încât să fie definiți toți factorii implicați.⁴

În ultimii ani s-a constatat creșterea numerică a femeilor care își doresc obținerea unei sarcini după vârsta de 30 de ani, astfel că întârzierea vârstei de procreare dar și stilul de viață, mediul, stresul generat de locul de muncă sunt interconectate și afectează în mod negativ șansele de a obține o sarcină.⁵ Creșterea vârstei medii de naștere a primului copil are impact semnificativ asupra calității și cantității ovocitelor, iar bolile sistemice care apar odată cu înaintarea în vârstă au de asemenea un impact negativ asupra fertilității atât în cazul femeilor cât și în cazul bărbaților.⁶ Diagnosticului de infertilitate în sine i se asociază stres emoțional suplimentar, sentimente de izolare, tristețe, chiar depresie; toate acestea sunt resimțite mult mai intens de femei decât de bărbați.⁷

Principalele cauze ale infertilității feminine includ înaintarea în vârstă, disfuncția ovariană, patologia tubară asociată sau nu cu infecțiile genitale înalte, patologia uterină, patologia cervicală, endometrioza, ovarele polichistice, dar și creșterea ponderală sau factorii emoționali.⁸ Ovulația poate fi documentată prin dozarea progesteronului seric în ziua 21 a ciclului menstrual sau prin kituri destinate utilizării la domiciliu.⁹ Un test

sangvin relevant în testarea rezervei ovariene este hormonul Anti Mullerian (AMH). Ecografia pelvină și histerosalpingografia evaluează facil uterul și trompele uterine, acestea putând fi completate de histeroscopie, laparoscopie, laparotomie, rezonanță magnetică nucleară, cromopertubație.¹⁰ Insuficiența ovariană prematură reprezintă pierderea funcției ovariene înainte de vârsta de 35 de ani; aceasta poate fi spontană sau iatrogenă și reprezintă o cauză importantă a infertilității feminine.¹¹

Infertilitatea este clasificată în infertilitate primară sau secundară. În cazul femeilor cu infertilitate primară, acestea nu au obținut niciodată o sarcină, spre deosebire de cele diagnosticate cu infertilitate secundară care au avut o sarcină în trecut dar nu pot concepe din nou.¹²

Alegerea temei de cercetare a fost motivată de preocuparea pentru identificarea și înțelegerea complexității diagnosticului de infertilitate, având în vedere consecințele sale semnificative asupra calității vieții. Importanța acestei teme rezidă în necesitatea de a dezvolta strategii de diagnostic precoce și tratament personalizat pentru cuplurile afectate de infertilitate.

Noutatea și actualitatea temei sunt evidente în contextul evoluției rapide a tehnicilor și tehnologiilor medicale care deschid noi perspective de abordare a infertilității.

Această cercetare își propune să aducă contribuții semnificative în literatura de specialitate prin explorarea unor aspecte interdisciplinare care să sprijine o abordare comprehensivă a infertilității.

Plecând de la ipoteza că infertilitatea este rezultatul interacțiunii mai multor factori, obiectivele științifice ale acestei lucrări vizează identificarea principalelor mecanisme implicate, evaluarea metodelor de diagnostic și tratament precum și dezvoltarea unor recomandări de îmbunătățire a fertilității.

Metoda de cercetare propusă constă într-o analiză exhaustivă a literaturii de specialitate, studiul a trei loturi de paciente și analize statistice, având ca scop obținerea unei imagini cât mai complete și veridice asupra diagnosticului de infertilitate. Conținutul lucrării va acoperi aspecte legate de fiziopatologia infertilității, factori de risc și de protecție, metode de diagnostic și tratament disponibile, precum și implicațiile psihoemoționale ale pacientelor în cauză.

Limitările cercetării includ accesul restrâns la unele date sau resurse, însă posibilitatea de extindere a lotului de paciente este nelimitat, de asemenea posibilitatea de colaborări interdisciplinare sau abordarea unor direcții noi de cercetare.

I. PARTEA GENERALĂ

1. Infertilitatea per se

1.1. Scurt istoric

Omul este definit de evoluție prin selecție naturală, în mod egal cu toate speciile; etapa definitorie pentru această selecție este reproducerea.¹³

Robert Edwards (1925 - 2013) a fost inovatorul fertilizării in vitro și împreună cu partenerul său, ginecologul Patrick Steptoe, au reușit conceperea primului „copil în eprubetă” așa cum a fost numit la acea vreme, în anul 1978. Documentele relatează luptele pe care aceștia le-au dus cu sistemul medical de la vremea respectivă, cu marii biologi și medici, cu susținătorii teoriei antiavortului.^{14 15}

Odată cu anul 1978 în care s-a realizat prima fertilizare in vitro, această tehnologie a cunoscut o dezvoltare marcată și a devenit mult mai accesibilă de-a lungul timpului, cu progrese semnificative; la momentul respectiv succesul procedurii a fost realizat pe un ciclu menstrual nestimulat, prin prelevare laparoscopică a unui singur ovocit care ulterior a fost fertilizat in vitro și transferat în uterul pacientei ca embrion.¹⁶

Infertilitatea a fost definită ca problemă de sănătate care afectează 48 milioane de cupluri și aproximativ 186 milioane de persoane la nivel mondial. Evoluția omenirii a fost intens asociată cu creșterea numerică a cuplurilor cu diagnosticul de infertilitate, iar factorul endocrin a fost frecvent asociat în cauzele infertilității, în directă legătură cu substanțele chimice din industria alimentară.¹⁷

Tehnicile de reproducere asistată au permis depășirea a peste 5 milioane de nașteri în întreaga lume între anii 1978-2013.¹⁸ De-a lungul timpului au fost cunoscute progrese semnificative prin creșterea ratelor de sarcini duse la termen, reducerea sarcinilor multiple, reducerea complicațiilor asociate acestor sarcini și nașterea de copii sănătoși.¹⁹

1.2. Fertilitatea și reproducerea

Fertilitatea reprezintă posibilitatea de a concepe, iar probabilitatea lunară de a obține o sarcină este de aproximativ 20-25%, astfel încât timpul mediu necesar obținerii unei sarcini este de aproximativ 4 luni; toate cuplurile care se încadrează în acest procent ar trebui să obțină o sarcină la finalul unui an de contacte sexuale neprotejate, discutând despre cupluri fără alte patologii asociate.²⁰

Infertilitatea este o patologie frecvent întâlnită în populația generală. S-a constatat că

prevalența infertilității în ultimii 40 de ani a rămas relativ constantă; cu toate acestea, cererea pentru investigațiile și tratamentul acestora au crescut, iar speranța în atingerea scopului final a crescut considerabil.²¹

Examinarea cuplului infertil reprezintă o provocare pentru medicul specialist. Succesul obținerii unei sarcini este caracterizat de evenimente complexe care includ ovulația, captarea ovocitului de către trompa uterină, fertilizare, transportul ovulului fecundat în cavitatea uterină și implantarea. Educarea cuplurilor asupra termenului de fereastră fertilă este esențială; șansa de concepție este ridicată în zilele perioovulatorii și maximă în ziua ovulației.²²

1.3. Evaluarea cuplurilor infertile

Infertilitatea este atribuită partenerului feminin în o treime din cazuri, partenerului masculin în o treime din cazuri, iar infertilitatea care implică ambii parteneri reprezintă o treime din cazuri, ceea ce evidențiază importanța evaluării ambilor parteneri înainte de instituirea terapiei.²³

În cazul femeilor, istoricul ginecologic și obstetrical complet, antecedente personale patologice medicale și chirurgicale, terapia medicamentoasă administrată, dar și factorii sociali și heredocolaterali, trebuie discutate în cadrul primei consultații.²⁴ Dintre antecedentele ginecologice, medicul trebuie să aibă în vedere întrebări despre caracterele ciclului menstrual și anume menstruația ca durată, frecvență, modificări recente în ceea ce privește durata sau intervalul acestora, eventualele simptome asociate precum bufeuri sau dismenoree, contracepție anterioară, dar și durata infertilității. Vor fi discutate în cadrul anamnezei istoricul patologiei ovariene chistice, diagnosticul de endometrioză acolo unde este cazul, fibroame uterine, boli cu transmitere sexuală sau boli inflamatorii pelvine eventuale, dar și istoricul obstetrical precum sarcini anterioare, timpul până la concepție, complicații ale sarcinii anterioare precum abort, naștere prematură, corioamniotită, anomalii fetale; de asemenea vor fi puse întrebări despre chiuretajele uterine sau eventualele întreruperi de sarcină (elective). În anamneză se încadrează și istoricul citologiilor Babeș Papanicolau, dacă au fost efectuate în antecedente intervenții precum electrozecția cu ansă diatermică sau conizația, care pot avea ca și consecințe scăderea calității mucusului cervical sau modificări ale anatomiei canalului cervical.²⁵ Medicul trebuie să obțină informații despre frecvența contactelor sexuale neprotejate și a sincronizării acestora cu perioadele ovulatorii, dar și despre simptome precum dispareunie sau, mai puțin frecvent, chiar imposibilitatea efectuării contactelor sexuale în cazul

pacientelor cu vaginism.²⁶

1.4. Infertilitatea primară

Infertilitatea primară se definește ca incapacitatea de a concepe în cazul cuplurilor care nu au reușit niciodată să obțină o sarcină. Această situație reprezintă o problemă medicală complexă, de interes, cu implicații biologice, psihologice și sociale semnificative pentru ambii parteneri. Infertilitatea primară se distinge de infertilitatea secundară, care implică cupluri care au obținut anterior cel puțin o sarcină.²⁷

Diagnosticul infertilității primare implică evaluarea detaliată a pacientei și combină anamneza medicală, examinarea fizică și testele de laborator.²⁸ Investigațiile imagistice sunt cruciale pentru evaluarea anatomiei reproductive și permit identificarea posibilelor anomalii structurale care pot influența fertilitatea.²⁹

Tratamentul infertilității primare este complex și depinde de cauza identificată. Opțiunile terapeutice variază de la intervenții farmacologice până la proceduri chirurgicale. În unele cazuri tehnicile de reproducere asistată pot fi necesare. Stilul de viață, adaptarea greutății corporale și a activității fizice, renunțarea la consumul de alcool sau la tutun, pot îmbunătăți semnificativ rezultatele.³⁰

1.5. Infertilitatea secundară

Infertilitatea secundară este definită ca incapacitatea unei femei de a concepe după o sarcină anterioară, indiferent dacă aceasta a fost obținută natural sau cu ajutorul tehnicilor de reproducere asistată și afectează un număr considerabil de cupluri, prevalența fiind între 30 și 50% din totalul cazurilor de infertilitate.³¹ Infertilitatea secundară poate să apară din multiple cauze ce includ atât aspecte fiziologice cât și psihosociale.

Evaluarea infertilității secundare implică o abordare similară cu cea a infertilității primare însă cu atenție sporită către istoricul obstetrical anterior. Anamneza cuprinde informații despre sarcinile anterioare, complicații ale acestora, metode de contracepție utilizate, dar și patologii diagnosticate recent atunci când este cazul. Testele de laborator și imagistice sunt similare celor utilizate în cazul femeilor diagnosticate cu infertilitate primară.³²

1.6. Infertilitatea de cauză nedeterminată

Infertilitatea de cauză nedeterminată reprezintă un diagnostic complex în care evaluarea detaliată a ambilor parteneri nu conduce la identificarea unor cauze evidente ce

ar putea explica dificultatea de a concepe. Acest diagnostic afectează între 15 și 30% dintre cuplurile infertile și deseori reprezintă o provocare deoarece în unele situații abordarea terapeutică este direcționată fără a avea o cauză specifică.³³

Tratamentul infertilității de cauză nedeterminată poate fi de multe ori o provocare. Opțiunile terapeutice variază și includ tehnici de reproducere asistată precum inseminarea intrauterină sau fertilizarea in vitro; acestea sunt aplicate cu speranța de a depăși obstacolele neexplicabile.³⁴ Un alt aspect important îl reprezintă integrarea suportului psihologic care poate reduce anxietatea sau depresia asociată; astfel, sănătatea cuplurilor ar putea fi îmbunătățită și odată cu aceasta și șansa de a concepe.³⁵

2. Cauzele infertilității. Soluții.

2.1. Etiologia infertilității feminine și investigațiile necesare

Infertilitatea feminină reprezintă în continuare o problemă de sănătate publică cu multiple implicații, ce afectează semnificativ viața personală și socială a femeilor. De la disfuncții hormonale la factori de mediu și stil de viață, fiecare aspect joacă un rol crucial în capacitatea de a concepe. Progresele în tehnologiile de diagnosticare au permis o evaluare mai nuanțată a stării de sănătate reproductive a acestor femei, iar direcțiile inovatoare sunt esențiale pentru dezvoltarea unor planuri de tratament eficiente.³⁶ Abordarea necesită o viziune integrată și cuprinzătoare, iar înțelegerea pe deplin a complexității acestei patologii poate avea rezultate semnificative asupra îmbunătățirii rezultatelor și a calității vieții femeilor implicate.

2.2. Infertilitatea masculină

Infertilitatea masculină asociază implicații extinse asupra sănătății reproductive și a dinamicii familiale. Progresele recente în tehnologiile de diagnosticare au impactat pozitiv abordarea infertilității masculine, permițând o evaluare mai precisă. Tehnicile avansate cum ar fi analiza morfologică detaliată a spermatozoizilor sau evaluarea genetică au adus contribuții esențiale în personalizarea strategiilor de tratament și o mai bună înțelegere a implicațiilor pe termen lung ale infertilității masculine. Este esențial ca abordarea terapeutică să fie multidimensională, integrând pe lângă intervențiile medicale și sprijinul psihologic.³⁷

2.3. Tehnici de reproducere umană asistată

Tehnicile de reproducere asistată au evoluat semnificativ în ultimele decenii, având scopul de a sprijini cuplurile infertile. Aceste metode pot fi clasificate în mai multe categorii, în funcție de intervențiile efectuate și de caracteristicile fiecărui caz. Metodele de reproducere asistată nu numai că îmbunătățesc șansele de obținere a unei sarcini, dar contribuie semnificativ la înțelegerea mai profundă a mecanismelor biologice implicate în reproducere. Acestea reprezintă un domeniu complex și în continuă evoluție cu aplicații diverse, care răspund nevoilor variate ale cuplurilor infertile.³⁸

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Studiul de față dorește să demonstreze că infertilitatea este o patologie multifactorială care necesită abordare multidisciplinară.^{39 40} Această cercetare va explora modul în care multitudinea de factori interconectați contribuie la apariția infertilității și impactul lor asupra deciziilor reproductive ale cuplului.

Un obiectiv secundar al studiului include analiza impactului psihoemoțional al diagnosticului de infertilitate asupra pacientelor cât și impactul acestuia asupra vieții de familie.⁴¹

Ipoteza de lucru a acestei lucrări se bazează pe premisa că infertilitatea este un fenomen multifactorial rezultat din interacțiuni complexe între variabile biologice, psihologice, sociale și de mediu. Această cercetare susține că nu există un singur factor responsabil pentru infertilitate, ci o rețea complexă de influențe care afectează fertilitatea.

Obiectivele generale ale lucrării sunt următoarele:

1. Explorarea multifactorialității diagnosticului de infertilitate prin: identificarea și analiza diverselor cauze biologice, psihologice și socioeconomice care contribuie la infertilitate, evaluarea interacțiunilor dintre acești factori și modul în care influențează fertilitatea atât la femei cât și la bărbați, investigarea prevalențelor acestor factori în rândul populației studiate;

2. Evaluarea rolului histeroscopiei în diagnosticarea și tratamentul infertilității prin: analizarea eficienței histeroscopiei ca metodă de diagnosticare a patologiilor uterine asociate infertilității, examinarea rezultatelor clinice obținute prin histeroscopie și impactul acestora asupra ratelor de succes în ceea ce privește fertilitatea femeilor, analiza lotului de paciente care a obținut o sarcină în urma tratamentelor corespunzătoare, dar și complicațiile asociate sarcinii;

3. Investigarea impactului psihologic și emoțional asupra femeilor infertile prin: evaluarea nivelului de stres și a problemelor emoționale resimțite de femeile care se confruntă cu infertilitatea, analiza modului în care aspectele psihologice influențează deciziile reproductive și accesul la tratamente, identificarea strategiilor de suport psihologic care pot ajuta femeile infertile să gestioneze stresul și anxietatea;

4. Studiul asupra stresului financiar și impactul acestuia asupra femeilor

infertile prin: evaluarea percepției stresului financiar în rândul femeilor care caută tratamente pentru infertilitate, analiza corelației între dificultățile financiare și optimismul în viitor;

5. Dezvoltarea unor intervenții integrate pentru abordarea infertilității: propunerea unor strategii de intervenție bazate pe datele obținute din studiu, care să abordeze atât aspectele medicale cât și psihosociale ale infertilității, recomandarea unor protocoale de tratament personalizate, care să integreze evaluările periodice psihologice, sociale și financiare ale pacientelor, crearea de resurse educaționale atât pentru pacienți cât și pentru furnizorii de servicii medicale, menite să îmbunătățească conștientizarea asupra multifactorialității infertilității.

Obiectivele sunt create cu scopul de a oferi o abordare holistică și integrată a infertilității, reflectând complexitatea acestei condiții.

4. Metodologia generală a cercetării

Studiul evaluează variabilele relevante în contextul infertilității, corespunzător identificării de corelații între factorii biologici, psihologici, socioeconomi ai infertilității. În contextul dorinței de a reflecta variabilitatea cauzelor infertilității, studiul a inclus femei diagnosticate cu infertilitate selectate în cea mai mare parte din clinică dar și din mediul online.

Pacientele incluse în primele două studii au fost selectate dintre cele care s-au prezentat la Maternitatea Bucur, Spitalul Clinic de Urgență „Sfântul Ioan”, București și care s-au adresat medicilor din specialitatea obstetrică-ginecologie cu scopul de a obține o sarcină. Toate datele analizate au fost colectate din clinică și analizate în două studii prospective tip cohortă. Toate pacientele au semnat consimțămintele pentru investigațiile medicale dar și pentru participarea la învățământul medical, au fost informate despre scopul cercetării și au înțeles modul în care datele urmau să fie utilizate. Datele obținute au fost gestionate cu confidențialitate, identificarea participantelor fiind protejată prin codificări.

În cazul celui de al treilea studiu colectarea datelor a fost creată și completată în format electronic, iar chestionarul a cuprins și acordul voluntar al participantelor la studiu cu privire la prelucrarea datelor cu caracter personal. Au fost acceptate spre analiză toate răspunsurile provenite de la participante cu diagnosticul de infertilitate cu vârsta peste 18 ani. Chestionarul a fost distribuit în mediul online prin intermediul rețelelor de socializare

dar și prin intermediul aplicației mobile Whatsapp.

Înainte de începerea cercetării a fost obținută aprobarea studiului de către „Comisia de Etică” a Spitalului Clinic de Urgență „Sfântul Ioan” nr. 9082/12.04.2023.

Pentru efectuarea **analizei statistice** a fost utilizat programul IBM SPSS Statistics versiunea 21, fiind considerate semnificative statistic valorile $p \leq 0.05$. Testele statistice folosite au fost: Testul Chi – Pătrat, Testul Mann – Whitney U, Indicatorul de corelație Spearman, Coeficientul de corelație Phi, testele Kolmogorov-Smirnov și Shapiro-Wilk, precum și analiza vizuală.

5. STUDIUL I: „Infertilitatea – o cauză particulară sau entitate multifactorială?”

5.1. Introducere

Reproducerea este un proces complex care implică numeroase procese biologice, producția de hormoni, meioza sau mitoza ⁴². Infertilitatea poate să apară atunci când se produce un dezechilibru în unul dintre aceste procese și este definită ca patologie majoră reproductivă care afectează aproximativ unul din șapte cupluri de vârstă fertilă la nivelul întregii lumi. ⁴³

Genetica medicală a cunoscut progrese semnificative, ceea ce implică multiple avantaje și în endocrinologia reproductivă ⁴⁴. Progresele tehnologice sunt reprezentate de metode precum testarea genetică preimplantațională, secvențierea exomului, care aduc numeroase beneficii și cresc eficiența și precizia ⁴⁵.

5.2. Material și metode

Obiectivul studiului a fost de a evalua infertilitatea ca entitate multifactorială în cazul unui lot de paciente care s-au prezentat la Maternitatea Bucur, Spitalul Clinic de Urgență „Sfântul Ioan”, București.

Studiul prospectiv a inclus paciente diagnosticate cu infertilitate primară sau secundară pe un interval de timp de 12 luni în anul 2022 (03 ianuarie – 15 decembrie 2022). Au fost colectați parametrii precum datele personale ale pacientelor (vârstă, greutate, antecedente personale patologice, antecedente heredocolaterale, medicație administrată), cât și date din analizele sangvine, caracterele ciclului menstrual, investigații ecografice, histeroscopice sau ale histerosalpingografiilor efectuate.

Criteriile de includere în studiu au fost vârsta pacientelor peste 18 ani, dorința de a

concepe, diagnosticul de infertilitate stabilit (infertilitate primară sau secundară) și efectuarea ecografiei transvaginale ca primă investigație.

Criteriile de excludere au fost reprezentate de dorința pacienților de amânare a obținerii unei sarcini (doreau doar să păstreze ovocitele – nu aveau un partener), lipsa totală sau parțială de date și infertilitatea exclusiv de cauză masculină.

Studiul a fost aprobat de Comisia de Etică (12.04.2023, numărul 9082).

Datele obținute au fost analizate statistic folosind programul IBM SPSS Statistics 21, fiind considerate statistic valorile $p \leq 0.05$. Datele au fost colectate folosind programul Excel versiunea 2007. Testele statistice utilizate în analiza datelor au fost Chi-Pătrat, Mann-Whitney U, Indicatorul de corelație Spearman și Coeficientul de corelație Phi.

Normalitatea distribuțiilor a fost stabilită cu ajutorul testelor Kolmogorov-Smirnov și Shapiro-Wilk, precum și prin analiză vizuală.

5.3. Rezultate

În urma aplicării criteriilor stabilite de includere și excludere studiul a inclus 204 pacienți cu vârste cuprinse între 20 și 48 de ani, cu vârsta medie de 35.98 ani. Din numărul total al pacienților 68.63% ($n=140$) au fost diagnosticate cu infertilitate primară, în timp ce 31.37% ($n=64$) dintre pacienți cu infertilitate secundară.

Pacienții cu infertilitate primară au avut vârste cuprinse între 20 și 48 ani, cu o vârstă medie de 35.45 ani, în timp ce pacienții cu infertilitate secundară au avut vârste cuprinse între 28 și 48 ani, cu media de vârstă de 37.13 ani.

Din punct de vedere al greutateii pacienților incluse în lotul studiat, cele mai multe au fost normoponderale. Indicele de masă corporală (IMC) a fost cuprins între 16.71 și 46.98 cu valoare medie de 24.11. Dintre pacienții incluse în lotul analizat 81.68% au fost nefumătoare ($n=167$) în timp ce 18.14% au fost fumătoare ($n=37$).

Jumătate dintre pacienți au asociat antecedente personale patologice (APP) (50%, $n=102$), incidența acestora fiind semnificativ mai crescută în rândul femeilor cu infertilitate secundară ($n=43$) decât în rândul celor cu infertilitate primară ($n=59$) (67.19% versus 42.14%) ($p=0.001$). S-a remarcat faptul că hipotiroidia a fost semnificativ mai frecvent întâlnită la femeile care asociază infertilitate secundară decât la cele cu infertilitate primară ($p=0.045$): 2.86% în rândul femeilor cu infertilitate primară ($n=4$) și 9.38% în rândul femeilor cu infertilitate secundară ($n=6$).

Dintre pacienții incluse în studiu 90.69% au fost nulipare ($n=185$), în timp ce

9.31% au avut nașteri în antecedente (n=19). În ceea ce privește avorturile electiv în antecedente, 74.51% dintre paciente (n=152) nu a avut niciunul, însă au existat și femei care au avut în istoric cel puțin un avort la cerere (25.49%, n=52, 1 din 4 paciente a avut în antecedente avorturi electiv). Cele mai multe dintre paciente, adică 87.75%, nu au avut în antecedente sarcini oprite din evoluție (n=179), însă a existat o pondere de femei care au avut în istoric cel puțin o sarcină oprită din evoluție (12.25%, n=25). 95.10% dintre femeile incluse în lot nu au avut sarcini extrauterine (n=194), însă 2.45% dintre acestea au avut în antecedente o sarcină extrauterină (n=5).

Pacientele analizate au avut menarha între 10 și 17 ani, jumătate dintre ele mai devreme de 12 ani. Vârsta medie de apariție a primei menstruații a fost la 12.49 ani. Doar 2.5% dintre pacientele analizate au afirmat cicluri menstruale neregulate (n=5), în lot predominând pacientele cu menstruații regulate (97.5%, n=199). Dintre simptomele asociate menstruației, dismenoreea a fost raportată frecvent în lotul analizat, 60.29% dintre paciente fiind afectate de dismenoree (n=123), în timp ce 39.71% dintre paciente au infirmat asocierea dismenoreei (n=81). În ceea ce privește dispareunia, aproximativ jumătate dintre pacientele incluse în lot au răspuns pozitiv (43.14% dintre paciente au afirmat asocierea dispareuniei, n=88), iar 56.86% dintre paciente au infirmat.

Pacientele incluse în lot au asociat valori ale AMH (hormon Anti-Mullerian) cuprinse între 0.04 ng/ml și 17.80 ng/ml, cu o valoare medie de 2.42 ng/ml. Jumătate dintre femei au obținut un rezultat al AMH peste valoarea de 1.50 ng/ml, 19.57% un nivel scăzut al rezervei ovariene ce anunța instalarea menopauzei (n=36), iar 17.93% au avut un nivel suficient de scăzut al AMH pentru a atesta instalarea menopauzei (n=33).

Toate pacientele incluse în lot au fost examinate ecografic. S-a constatat că 1 din 3 paciente a asociat modificări la examinarea ecografică. Astfel, 63.24% dintre paciente au avut rezultate ecografice în limite normale (n=129), în timp ce 36.76% dintre acestea au avut rezultate modificate (n=75). În ceea ce privește evaluarea histeroscopică a pacientelor incluse în lotul studiat s-a observat că au asociat histeroscopii modificate 2 din 5 paciente cu ecografii modificate (39.06%, n=25), respectiv mai puțin de 1 din 25 paciente cu rezultat ecografic normal (3.19%, n=3).

Uterul fibromatos a fost diagnosticat ecografic la aproximativ 1 din 5 paciente cu ecografie modificată (17.33%, n=13) și mai puțin de 1 din 100 paciente cu rezultat ecografic normal (0.78%, n=1). În cazul pacientelor cu sindromul ovarelor polichistice (SOP), imagini sugestive au fost observate la aproximativ 1 din 10 paciente cu ecografii modificate (12%, n=9), respectiv 3 din 100 paciente cu rezultate ecografice normale au

avut SOP (3.10%, n=4). S-a constatat că au asociat diagnosticul de endometrioză mai mult de o treime dintre pacientele cu ecografii modificate (37.33%, n=28), respectiv 1 din 100 paciente cu rezultat ecografic normal (1.55%, n=2). Sinechiile au fost diagnosticate la mai mult de 1 din 20 de pacientele cu ecografii modificate (5.33%, n=4) și la niciuna dintre pacientele cu ecografii normale.

În ceea ce privește investigațiile efectuate, 65.68% (n=134) dintre pacientele incluse în lot au efectuat histerosalpingografie (HSG), în timp ce 34.31% nu au efectuat această investigație (n=70). Rezultatele obținute au indicat că aproape jumătate dintre pacientele care au efectuat investigația au fost diagnosticate cu trompe uterine nepermeabile - 47.01% (n=63), în timp ce 52.99% dintre paciente au avut rezultate în limite normale (n=71).

158 din cele 204 de paciente incluse în lot au efectuat histeroscopie, în cele mai multe cazuri fiind obținute rezultate în limite normale în urma investigației: 82.28% dintre paciente au avut rezultate favorabile, histeroscoopiile fiind fără modificări (n=130), în timp ce 17.72% dintre paciente au asociat rezultate modificate în urma histeroscopiei (n=28).

5.4. Discuții

Studiul a fost realizat cu scopul de a evidenția cauza infertilității feminine în rândul pacientelor care s-au prezentat în clinică cu scopul de a obține o sarcină. Limitele de vârstă ale lotului au fost între 20 și 48 de ani, jumătate dintre acestea cu vârste peste 36 de ani și vârsta medie de 35.98 ani. S-a constatat că pacientele cu infertilitate secundară au avut vârste ușor mai înaintate, fără a exista o diferență semnificativă. Studiile din literatura de specialitate relevă faptul că vârsta medie a cuplurilor care concep prima sarcină a crescut semnificativ în ultimii 10 ani atât din cauza dorinței de afirmare în plan profesional, căsătoriilor târzii, dar și a accesului larg la contracepție sau a speranței de viață mai mari ⁴⁶. S-a constatat că femeile cu vârste peste 35 ani au un risc semnificativ mai crescut de infertilitate, avort spontan, patologii asociate sarcinii sau malformații congenitale ⁴⁷.

Studiile clinice au evidențiat că fumatul este asociat cu scăderea fertilității ⁴⁸. În lotul studiat nu s-a remarcat asociere semnificativă între consumul de tutun și tipul de infertilitate primară sau secundară, cele mai multe dintre paciente fiind nefumătoare (81.86%).

Toate pacientele incluse în lotul studiat au fost examinate prin ecografie transvaginală - 1 din 3 paciente au avut rezultate ecografice modificate (36.76%). S-a remarcat că a fost considerabil mai crescut procentul pacientelor cu ecografii modificate și diagnostic de infertilitate primară (41.45%) față de al celor cu ecografii modificate și

infertilitate secundară (26.56%). Fibroamele uterine reprezintă cele mai frecvente tumori benigne în cazul femeilor de vârstă reproductivă, investigația de primă linie fiind ecografia transvaginală.⁴⁹.

O mare parte dintre pacientele incluse în lot au efectuat histerosalpingografie (65.68%); dintre cele care au efectuat investigația 47.01% au avut trompe nepermeabile, mai mult de jumătate dintre ele bilateral. Examinările HSG au arătat, conform datelor din literatura de specialitate, că patologia cel mai frecvent diagnosticată în cazul pacientelor cu infertilitate a fost obstrucția tubară, iar rolul acestui tip de investigație este esențial în evaluarea pacientelor cu infertilitate⁵⁰.

158 de paciente din totalul celor incluse în studiu au fost evaluate histeroscopic, 17.72% având rezultate modificate. Indiferent de patologia decelată în cazul pacientelor cu histeroscopii modificate, s-a constatat că rolul histeroscopiei este unul remarcabil în diagnosticarea și tratarea patologiilor uterine⁵¹, iar rezultatele după histeroscopiile operatorii au evaluat creșteri ale ratei de concepție cu 39%⁵². Ecografia transvaginală corelată cu rezultatele histeroscopice a crescut considerabil șansele tratamentului corect al patologiilor ginecologice⁵³.

5.5. Concluzii parțiale

Studiul de mai sus evidențiază că infertilitatea este o patologie multifactorială, atât de cauză feminină cât și de cauză masculină. Lucrarea se focusează pe infertilitatea feminină care necesită o abordare multidisciplinară. Vârsta constituie un factor important de prognostic în obținerea unei sarcini, în directă legătură cu numărul și calitatea ovocitelor. Pe lângă antecedentele personale patologice ale fiecărei paciente incluse în lot, atenția se concentrează în special pe patologia ginecologică diversă. Toate acestea subliniază importanța unui diagnostic precoce și a unei intervenții terapeutice personalizate.

În urma analizei efectuate în primul studiu se poate concluziona că infertilitatea feminină reprezintă o problemă complexă ce implică factori multipli, de la vârsta pacientelor și calitatea ovocitelor până la prezența unor patologii diverse. A fost evidențiat faptul că infertilitatea primară și secundară nu diferă semnificativ din punct de vedere al patologiilor asociate, ceea ce sugerează necesitatea unei abordări standardizate în diagnostic și tratament. Investigațiile paraclinice permit diagnosticarea pacientelor, oferind medicilor posibilitatea de a adopta un plan terapeutic adecvat. De asemenea identificarea și tratarea corectă a patologiilor non ginecologice care pot afecta fertilitatea reprezintă o componentă vitală în

managementul infertilității. Astfel este important ca strategia de tratament să fie personalizată, având în vedere că fiecare pacientă are un context patologic unic.

6. Studiul II: „Locul histeroscopiei în diagnosticul infertilității pentru femeile tinere”

6.1. Introducere

Infertilitatea este o afecțiune complexă cauzată de o multitudine de mecanisme,⁵⁴ de aceea de cele mai multe ori nu apare ca patologie unică, iar diagnosticul corect și tratamentul sunt principalele obiective în vederea obținerii unei sarcini.⁵⁵

Ecografia transvaginală și histeroscopia reprezintă cele mai importante tehnici neinvazive de evaluare a pacientei infertile.⁵⁶ Ecografia transvaginală este tehnica de primă intenție de evaluare a uterului și anexelor iar examinarea Doppler color crește semnificativ acuratețea tehnicii.⁵⁷ Histeroscopia asociază valoare diagnostică ridicată și permite pe lângă diagnostic și tratament, evaluarea histopatologică a țesuturilor.⁵⁸

Scopul studiului a fost de a identifica potențialele cauze uterine ale infertilității în cazul femeilor evaluate histeroscopic și de a evalua rezultatele obținute după histeroscoopiile operatorii acolo unde a fost cazul.

6.2. Material și metode

Obiectivele studiului au fost de a evalua particularitățile examinărilor histeroscopice în cazul pacientelor cu diagnosticul de infertilitate pornind de la ideea că patologia ginecologică este frecvent întâlnită în rândul femeilor cu infertilitate, iar diagnosticul corect și tratarea cauzelor pot îmbunătăți semnificativ rezultatele finale.

Scopul principal a fost de a evalua rezultatele histeroscoپیilor disponibile din clinică și de a analiza datele obținute, cu obiectivul final de a identifica patologiiile asociate și de a compara rezultatele pe termen lung obținute în urma histeroscoپیilor operatorii. În acest scop au fost respectate criteriile de includere și de excludere

Studiul prospectiv a fost realizat în cadrul Maternității Bucur, Spitalul Clinic de Urgență „Sfântul Ioan”, București și a inclus paciente cu diagnosticul de infertilitate care au efectuat evaluarea histeroscopică în clinica noastră. Perioada de desfășurare a studiului a fost de 24 luni începând cu februarie 2021. Au fost analizate date disponibile din foile de observație ale pacientelor, rezultate ale ecografiilor transvaginale, histeroscoپیilor,

histerosalpingografiilor, RMN sau cromopertubație, rezultate postoperatorii acolo unde a fost cazul cât și rezultate obstetricale și patologii asociate sarcinii.

Criteriile de includere au fost reprezentate de vârsta pacientelor peste 18 ani, diagnosticul de infertilitate și histeroscopia efectuată ca metodă de diagnostic sau tratament.

Criteriile de excludere au fost lipsa totală sau parțială de date disponibile, vârsta pacientelor sub 18 ani și indisponibilitatea datelor de contact ale pacientelor din foile de observație (email sau număr de telefon).

Studiul a fost aprobat de Comisia de Etică (12.04.2023, numărul 9082).

Toți parametri obținuți au fost analizați statistic folosind programul IBM SPSS Statistics versiunea 21 iar variabilele cantitative au fost exprimate prin medie și abatere standard. Datele au fost colectate folosind programul Excel versiunea 2007. Testul statistic utilizat în analiza datelor a fost Testul Chi-Pătrat.

6.3. Rezultate

Lotul a inclus 75 de paciente diagnosticate cu infertilitate primară (n=21) și infertilitate secundară (n=54). Pacientele cu infertilitate primară au reprezentat 28% dintre cazuri, iar cele cu infertilitate secundară 72% din cazuri.

Cele mai multe dintre pacientele diagnosticate cu infertilitate au asociat dureri pelviabdominale, menometroragii sau amenoree, însă o pondere importantă dintre acestea au fost asimptomatice. Astfel, pacientele simptomatice au reprezentat 64% din cazuri (adică 2 din 3 paciente) (n=48), iar cele asimptomatice 36% din cazuri (n=27).

Asocierea menometroragiilor a fost raportată frecvent de către femeile incluse în lot, 54.67% dintre acestea au afirmat asocierea menometroragiilor (n=41) (mai mult de 1 din 2 paciente), cel mai adesea dintre pacientele cu infertilitate secundară. În lotul studiat 17.33% dintre paciente au afirmat asocierea durerilor pelviabdominale (n=13), acestea fiind raportate mai frecvent de către femeile cu infertilitate secundară. Incidența amenoreei a fost redusă în cazul pacientelor participante la studiu, aceasta fiind prezentă la 6.67% dintre paciente (n=5), fără a se observa o asociere între amenoree și tipul de infertilitate.

Toate pacientele incluse în lot au efectuat ecografie transvaginală (100%, n=75), în completarea acestora efectuându-se și alte investigații. Histeroscopia a fost efectuată în 80% din cazuri (n=60), respectiv de 71.43% dintre pacientele cu infertilitate primară (n=15) și de 83.33% dintre cele cu infertilitate secundară (n=45). Histerosalpingografie au efectuat 12% din numărul total de paciente (n=9); investigația a fost recomandată

semnificativ mai frecvent pacientelor cu infertilitate primară, fiind efectuată de 28.57% dintre acestea (n=6) și doar de 5.56% dintre cele cu infertilitate secundară (n=3) ($\chi^2=7.585$, $p=0.006$). Au fost examinate prin RMN 9.33% dintre paciente (n=7), cromopertubația a fost efectuată în 6.67% din cazuri (n=5).

În urma examinării ecografice, 41.33% dintre paciente au fost diagnosticate cu polipi endometriali (n=31), incidența acestora fiind considerabil mai crescută în rândul celor cu infertilitate secundară. În urma histeroscopiei au fost diagnosticați polipi endometriali la 18.67% dintre paciente (n=14), incidența acestora fiind mai crescută în rândul pacientelor cu infertilitate secundară. Ecografia transvaginală și histeroscopia au permis diagnosticarea polipilor endometriali la 60% dintre paciente incluse în studiu (n=45), incidența acestora fiind mai crescută în rândul femeilor cu infertilitate secundară ($\chi^2=8.642$, $p=0.003$).

La 14.67% dintre paciente a fost identificat fibrom uterin (n=11), incidența acestuia fiind mai crescută în rândul pacientelor cu infertilitate secundară. Patologia tubară a fost asociată doar pacientelor cu infertilitate secundară, fiind diagnosticate 11.11% dintre acestea (n=6).

Ulterior terapiei adresate cauzei infertilității, a fost analizat rezultatul pe termen lung: 40% dintre pacientele incluse în lot au obținut cel puțin o sarcină (n=30), respectiv 32% nu au reușit să conceapă (n=24); pentru 28% dintre paciente nu se cunosc informații în acest sens (n=21). Nu s-au remarcat diferențe semnificative în ceea ce privește obținerea unei sarcini între pacientele cu sau fără polipi endometriali, ambele grupuri de paciente reușind să conceapă în 40% din cazuri. Dintre pacientele care au obținut o sarcină, 1 din 2 au asociat patologii pe durata sarcinii: HTA în 20% din cazuri (n=6), anemie în 10% din cazuri (n=3), diabet gestațional în 10% din cazuri (n=3), obezitate în 6.67% din cazuri (n=2), patologie tiroidiană în 3.33% din cazuri (n=1). Cele mai multe dintre gravide nu au avut complicații pe perioada sarcinii, însă o pondere importantă (40% dintre gravide, 2 din 5 gravide) au fost diagnosticate cu Placenta Praevia în 20% din cazuri (n=6), iminență de avort în 13.33% din cazuri (n=4), preeclampsie în 6.67% din cazuri (n=2).

6.4. Discuții

Studiul a fost realizat cu scopul de a evalua impactul histeroscopiei în diagnosticul de infertilitate în cazul pacientelor care s-au prezentat în clinică; rezultatele au fost evaluate pe termen scurt și lung. Histeroscopia este considerată o etapă importantă și necesară în consilierea pacientei infertile, cu sensibilitate și specificitate mult ridicate în comparație cu alte metode de evaluare.⁵⁹

În lotul studiat s-a constatat că pacientele cu infertilitate secundară au fost semnificativ mai multe numeric în comparație cu cele care s-au prezentat pentru infertilitate primară (n=54, 72% paciente cu infertilitate secundară versus n=21, 28% paciente cu infertilitate primară).

Dintre pacientele care au efectuat histeroscopie, cele mai multe dintre cele care au asociat polipi endometriali au avut infertilitate secundară (1 din 5 paciente, n=12, 22.22%) și o mică parte infertilitate primară (n=2, 9.52%). Polipii endometriali reprezintă una dintre cele mai frecvente patologii diagnosticate în timpul evaluării cavității uterine în cazul pacientelor cu diagnostic de infertilitate; s-a constatat că polipii endometriali influențează în mod negativ șansele de obținere a unei sarcini, iar rata de sarcini obținute prin fertilizare in vitro a fost afectată negativ de prezența polipilor endometriali.⁶⁰

Un studiu publicat în anul 2023 a susținut că rata de obținere spontană a unei sarcini după histeroscopia operatorie a fost de 27.9%, în 50% din cazuri s-a obținut succesul FIV în urma intervenției la paciente care efectuaseră anterior o altă procedură de reproducere asistată, dar fără succes. În rândul pacientelor care au obținut o sarcină s-au constatat nașterea spontană sau avortul spontan în 12.7% din cazuri.⁶¹

6.5. Concluzii parțiale

Infertilitatea secundară a fost diagnosticată mai frecvent decât infertilitatea primară în cazul pacientelor incluse în lotul studiat, iar manifestările cel mai frecvent raportate de către paciente au fost menoragia, metroragia, durerile pelvine sau amenoreea secundară, cel mai des fiind asociate pacientelor cu infertilitate secundară. Polipul endometrial și fibromul uterin reprezintă afecțiunile ginecologice cel mai des asociate cu infertilitatea. Ecografia transvaginală a fost corelată cu histeroscopia, au fost analizate ulterior rezultatele histeroscoپیilor operatorii și s-a constatat că acestea au fost favorabile indiferent de mărimea sau localizarea polipilor endometriali sau fibroamelor uterine, în cazul pacientelor incluse în studiul de față.

Studiul confirmă că histeroscopia joacă un rol esențial în diagnosticarea infertilității la femeile tinere, având un impact semnificativ asupra gestionării acestor cazuri; prin natura sa minim invazivă, această tehnică nu numai că ajută la identificarea unor anomalii greu de diagnosticat prin alte tehnici, dar permite și tratamentul chirurgical direct, atunci când este necesar, ceea ce poate crește șansele de succes ale tratamentelor de fertilitate.

Un alt aspect important al studiului este faptul că prin identificarea precoce a

cauzelor infertilității cu ajutorul histeroscopiei poate fi adusă o contribuție semnificativă la reducerea anxietății pacientelor și la abordarea mai rapidă și mai eficientă a tratamentului.

Aceste observații subliniază importanța integrării histeroscopiei în protocoalele standard de evaluare a pacientei infertile, mai ales în cazul femeilor tinere, pentru care tratamentele timpurii pot avea un impact semnificativ asupra succesului în obținerea unei sarcinii.

7. STUDIUL III - „Impactul psihoemoțional și stresul financiar al diagnosticului de infertilitate. Cât de puternic este impactul asupra pacientelor?”

7.1. Introducere

Studiile din literatura de specialitate au atribuit stresul ca fiind generat de probleme legate de imposibilitatea obținerii unei sarcini; în cadrul acestor subiecte au inclus teama de necunoscut a femeilor, izolarea socială, stigmatizarea, presiunea financiară.⁶² În unele cazuri consecințele au ajuns până la renunțarea la tratament și instabilitatea relației de cuplu. De asemenea au fost relatate anxietatea, depresia sau scăderea calității vieții.⁶³

Un studiu realizat prin revizuirea publicațiilor din ultimii 10 ani din literatură vizând infertilitatea ca diagnostic principal și impactul psihologic al acestui diagnostic a constatat în urma analizării a 7947 de articole că anxietatea, depresia și scăderea calității vieții sunt semnificative în rândul cuplurilor infertile, atât în cazul bărbaților cât și în cel al femeilor, cu experiențe similare indiferent de cultură.⁶⁴ Studiile relatează că relațiile bune cu familia, de susținere, cât și cu partenerul sunt principalii factori protectivi.⁶⁵ Prevalența stresului în cazul cuplurilor infertile care au fost în cursul tratamentelor de reproducere asistată a fost de două ori mai mare decât în populația generală.⁶⁶

Costurile ridicate ale tratamentelor în cazul cuplurilor infertile și lipsa unor asigurări în vederea tratamentelor aferente limitează accesibilitatea serviciilor medicale⁶⁷, însă costurile totale variază de la o țară la alta.⁶⁸

7.2. Material și metode

Studiul și-a propus să includă paciente cu infertilitate și să identifice impactul pe care acest diagnostic îl are asupra lor din punct de vedere psihologic, emoțional, al vieții de cuplu cât și financiar.

Ipoteza de lucru a fost reprezentată de nevoia de a aprofunda datele deja existente în

literatura de specialitate, ținta studiului fiind pacientele de pe teritoriul României.

Studiul prospectiv a fost desfășurat prin distribuirea unui chestionar prin intermediul rețelelor de socializare pe o perioadă de 4 luni (20 ianuarie-25 mai 2024). Chestionarul a fost adresat femeilor cu diagnosticul de infertilitate de pe teritoriul României și a inclus 35 de întrebări care au avut scopul de a evidenția impactul acestui diagnostic.

Criteriile de includere au fost vârsta peste 18 ani și imposibilitatea obținerii unei sarcini de minim 6 luni; toate femeile participante la chestionar erau căsătorite sau într-o relație stabilă cu diagnosticul de infertilitate stabilit sau erau deja în curs de tratamente în vederea obținerii unei sarcini.

Criteriile de excludere au fost vârsta femeilor sub 18 ani, perioada de contact sexual neprotejat mai mică de 6 luni, infertilitatea cuplului doar de cauză masculină (fără infertilitate de cauză feminină).

Datele obținute au fost analizate statistic folosind programul IBM SPSS Statistics 21 și Excel versiunea 2007. Testele statistice utilizate au fost Testul Chi-Pătrat, Testul Mann-Whitney U și Testul Kruskal-Wallis H.

7.3. Rezultate

Studiul a inclus 523 de femei cu vârste cuprinse între 19 și 43 ani astfel: sub 20 ani au avut 0.76% dintre femeile care au răspuns chestionarului (n=4), între 21 și 30 ani au avut 29.64% din numărul total de femei (n=155), între 31 și 40 ani 58.89% (n=308), iar peste 40 ani au avut 10.71% dintre femeile participante la studiu (n=56). Cele mai multe dintre respondente au provenit din mediul urban (79.92%, n=418) și mai rar din mediul rural (20.08%, n=105).

Pacientele care au completat chestionarul au avut greutatea cuprinsă între 47 și 89 kg, sub 50 kg au avut 10.13% dintre participante (n=53), iar peste 80 kg au avut 13.19% dintre femeile care au răspuns chestionarului (n=69).

Chestionarul a inclus o întrebare cu referire la consumul de țigarete, astfel încât s-a constatat că în cazul pacientelor incluse în lot au predominat nefumătoarele (70.17%, n=367), fumătoare fiind mai puțin de o treime dintre respondente (29.83%, n=156 – aproximativ 1 din 3 femei au fost fumătoare).

Dismenoreea a fost raportată frecvent, aproximativ 4 din 5 femei cu infertilitate au susținut că asociază acest simptom (frecvent sau ocazional). În cazul dispareuniei mai mult de 1 din 2 femei cu infertilitate au declarat că sunt afectate frecvent sau ocazional.

Respondentele au afirmat că au fost diagnosticate cu endometrioză în 34.23% din cazuri (n=179), ovare polichistice în 19.12% din cazuri (n=100), sau boală inflamatorie pelvină în 11.47% din cazuri (n=60).

Cele mai multe dintre respondente nu au reușit niciodată să obțină o sarcină spontan (fără ajutorul tehnicilor de reproducere asistată), acestea reprezentând 59.08% din cazuri (n=309, 3 din 5 femei). 91.20% dintre participante au afirmat că se gândesc la viitor cu speranță în ceea ce privește familia (n=477), în timp ce 8.80% dintre ele au susținut că sunt pesimiste (n=46). S-a observat că percepția asupra viitorului familiei variază semnificativ în funcție de vârsta respondentei, femeile mai tinere privesc cu mai multă speranță spre viitor, în timp ce odată cu înaintarea în vârstă, optimismul acestora legat de obținerea unei sarcini tinde să fie în scădere ($\chi^2=43.479$, $\phi =0.288$, $p\leq 0.001$). Religia are de asemenea influență asupra încrederii cu care respondentele privesc viitorul familiei, 75.47% dintre femeile cu o percepție pozitivă asupra viitorului au susținut că religia reprezintă un sprijin moral (n=360), în timp ce între femeile mai puțin optimiste legat de viitor doar 54.35% au afirmat că găsesc sprijin în religie (n= 25).

În 81.45% din cazuri participantele la studiu au afirmat că dorm între 6 și 9 ore pe noapte (n=426), respectiv în 1.53% din cazuri peste 9 ore pe noapte (n=8). O pondere însemnată a femeilor cu infertilitate a susținut că doarme mai puțin de 6 ore pe noapte (17.02%, n=89 adică 1 din 6 femei doarme mai puțin de 6 ore pe noapte).

S-a constatat că diagnosticul de infertilitate a indus un nivel de stres considerabil pentru majoritatea respondentelor. Cele mai multe femei au raportat că impactul a fost major (scor 5, 37.48%, n=196), iar un procent considerabil dintre acestea au estimat că nivelul de stres a fost ridicat (scor 4, 27.15%, n=142), respectiv mediu (scor 3, 25.81%, n=135).

A fost relevant faptul că stresul cheltuielilor aferente infertilității (diagnostic, tratament, proceduri) contribuie la creșterea nivelului general de stres produs de diagnosticul în sine. Pacientele care au răspuns la chestionar au menționat că principalele temeri în momentul de față sunt reprezentate de faptul că nu vor reuși niciodată să aibă un copil (56.79%, n=297), de stresul semnificativ produs de diagnosticul de infertilitate în sine (41.68%, n=218), de impactul infertilității asupra vieții de cuplu (31.74%, n=166) sau de vârsta înaintată (30.78%, n=161). Pacientele au avut încredere în rezolvarea problemei infertilității în următoarele 12 luni, cele mai multe dintre acestea privind cu optimism (scor 5, 39.39%, n=206) și doar 11.09% fiind pesimiste în legătură cu diagnosticul primit (scor 1, 11.09%, n=58). S-a remarcat că asocierea problemelor de sănătate (în general)

contribuie la scăderea optimismului respondentelor în ceea ce privește rezolvarea problemei infertilității.

7.4. Discuții

Infertilitatea este un factor de stres cronic și slab controlat cu impact psihologic negativ și consecințe sociale de lungă durată. Studiile efectuate asupra cuplurilor infertile care nu au reușit să conceapă arată că majoritatea femeilor au reușit să se adapteze din punct de vedere psihoemoțional, deși au afirmat că absența unui copil reprezintă o lipsă majoră.⁶⁹

Un studiu care a analizat mai multe articole publicate între anii 1955 și 2019 a concluzionat că afectarea psihologică atât în rândul femeilor cât și în rândul bărbaților care au primit diagnosticul de infertilitate are consecințe negative asupra fertilității ambelor sexe și modifică buna funcționare a glandelor endocrine și a sistemului imunitar.⁷⁰

Cea mai mare parte dintre pacientele tinere care au răspuns chestionarului privesc cu speranță spre viitor, însă odată cu înaintarea în vârstă optimismul legat de obținerea unei sarcini scade. Studii solide publicate deja în literatura de specialitate asociază înaintarea în vârstă cu scăderea fertilității și creșterea temerilor; există un declin accelerat al șanselor de a obține o sarcină după vârsta de 35 de ani.⁷¹

Cel mai frecvent recomandate metode psihologice femeilor cu infertilitate sunt bazate pe terapia cognitiv comportamentală și diferite tehnici de reducere a stresului; studiile recomandă asistența psihologică pe toată durata tratamentului infertilității în vederea obținerii unor rezultate superioare.⁷²

7.5. Concluzii parțiale

În acest studiu s-a observat că pacientele care beneficiază de suport psihologic, indiferent de tipul acestuia, au arătat o capacitate mai mare de a face față stresului și de a adopta o atitudine mai pozitivă. Suportul psihologic este esențial pentru gestionarea emoțiilor negative și pentru întărirea motivației de a persevera în fața dificultăților întâmpinate. A fost evidențiat de asemenea că sprijinul religios și spiritual joacă un rol esențial în facilitarea procesului de adaptare în cazul pacientelor cu infertilitate. Credința și sprijinul comunității religioase pot contribui la reducerea anxietății și la creșterea rezilienței prin oferirea unui sens și a unei perspective mai largi asupra experiențelor trăite. Aceasta devine o sursă de

confort în momentele de neliniște, iar rugăciunile pot adânci sentimentele de speranță și încredere în posibilitatea unei soluții.

În concluzie, studiul evidențiază complexitatea infertilității, care nu se limitează numai la partea medicală, ci se extinde în mod semnificativ asupra aspectelor psihoemoționale și financiare. O abordare complexă a tratamentului infertilității include atât intervenții medicale cât și suport psihologic, social și este esențială pentru îmbunătățirea stării de bine a pacienților afectate.

8. Concluzii finale și contribuții personale

Cercetarea prezentată în cadrul lucrării subliniază complexitatea infertilității, un fenomen ce nu poate fi atribuit unui singur factor, ci reprezintă o entitate multifactorială influențată de interacțiunea complexă între factori biologici, psihologici, socioeconomi și culturali. Aceste dimensiuni interconectate necesită o abordare holistică și integrată în evaluarea și tratamentul infertilității, scopul principal al cercetării fiind de a evidenția importanța unei strategii multidisciplinare.

Unul dintre punctele forte principale ale acestei cercetări constă în evidențierea faptului că infertilitatea este o provocare ce are implicații profunde asupra sănătății psihologice a pacienților și multiple implicații socioeconomice. Astfel, studiile incluse în această teză subliniază necesitatea unei evaluări și a unui tratament personalizat care să țină cont de toate influențele acestei afecțiuni, de la diagnosticarea inițială până la monitorizarea pe termen lung a pacienților.

Primul studiu a evidențiat că infertilitatea nu poate fi atribuită unei singure cauze, ci reprezintă o afecțiune de natură complexă, influențată de o combinație de factori biologici, genetici, fiziologici, care interacționează între ei într-un mod complex. Infertilitatea nu poate fi redusă la o simplă deficiență a unei funcții sau a unui organ, ci implică multiple niveluri de influență care afectează capacitatea de concepție. Toate aceste variabile se combină în moduri diverse în funcție de fiecare caz în parte, ceea ce face ca diagnosticul și tratamentele să necesite personalizare și adaptare fiecărei paciente. Astfel, nu se poate discuta de o abordare standardizată pentru infertilitate, ci de o nevoie de evaluare detaliată și de intervenție specifică ce ține cont de toate elementele implicate.

Studiul al doilea privind eficiența histeroscopiei a explorat rolul esențial al acesteia în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor uterine care pot contribui la infertilitate,

demonstrând eficiența sa atât în evaluarea cauzelor cât și în intervențiile terapeutice. Studiul a subliniat faptul că histeroscopia este extrem de utilă în identificarea unor condiții specifice cum ar fi polipii endometriali, fibromul submucos sau intramural care amprentează cavitatea uterină, sinechiile uterine sau malformațiile congenitale uterine ce pot avea un impact semnificativ asupra fertilității. De asemenea, a fost evidențiat că multe dintre aceste afecțiuni pot fi tratate eficient prin intervenții histeroscopice, cu îmbunătățirea șanselor ulterioare de a concepe.

În ceea ce privește implementarea histeroscopiei în practică, studiul sugerează că aceasta ar trebui să facă parte din evaluarea inițială a pacientelor cu infertilitate, în special în cazul pacientelor tinere sau al celor diagnosticate cu infertilitate de cauză neexplicată. De asemenea, a fost evidențiat că histeroscopia, pe lângă utilitatea în tratamentul direct al patologiilor uterine, poate contribui semnificativ la o mai bună planificare a tratamentelor de reproducere asistată. Astfel, histeroscopia are potențialul de a optimiza șansele de concepție prin tratamente personalizate și intervenții rapide.

În privința impactului psihoemoțional și stresului financiar asupra femeilor infertile, **al treilea studiu** a explorat în profunzime consecințele psihoemoționale și financiare ale infertilității, evidențiind modul în care acestea pot influența semnificativ starea de bine a pacientelor și deciziile legate de tratamentele pentru fertilitate.

Infertilitatea, pe lângă provocările fizice, produce un nivel semnificativ de stres și anxietate, afectând profund starea emoțională a pacientelor. De multe ori, diagnosticarea infertilității generează sentimente negative, acestea fiind exacerbate de presiunea socială sau familială, care pune accent pe rolul femeii de a deveni mamă. Toate acestea pot produce izolare socială și conflicte interpersonale, mai ales în cadrul relației de cuplu.

Studiul a subliniat, de asemenea, că suplimentar impactului emoțional, tratamentele pentru infertilitate aduc și o povară financiară semnificativă. Procedurile de reproducere asistată sunt adesea costisitoare și pot conduce la acumularea unui stres financiar semnificativ, mai ales în cazul în care tratamentele sunt necesare pe o perioadă îndelungată.

În acest context, studiul a evidențiat că există o corelație strânsă între impactul psihoemoțional și cel financiar, iar pacientele care se confruntă cu dificultăți financiare au un risc mai mare de a dezvolta tulburări precum anxietatea sau depresia.

Acest studiu a subliniat necesitatea unui suport psihologic adecvat pentru a ajuta pacientele să facă față stresului și anxietății asociate cu infertilitatea, dar și a unui sprijin financiar pentru a reduce povara economică a tratamentelor.

În **concluzia generală** a tezei am evidențiat importanța implementării unui

management integrat al infertilității care să abordeze nu numai aspecte medicale, ci și psihologice și socioeconomice. O abordare holistică ar contribui la îmbunătățirea șanselor de concepție dar și la optimizarea calității vieții acestor paciente pe parcursul întregului proces de tratament. În acest sens, integrarea unui cadru multidisciplinar în tratamentul infertilității este esențială pentru un succes maxim. Astfel, echipele de tratament ar trebui să fie formate din profesioniști din diferite domenii (ginecologi, psihologi, asistenți sociali), care să colaboreze pentru a oferi un suport complet pacientelor.

Această cercetare oferă o bază solidă pentru dezvoltarea unor protocoale de tratament personalizate, ținând cont de complexitatea și particularitățile fiecărui caz de infertilitate.

Ca și **contribuții personale**, cercetarea a adus o serie de contribuții semnificative în domeniul infertilității, subliniind complexitatea subiectului și necesitatea unor abordări integrate. Textul a extins literatura de specialitate prin analiza detaliată a infertilității ca fenomen multifactorial. Studiile realizate au fost caracterizate de o riguroasă metodologie de cercetare care a inclus analize multiple asupra datelor. Prin utilizarea chestionarului am reușit să obțin date variate și relevante care reflectă starea pacientelor.

Datele studiate au evidențiat interconexiunea dintre factorii biologici, psihologici, sociali, promovând o abordare holistică în evaluarea și tratamentul infertilității. Prin evidențierea acestor relații complexe teza contribuie semnificativ la dezvoltarea unui cadru teoretic ce poate ghida viitoarele cercetări în domeniu. Astfel, rezultatele obținute au permis nu numai aprofundarea înțelegerii fenomenului infertilității, dar și crearea unui punct de plecare pentru explorarea unor soluții inovatoare în domeniu sănătății reproductive.

O altă contribuție importantă a cercetării constă în propunerea unor abordări mai personalizate și integrate în gestionarea infertilității, luând în considerare pe lângă dimensiunea medicală și aspectele psihologice, sociale și economice. Aceasta poate oferi un cadru de acțiune care poate sprijini atât profesioniștii din domeniu sănătății cât și pacienții în adaptarea strategiilor terapeutice la nevoile individuale. În acest sens, teza promovează un model multidisciplinar pentru optimizarea tratamentelor și sprijinul pacientelor într-un mod complet.

Teza subliniază necesitatea unui sistem de sprijin mai bine structurat la nivelul instituțiilor de sănătate, pentru a facilita accesul pacientelor la resursele necesare. Aceasta ar include pe lângă suportul financiar și servicii de consiliere și educație. Cercetarea propune direcții pentru dezvoltarea unor politici de sănătate publică care să asigure gestionarea acestor cazuri.

Contribuțiile personale ale acestei cercetări includ și propunerea unor studii

longitudinale care să urmărească evoluția pacientelor pe termen lung. Aceste studii ar putea să adâncească înțelegerea modului în care intervențiile integrate influențează atât succesul terapeutic cât și calitatea vieții subiecților.

Consider că este necesar ca **cercetările viitoare** să se concentreze pe evaluarea eficienței investigațiilor integrate. Studiile longitudinale care urmăresc evoluția pacientelor pe termen lung ar putea oferi perspective valoroase asupra modului în care diferitele tipuri de suport asupra pacientelor influențează rezultatul. Aceste date ar putea contribui la formarea unor protocoale mai eficiente și adaptate nevoilor individuale.

Un alt aspect important este promovarea conștientizării publice în ceea ce privește infertilitatea. Informarea populației poate contribui la reducerea stigmatizării și a izolării sociale pe care le experimentează multe dintre aceste femei.

De asemenea cercetări viitoare ar putea explora efectele abordărilor integrative asupra familiei și a relațiilor interumane, având în vedere impactul semnificativ pe care infertilitatea îl poate avea asupra vieții unui cuplu.

Prin toate aceste contribuții, cercetarea adusă de această teză avansează înțelegerea științifică a infertilității ca fenomen multifactorial, dar propune și soluții concrete pentru îmbunătățirea intervențiilor clinice și a strategiilor de suport. Astfel, teza deschide noi perspective pentru cercetările viitoare și pentru dezvoltarea unor abordări mai eficiente în gestionarea infertilității.

Una dintre propunerile esențiale pentru viitorul management al infertilității este crearea unui protocol de abordare care să includă evaluarea psihosocială a femeii cu infertilitate. Un prim pas important în acest sens ar fi crearea unui profil psihosocial detaliat al pacientei, care să permită o înțelegere mai clară a contextului său emoțional, psihologic și social. Acest profil ar trebui să fie elaborat la începutul procesului de diagnostic și tratament, pentru a ajuta echipa multidisciplinară să își adapteze intervențiile în mod corespunzător.

Bibliografie

- ¹ Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781. *Obstet Gynecol.* 2019 Jun;133(6):e377-e384. doi: 10.1097/AOG.0000000000003271. PMID: 31135764.
- ² Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA.* 2021 Jul 6;326(1):65-76. doi: 10.1001/jama.2021.4788. PMID: 34228062; PMCID: PMC9302705.
- ³ Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion Summary, Number 781. *Obstet Gynecol.* 2019 Jun;133(6):1294-1295. doi: 10.1097/AOG.0000000000003272. PMID: 31135761.
- ⁴ Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2021 Nov;116(5):1255-1265. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.08.038. Epub 2021 Oct 2. PMID: 34607703.
- ⁵ Bala R, Singh V, Rajender S, Singh K. Environment, Lifestyle, and Female Infertility. *Reprod Sci.* 2021 Mar;28(3):617-638. doi: 10.1007/s43032-020-00279-3. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32748224.
- ⁶ Sartorius GA, Bürgin L, Kaufmann F, De Geyter C. Begleitende Morbidität bei Sterilität [Comorbidity in infertile couples]. *Ther Umsch.* 2009 Dec;66(12):779-87. German. doi: 10.1024/0040-5930.66.12.779. PMID: 19950056.
- ⁷ Bhamani SS, Zahid N, Zahid W, Farooq S, Sachwani S, Chapman M, et al. Association of depression and resilience with fertility quality of life among patients presenting to the infertility centre for treatment in Karachi, Pakistan. *BMC Public Health.* 2020;20(1):1–11
- ⁸ Bonavina G, Taylor HS. Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Oct 26;13:1020827. doi: 10.3389/fendo.2022.1020827. PMID: 36387918; PMCID: PMC9643365.
- ⁹ Jose-Miller AB, Boyden JW, Frey KA. Infertility. *Am Fam Physician.* 2007 Mar 15;75(6):849-56. PMID: 17390595.
- ¹⁰ Lindsay TJ, Vitrikas KR. Evaluation and treatment of infertility. *Am Fam Physician.* 2015 Mar 1;91(5):308-14. Erratum in: *Am Fam Physician.* 2015 Sep 15;92(6):437. PMID: 25822387.
- ¹¹ Dhanushi Fernando W, Vincent A, Magraith K. Premature ovarian insufficiency and infertility. *Aust J Gen Pract.* 2023 Jan-Feb;52(1-2):32-38. doi: 10.31128/AJGP-08-22-6531. PMID: 36796766.
- ¹² Ghaffari F, Arabipoor A. The role of conception type in the definition of primary and secondary infertility. *Int J Reprod Biomed.* 2018 May;16(5):355-356. PMID: 30027152; PMCID: PMC6046205.
- ¹³ Hanevik HI, Hessen DO. IVF and human evolution. *Hum Reprod Update.* 2022 Jun 30;28(4):457-479. doi: 10.1093/humupd/dmac014. PMID: 35355060.
- ¹⁴ Hopwood N. Reconstructing Robert Edwards: biography and the history of reproduction. *Reprod Biomed Online.* 2020 May;40(5):605-612. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.02.010. Epub 2020 Feb 25. PMID: 32280012.
- ¹⁵ Choe J, Shanks AL. In Vitro Fertilization. 2023 Sep 4. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 32965937.
- ¹⁶ Jain M, Singh M. Assisted Reproductive Technology (ART) Techniques. 2023 Jun 7. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 35015434.
- ¹⁷ Solecki R et al (2017) Scientific principles for the identification of endocrine-disrupting chemicals: a consensus statement. *Arch Toxicol* 91(2):1001–1006. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1866-9>
- ¹⁸ Burgaud M, Bretin B, Reignier A, De Vos J, David L. Du nouveau dans les modèles d'étude de l'embryon humain [New models to study human embryonic development]. *Med Sci (Paris).* 2023 Feb;39(2):129-136. French. doi: 10.1051/medsci/2023018. Epub 2023 Feb 17. PMID: 36799747.
- ¹⁹ Adamson GD, Zegers-Hochschild F, Dyer S. Global fertility care with assisted reproductive technology. *Fertil Steril.* 2023 Sep;120(3 Pt 1):473-482. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.01.013. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36642305.
- ²⁰ Loy SL, Ku CW, Tiong MMY, Ng CST, Cheung YB, Godfrey KM, Lim SX, Colega MT, Lai JS, Chong YS, Shek LP, Tan KH, Chan SY, Chong MF, Yap F, Chan JKY. Modifiable Risk Factor Score and Fecundability in a Preconception Cohort in Singapore. *JAMA Netw Open.* 2023 Feb 1;6(2):e2255001. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.55001. PMID: 36749588; PMCID: PMC10408273.
- ²¹ Fertility Awareness-Based Methods for Family Planning: A Literature Review. *J Christ Nurs.* 2020 Oct/Dec;37(4):E47-E48. doi: 10.1097/CNJ.0000000000000774. PMID: 32898078.
- ²² Muter J, Lynch VJ, McCoy RC, Brosens JJ. Human embryo implantation. *Development.* 2023 May 15;150(10):dev201507. doi: 10.1242/dev.201507. Epub 2023 May 31. PMID: 37254877; PMCID: PMC10281521.
- ²³ Leslie SW, Soon-Sutton TL, Khan MAB. Male Infertility. 2024 Feb 25. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 32965929.
- ²⁴ Souza MDCB, Silva LABD, Sequeira FF, Azevedo Antunes R, Souza MM. The management of infertility

- for primary care physicians. *Women Health*. 2023 Mar;63(3):194-203. doi: 10.1080/03630242.2023.2165599. Epub 2023 Jan 25. PMID: 36696953.
- ²⁵ Kohn JR, Katebi Kashi P, Acosta-Torres S, Beavis AL, Christianson MS. Fertility-sparing Surgery for Patients with Cervical, Endometrial, and Ovarian Cancers. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021 Mar;28(3):392-402. doi: 10.1016/j.jmig.2020.12.027. Epub 2020 Dec 26. PMID: 33373729.
- ²⁶ Guerri G, Maniscalchi T, Barati S, Gerli S, Di Renzo GC, Della Morte C, Marceddu G, Casadei A, Laganà AS, Sturla D, Ghezzi F, Garzon S, Unfer V, Bertelli M. Non-syndromic monogenic female infertility. *Acta Biomed*. 2019 Sep 30;90(10-S):68-74. doi: 10.23750/abm.v90i10-S.8763. PMID: 31577258; PMCID: PMC7233646.
- ²⁷ Lee MC, Chien PS, Zhou Y, Yu T. Prevalence and help-seeking for infertility in a population with a low fertility rate. *PLoS One*. 2024 Jul 18;19(7):e0306572. doi: 10.1371/journal.pone.0306572. PMID: 39024399; PMCID: PMC11257226.
- ²⁸ Silva ABP, Carreiró F, Ramos F, Sanches-Silva A. The role of endocrine disruptors in female infertility. *Mol Biol Rep*. 2023 Aug;50(8):7069-7088. doi: 10.1007/s11033-023-08583-2. Epub 2023 Jul 4. PMID: 37402067; PMCID: PMC10374778.
- ²⁹ Carrera M, Pérez Millán F, Alcázar JL, Alonso L, Caballero M, Carugno J, Dominguez JA, Moratalla E. Effect of Hysteroscopic Metroplasty on Reproductive Outcomes in Women with Septate Uterus: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2022 Apr;29(4):465-475. doi: 10.1016/j.jmig.2021.10.001. Epub 2021 Oct 11. PMID: 34648934.
- ³⁰ Hoek A, Wang Z, van Oers AM, Groen H, Cantineau AEP. Effects of preconception weight loss after lifestyle intervention on fertility outcomes and pregnancy complications. *Fertil Steril*. 2022 Sep;118(3):456-462. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.07.020. PMID: 36116799.
- ³¹ Yang X, Mu F, Zhang J, Yuan L, Zhang W, Yang Y, Wang F. Reproductive factors and subsequent pregnancy outcomes in patients with prior pregnancy loss. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024 Mar 25;24(1):219. doi: 10.1186/s12884-024-06422-1. PMID: 38528474; PMCID: PMC10964557.
- ³² Abdennebi I, Pasquier M, Vernet T, Levaillant JM, Massin N. Fertility Check Up: A concept of all-in-one ultrasound for the autonomous evaluation of female fertility potential: Analysis and evaluation of first two years of experience. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2022 Nov;51(9):102461. doi: 10.1016/j.jogoh.2022.102461. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36041695.
- ³³ Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril*. 2020 Feb;113(2):305-322. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.10.014. PMID: 32106976.
- ³⁴ Iwamoto A, Summers KM, Sparks A, Mancuso AC. Intracytoplasmic sperm injection versus conventional in vitro fertilization in unexplained infertility. *F S Rep*. 2024 Jun 19;5(3):263-271. doi: 10.1016/j.xfre.2024.06.003. PMID: 39381653; PMCID: PMC11456666.
- ³⁵ Noël I, Dodin S, Dufour S, Bergeron ME, Lefebvre J, Maheux-Lacroix S. Evaluation of predictor factors of psychological distress in women with unexplained infertility. *Ther Adv Reprod Health*. 2022 Mar 31;16:26334941211068010. doi: 10.1177/26334941211068010. PMID: 35386178; PMCID: PMC8977692.
- ³⁶ Latifi M, Allahbakhshian L, Eini F, Karami NA, Al-Suqri MN. Health Information Needs of Couples Undergoing Assisted Reproductive Techniques. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2022 Nov 18;27(6):522-530. doi: 10.4103/ijnmr.ijnmr_328_21. PMID: 36712307; PMCID: PMC9881548.
- ³⁷ Wyrwoll MJ, van der Heijden GW, Krausz C, Aston KI, Kliesch S, McLachlan R, Ramos L, Conrad DF, O'Bryan MK, Veltman JA, Tüttelmann F. Improved phenotypic classification of male infertility to promote discovery of genetic causes. *Nat Rev Urol*. 2024 Feb;21(2):91-101. doi: 10.1038/s41585-023-00816-0. Epub 2023 Sep 18. PMID: 37723288.
- ³⁸ Dyer S, Chambers GM, Adamson GD, Banker M, De Mouzon J, Ishihara O, Kupka M, Mansour R, Zegers-Hochschild F. ART utilization: an indicator of access to infertility care. *Reprod Biomed Online*. 2020 Jul;41(1):6-9. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.03.007. Epub 2020 Mar 14. PMID: 32448672.
- ³⁹ Popescu, Cristina-Diana; Hamoud, Bashar Haj; Sima, Romina Marina; Bobirca, Anca; Balalau, Oana Denisa; Amza, Mihaela; Micu, Romeo; Gorecki, Gabriel Petre; and Ples, Liana (2024) "Infertility as a possible multifactorial condition; the experience of a single center," *Journal of Mind and Medical Sciences: Vol. 11: Iss. 2, Article 25*. DOI: <https://doi.org/10.22543/2392-7674.1535>
- ⁴⁰ Popescu CD, Sima RM, Amza M, Bobei TI, Cirstoiu S, Ples L. Hysteroscopy for Infertility in Young Women - Our Experience. *Maedica (Bucur)*. 2023 Dec;18(4):631-638. doi: 10.26574/maedica.2023.18.4.631. PMID: 38348079; PMCID: PMC10859202.
- ⁴¹ Cristina Diana POPESCU, Romina Marina SIMA, Denisa Oana BALALAU, Mihaela AMZA, Delia BOGHEANU, Liana PLES, cMAEDICA – a Journal of Clinical Medicine, 2024; 19(3): 536-542

<https://doi.org/10.26574/maedica.2024.19.3.536>

- ⁴² Van Der Kelen A, Okutman Ö, Javey E, Serdarogullari M, Janssens C, Ghosh MS, Dequeker BJH, Perold F, Kastner C, Kieffer E, Segers I, Gheldof A, Hes FJ, Sermon K, Verpoest W, Viville S. A systematic review and evidence assessment of monogenic gene-disease relationships in human female infertility and differences in sex development. *Hum Reprod Update*. 2023 Mar 1;29(2):218-232. doi: 10.1093/humupd/dmac044. PMID: 36571510.
- ⁴³ Sang Q, Ray PF, Wang L. Understanding the genetics of human infertility. *Science*. 2023 Apr 14;380(6641):158-163. doi: 10.1126/science.adf7760. Epub 2023 Apr 13. PMID: 37053320.
- ⁴⁴ Brezina PR, Kutteh WH. Clinical applications of preimplantation genetic testing. *BMJ*. 2015 Feb 19;350:g7611. doi: 10.1136/bmj.g7611. PMID: 25697663.
- ⁴⁵ Lee IT, Kappy M, Forman EJ, Dokras A. Genetics in reproductive endocrinology and infertility. *Fertil Steril*. 2023 Sep;120(3 Pt 1):521-527. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.02.029. Epub 2023 Feb 26. PMID: 36849035.
- ⁴⁶ Faa G, Manchia M, Fanos V. Assisted Reproductive Technologies: A New Player in the Foetal Programming of Childhood and Adult Diseases? *Pediatr Rep*. 2024 Apr 26;16(2):329-338. doi: 10.3390/pediatric16020029. PMID: 38804372; PMCID: PMC11130896.
- ⁴⁷ Kaltsas A, Moustakli E, Zikopoulos A, Georgiou I, Dimitriadis F, Symeonidis EN, Markou E, Michaelidis TM, Tien DMB, Giannakis I, Ioannidou EM, Papatsoris A, Tsounapi P, Takenaka A, Sofikitis N, Zachariou A. Impact of Advanced Paternal Age on Fertility and Risks of Genetic Disorders in Offspring. *Genes (Basel)*. 2023 Feb 14;14(2):486. doi: 10.3390/genes14020486. PMID: 36833413; PMCID: PMC9957550.
- ⁴⁸ de Angelis C, Nardone A, Garifalos F, Pivonello C, Sansone A, Conforti A, Di Dato C, Sirico F, Alviggi C, Isidori A, Colao A, Pivonello R. Smoke, alcohol and drug addiction and female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020 Mar 12;18(1):21. doi: 10.1186/s12958-020-0567-7. PMID: 32164734; PMCID: PMC7069005.
- ⁴⁹ Palheta MS, Medeiros FDC, Severiano ARG. Reporting of uterine fibroids on ultrasound examinations: an illustrated report template focused on surgical planning. *Radiol Bras*. 2023 Mar-Apr;56(2):86-94. doi: 10.1590/0100-3984.2022.0048. PMID: 37168038; PMCID: PMC10165971.
- ⁵⁰ Toufig H, Benameur T, Twfieg ME, Omer H, El-Musharaf T. Evaluation of hysterosalpingographic findings among patients presenting with infertility. *Saudi J Biol Sci*. 2020 Nov;27(11):2876-2882. doi: 10.1016/j.sjbs.2020.08.041. Epub 2020 Sep 2. PMID: 33100842; PMCID: PMC7569106.
- ⁵¹ Matzuk MM, Lamb DJ. The biology of infertility: research advances and clinical challenges. *Nat Med*. 2008 Nov;14(11):1197-213. doi: 10.1038/nm.f.1895. Epub 2008 Nov 6. PMID: 18989307; PMCID: PMC3786590.
- ⁵² Popescu CD, Sima RM, Amza M, Bobei TI, Cirstoiu S, Ples L. Hysteroscopy for Infertility in Young Women - Our Experience. *Maedica (Bucur)*. 2023 Dec;18(4):631-638. doi: 10.26574/maedica.2023.18.4.631. PMID: 38348079; PMCID: PMC10859202.
- ⁵³ Stamatellos I, Apostolides A, Stamatopoulos P, Bontis J. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy depending on the size or number of the polyps. *Arch Gynecol Obstet*. 2008 May;277(5):395-9. doi: 10.1007/s00404-007-0460-z. Epub 2007 Sep 13. PMID: 17851673.
- ⁵⁴ Matzuk MM, Lamb DJ. The biology of infertility: research advances and clinical challenges. *Nat Med*. 2008 Nov;14(11):1197-213. doi: 10.1038/nm.f.1895. Epub 2008 Nov 6. PMID: 18989307; PMCID: PMC3786590.
- ⁵⁵ Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018 Dec;62:2-10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012. Epub 2018 Mar 16. PMID: 29555319.
- ⁵⁶ Bettocchi S, Nappi L, Ceci O, Selvaggi L. What does ' diagnostic hysteroscopy ' mean today ? The role of the new techniques. :303-8
- ⁵⁷ Berceanu C, Cernea N, Căpitănescu RG, Comănescu AC, Paitici Ș, Rotar IC, Bohîlțea RE, Olinca MV. Endometrial polyps. *Rom J Morphol Embryol*. 2022 Apr-Jun;63(2):323-334. doi: 10.47162/RJME.63.2.04. PMID: 36374138; PMCID: PMC9804076.
- ⁵⁸ Raz N, Feinmesser L, Moore O, Haimovich S. Endometrial polyps: diagnosis and treatment options - a review of literature. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2021 Oct;30(5):278-287. doi: 10.1080/13645706.2021.1948867. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34355659.
- ⁵⁹ Genovese F, Di Guardo F, Monteleone MM, D'Urso V, Colaleo FM, Leanza V, Palumbo M. Hysteroscopy as An Investigational Operative Procedure in Primary and Secondary Infertility: A Systematic Review. *Int J Fertil Steril*. 2021 Apr;15(2):80-87. doi: 10.22074/IJFS.2020.134704. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33687159; PMCID: PMC8052803.
- ⁶⁰ Vaduva CC, Constantinescu C, Serbanescu M, Dara L, Oancea MD, Carp-Veliscu A. The association between endometrial polyps, chronic endometritis, and IVF outcomes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023 Sep;27(18):8895-8904. doi: 10.26355/eurrev_202309_33810. PMID: 37782198.

-
- ⁶¹ Al-Husban N, Odeh O, AlRamahi M, Qadri S, Al-Husban H. Fertility-enhancing hysteroscopic surgery; multi-center retrospective cohort study of reproductive outcome. *BMC Womens Health*. 2023 Aug 29;23(1):459. doi: 10.1186/s12905-023-02562-2. PMID: 37644542; PMCID: PMC10464282.
- ⁶² Swift A, Reis P, Swanson M. Infertility-related stress and quality of life in women experiencing concurrent reproductive trauma. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2022 Jun;43(2):171-176. doi: 10.1080/0167482X.2021.2008901. Epub 2021 Dec 15. PMID: 34907847.
- ⁶³ Santa-Cruz DC, Agudo D. Impact of underlying stress in infertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2020 Jun;32(3):233-236. doi: 10.1097/GCO.0000000000000628. PMID: 32251093.
- ⁶⁴ Braverman AM, Davoudian T, Levin IK, Bocage A, Wodoslawsky S. Depression, anxiety, quality of life, and infertility: a global lens on the last decade of research. *Fertil Steril*. 2024 Mar;121(3):379-383. doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.01.013. Epub 2024 Jan 13. PMID: 38224730.
- ⁶⁵ Dadhwal V, Choudhary V, Perumal V, Bhattacharya D. Depression, anxiety, quality of life and coping in women with infertility: A cross-sectional study from India. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022 Sep;158(3):671-678. doi: 10.1002/ijgo.14084. Epub 2022 Jan 9. PMID: 34957556.
- ⁶⁶ Kumar R, Dhillon HS, Hashim U, Dhillon GK, Sasidharan S. Anxiety and depression among couples undergoing treatment for infertility with assisted reproductive techniques at an Indian centre. *Natl Med J India*. 2023 Sep-Oct;36(5):286-290. doi: 10.25259/NMJI_170_21. PMID: 38759992.
- ⁶⁷ Peipert BJ, Mebane S, Edmonds M, Watch L, Jain T. Economics of Fertility Care. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2023 Dec;50(4):721-734. doi: 10.1016/j.ogc.2023.08.002. Epub 2023 Sep 22. PMID: 37914490.
- ⁶⁸ Matorras R, Chaudhari VS, Roeder C, Schwarze JE, Bühler K, Hwang K, Chang-Woo C, Iniesta S, D'Hooghe T, Mathur R. Evaluation of costs associated with fertility treatment leading to a live birth after one fresh transfer: A global perspective. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2023 Jul;89:102349. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102349. Epub 2023 May 18. PMID: 37327667.
- ⁶⁹ Schmidt L. Social and psychological consequences of infertility and assisted reproduction - what are the research priorities? *Hum Fertil (Camb)*. 2009 Mar;12(1):14-20. doi: 10.1080/14647270802331487. PMID: 19330608.
- ⁷⁰ Szkodziak F, Krzyżanowski J, Szkodziak P. Psychological aspects of infertility. A systematic review. *J Int Med Res*. 2020 Jun;48(6):300060520932403. doi: 10.1177/0300060520932403. PMID: 32600086; PMCID: PMC7328491.
- ⁷¹ Ahmed TA, Ahmed SM, El-Gammal Z, Shouman S, Ahmed A, Mansour R, El-Badri N. Oocyte Aging: The Role of Cellular and Environmental Factors and Impact on Female Fertility. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1247:109-123. doi: 10.1007/5584_2019_456. PMID: 31802446.
- ⁷² Humeniuk E, Pucek W, Wdowiak A, Filip M, Bojar I, Wdowiak A. Supporting the treatment of infertility using psychological methods. *Ann Agric Environ Med*. 2023 Dec 22;30(4):581-586. doi: 10.26444/aaem/171874. Epub 2023 Sep 14. PMID: 38153057.