

**IMPACTUL FACTORILOR ETIOLOGICI ȘI DE RISC ASUPRA INFERTILITĂȚII LA FEMEI****THE IMPACT OF ETIOLOGICAL AND RISK FACTORS ON FEMALE INFERTILITY****Merza Linda-Eva, Eleonora Dinu**

Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania Brașov

Autor corespondent: **Eleonora Dinu**, e-mail [dinueleonora@yahoo.com](mailto:dinueleonora@yahoo.com)**Abstract:**

*Introduction:* Infertility is one of the major problems in a couple's life, resulting from damage to the reproductive system. The purpose of this paper is to investigate and synthesize the available information from the specialized literature regarding the etiological factors and risk factors associated with infertility in women.

*Objectives:* This systematic review aims to identify and classify the etiological factors involved in female infertility, assess the impact of each on female infertility, and determine the combined influence of etiologic and risk factors. Additionally, the study will examine the prevalence and incidence of these factors among the affected female population.

*Method:* The study was conducted following a systematic search performed in accordance with PRISMA guidelines. The databases used for the search included Web of Science, PubMed, Medscape, Google Scholar, and ResearchGate, covering a search period of the last five years (2019-2024).

*Results:* The study identified that older age and decreased ovarian reserve significantly reduce the chances of conception and the success of fertility treatments. Polycystic ovary syndrome accounts for a significant proportion of infertility cases. Tubal damage, influenced by infections and conditions such as pelvic inflammatory disease and endometriosis, represents a major cause of infertility. Uterine factors, including congenital abnormalities and acquired conditions, negatively affect fertility and pregnancy. Pelvic and peritoneal factors, such as endometriosis, and cervical factors, including structural abnormalities and infections, also contribute to infertility. Endocrine dysfunction and unexplained infertility may be associated with various conditions. Risk factors, including nutrition, obesity, stress, substance abuse consumption, sleep disorders and exposure to pollution, negatively impact reproductive health.

*Conclusions:* The results of this analysis highlight the complexity of female infertility and the necessity for comprehensive evaluation, as well as personalized diagnostic and treatment strategies. Recognizing the problem and providing positive and supportive measures for women with infertility contributes to better outcomes during the therapeutic process. An integrated approach to etiological and risk factors is essential for improving conception chances and reproductive health in women.

**Rezumat:**

*Introducere:* Infertilitatea reprezintă una dintre problemele majore din viața unui cuplu, rezultată din afectarea sistemului reproducător. Scopul acestei lucrări este de a investiga și sintetiza informațiile disponibile din literatura de specialitate referitoare la factorii etiologici și factorii de risc asociați infertilității la femei.

*Obiective:* Această analiză sistematică își propune să identifice și să clasifice factorii etiologici implicați în infertilitatea feminină, să evalueze impactul fiecăruia asupra acesteia și să determine influența combinată a factorilor cauzatori și de risc. De asemenea, studiul va examina prevalența și incidența acestor factori în rândul populației feminine afectate.

*Metodă:* Studiul a fost efectuat în urma unei căutări sistematice care a fost realizată în conformitate cu ghidurile PRISMA. Baza de date utilizată, pentru căutarea articolelor disponibile, a inclus Web of Science, PubMed, Medscape, Google Scholar și ResearchGate, cu o perioadă de căutare stabilită pentru ultimii 5 ani (2019-2024).

*Rezultate:* Studiul a identificat că vârsta înaintată și scăderea rezervei ovariene reduc semnificativ șansele de concepție și succesul tratamentelor de fertilitate. Sindromul ovarului polichistic este responsabil pentru un procent semnificativ al cazurilor de infertilitate. Afectarea tubară, influențată de infecții și afecțiuni precum bolile inflamatorii pelvine și endometrioza, reprezintă o cauză majoră a infertilității. Factorii uterini, inclusiv anomalii congenitale și afecțiunile dobândite, influențează negativ fertilitatea și sarcina. Factorii pelvieni și peritoneali, precum endometrioza, și factorii cervicali, incluzând anomalii structurale și infecții, contribuie, de asemenea, la infertilitate. Disfuncțiile endocrine și infertilitatea inexplicabilă pot fi asociate cu diverse afecțiuni. Factorii de risc, inclusiv nutriția, obezitatea, stresul, consumul de substanțe nocive,

tulburările de somn și expunerea la poluare, influențează negativ sănătatea reproductivă.

**Concluzii:** Rezultatele acestei analize evidențiază complexitatea infertilității feminine și necesitatea unei evaluări comprehensive, precum și a unor strategii personalizate de diagnostic și tratament. Recunoașterea problemei și oferirea de măsuri pozitive și de susținere pentru femeile cu infertilitate contribuie la obținerea unor rezultate mai bune în timpul procesului terapeutic. Abordarea integrată a factorilor etiologici și de risc este esențială pentru îmbunătățirea șanselor de concepție și sănătatea reproductivă a femeilor.

**Key-words:** *Female infertility; etiological factors; risk factors; unexplained infertility; conception*

**Cuvinte cheie:** *Infertilitate feminină; factori etiologici; factori de risc; infertilitatea inexplicabilă; concepție*

## 1. Introducere:

Infertilitatea reprezintă o problemă majoră de sănătate globală, având un impact semnificativ asupra calității vieții cuplurilor afectate.

Conform Organizației Mondiale a Sănătății, infertilitatea este definită ca „incapacitatea de a concepe după un an sau mai mult de contact sexual neprotejat” (OMS, 2023). Pe baza datelor colectate între 1990 și 2021, estimările globale pentru anul 2022 indică că aproximativ o femeie din 6 a experimentat infertilitatea la un moment dat în viața sa, cu o prevalență pe durata vieții estimată la 17,5% (OMS, 2023). Această definiție și aceste statistici subliniază gravitatea și răspândirea problemei, evidențiind necesitatea unei analize detaliate a factorilor care contribuie la infertilitate.

Complexitatea proceselor reproductive la femei este atât de mare încât chiar și cea mai mică perturbare a funcționării lor normale poate contribui la infertilitate. De asemenea, numeroase condiții patologice care afectează alte sisteme ale organismului pot perturba echilibrul funcțional al organelor genitale feminine, contribuind astfel la infertilitate (Rosati et al., 2015).

Infertilitatea nu este analizată în literatura de specialitate ca fiind o afecțiune, în sine, ea este prezentată ca o manifestare a unei posibile boli subiacente, uneori serioase, care afectează unul sau ambii parteneri (Dickey et al., 2000).

Fertilitatea este mai mare la femeile sănătoase în vârstă de 20-30 de ani, una din 4 rămânând însărcinate într-un ciclu menstrual, iar aceasta scade la una din 10 femei sănătoase de 40 de ani. Debutul începe, în general, printr-o descreștere graduală până la 35 de ani, urmând să scadă mai rapid după această vârstă (Walsh, 2024).

Având în vedere varietatea factorilor etiologici ai infertilității feminine, organizarea unor sesiuni educative în diverse etape, inclusiv înainte de căsătorie, înainte de sarcină, în timpul sarcinii și după naștere, ar putea fi crucială în

informarea cuplurilor despre factorii de risc controlabili și, implicit, în reducerea incidenței acestor riscuri (Moridi et al., 2019).

În acest context, analiza factorilor etiologici care contribuie la infertilitate devine esențială pentru a înțelege complexitatea acestei afecțiuni și pentru dezvoltarea unor soluții eficiente. Studiul propus va aduce contribuții importante la înțelegerea factorilor care contribuie la infertilitatea feminină, completând și extinzând cunoștințele existente în domeniu. Prin explorarea literaturii de specialitate, această analiză va aduce perspective noi asupra modului în care diverși factori etiologici interacționează și influențează infertilitatea, evidențiind impactul lor specific asupra sănătății reproductive feminine.

## 2. Scop și obiective:

Scopul acestei lucrări este de a investiga și sintetiza informațiile disponibile din literatura de specialitate, referitoare la factorii etiologici și la factorii de risc asociați infertilității la femei.

Pentru a obține o imagine clară și a evidenția complexitatea factorilor implicați în infertilitatea feminină, această analiză narativă urmărește identificarea și clasificarea factorilor etiologici, evaluarea impactului fiecărui factor asupra infertilității, determinarea influenței factorilor de risc și analizarea prevalenței și incidenței acestora.

## 3. Material și metodă:

### 3.1. Strategia de căutare și selecția studiilor

Căutarea sistematică a fost realizată conform ghidurilor PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

În perioada 16 noiembrie 2023 - 30 iunie 2024, au fost consultate următoarele baze de date electronice: Web of Science, PubMed, Medscape, Google Scholar și ResearchGate. Termenii folosiți în căutare au inclus: infertilitate feminină, cauze, femei.

### 3.2. Criterii de eligibilitate și selecția lucrărilor

Următoarele criterii de includere au fost utilizate pentru a identifica și delimita în mod clar parametrii pentru a ghida selecția articolelor relevante:

1. Articole care sunt disponibile în format electronic sau care sunt liber accesibile prin intermediul bazelor de date medicale recunoscute;

2. Studii care investighează impactul factorilor etiologici asupra infertilității la femei; articole care investighează o gamă largă de factori etiologici, inclusiv aspecte ovulatorii, tubare, uterine, pelvine, cervicale și endocrine;

3. Articole disponibile în limba engleză sau română pentru a asigura accesibilitatea și ușurința interpretării informațiilor;

4. Articole care prezintă date sau concluzii complete, clare, cu o bază solidă în dovezi științifice;

5. Studii care prezintă rezultate și analize relevante pentru a contribui la o înțelegere aprofundată a interacțiunii factorilor etiologici cu infertilitatea la femei.

Pentru o selecție adecvată a articolelor, s-au aplicat următoarele criterii de excludere:

1. articole publicate în revistele de specialitate mai vechi de 5 ani;

2. articole disponibile doar ca abstract și recenzii sistematice;

3. studii care analizează doar metodele de diagnostic sau tratament al infertilității atât la femei, cât și la bărbați;

4. articole axate pe alte afecțiuni medicale sau factori care nu sunt direct relevanți pentru obiectivele cercetării infertilității la femei;

5. studii exclusiv despre infertilitatea masculină sau alte aspecte ale reproducerii umane care nu includ infertilitatea feminină.

Căutarea bibliografică a fost efectuată independent. Pe baza titlului și a rezumatului, a fost efectuată o selecție inițială a articolelor, urmată de o revizuire atentă a textului integral pentru selecția finală. Orice discrepanțe au fost rezolvate prin reevaluare minuțioasă. În plus, listele de referințe din alte revizuirii au fost căutate manual pentru a asigura o căutare cuprinzătoare.

### 4. Rezultate:

În total, 6.379 de studii au fost identificate prin baza de date Web of Science. După elimi-

narea duplicatelor, au rămas 6.346 de studii. Aplicând criteriile de excludere 1 și 2 (articole publicate în reviste de specialitate nu mai vechi de 5 ani; articole disponibile doar sub formă de abstract și recenzii sistematice), au fost excluse 2.184 de studii. Dintre acestea, 675 de articole au fost analizate. După aplicarea criteriilor 3 și 4 (studii care analizează doar metodele de diagnostic sau tratament al infertilității atât la femei, cât și la bărbați; articole care se concentrează pe alte afecțiuni medicale sau alți factori, care nu sunt direct relevanți pentru obiectivele și domeniul cercetării infertilității la femei), au fost excluse 398 de studii. Dintre articolele rămase, 215 studii au fost excluse conform criteriului 5 (studii care se concentrează exclusiv pe infertilitatea masculină sau pe alte aspecte ale reproducerii umane, excluzând infertilitatea feminină). Ulterior, 62 de studii au fost evaluate în detaliu pentru eligibilitate. În final, 45 de studii care au îndeplinit criteriile de selecție au fost incluse în analiza finală. Detaliile procesului de selecție a studiilor sunt prezentate în diagrama PRISMA (Figura 1).

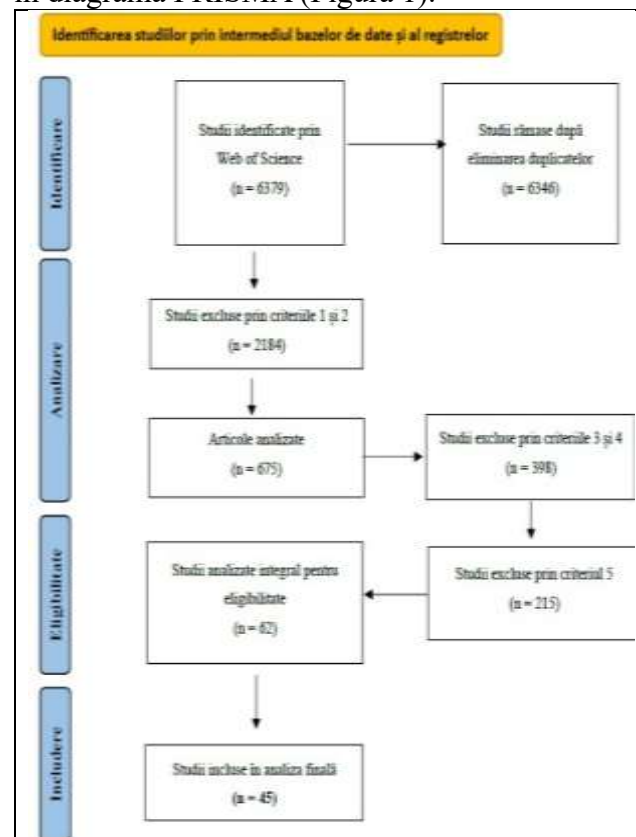


Figura 1. Diagrama de flux PRISMA

| Nr. crt. | Autori      | Tara        | Nr. pacienți analizați/nr. articole analizate | Data publicării | Revista în care a fost publicat                                   |
|----------|-------------|-------------|---|-----------------|---|
| 1.       | Abd El-Kad  | Egipt       | 109 femei                                     | apr.19          | International Journal of Fertility and Sterility                  |
| 2.       | Al-Mutawa   | Arabia Saud | 192 femei                                     | feb.23          | Journal of King Saud University Science                           |
| 3.       | Altamimi    | Bahrain     | 441 pacienți (252 femei)                      | 16.iul.19       | Bahrain Medical Bulletin  |
| 4.       | Azargoon    | Iran        | 75 femei                                      | apr.19          | International Journal of Fertility & Sterility                    |
| 5.       | Cao, Wang   | China       | 160 femei                                     | 28.feb.22       | Cellular and Molecular Biology                                    |
| 6.       | Coccia, Na  | Italia      | 113 articole                                  | 19.mai.22       | International Journal of Environmental Research and Public Health |
| 7.       | den Heijer  | Anglia      | 8346 femei                                    | 15.oct.19       | Clinical Infectious Diseases                                      |
| 8.       | Dutta et al | Malaysia    | 114 articole                                  | sept.22         | Environmental Science and Pollution Research                      |
| 9.       | Etrusco et  | Italia      | 167 femei                                     | 17.nov.22       | Journal of Obstetrics and Gynaecology                             |
| 10.      | Guyansyah   | Indonezia   | 190 pacienți (95 femei)                       | 28.apr.21       | Bali Medical Journal  |
| 11.      | He & Wan    | SUA         | 3665 femei                                    | 19.apr.23       | Frontiers in Endocrinology  |
| 12.      | Homer       | Australia   | 60 articole                                   | ian.20          | Seminars in Reproductive Medicine                                 |
| 13.      | Hsu et al.  | Taiwan      | 22396 femei                                   | 07.sept.20      | International Journal of Environmental Research and Public Health |
| 14.      | Khalesi &   | Iran        | 160 (80 femei)                                | 08.apr.24       | BMC Womens Health   |
| 15.      | Kumar et a  | Anglia      | 105 articole                                  | feb.23          | Journal of Human Nutrition and Dietetics                          |
| 16.      | Lee et al.  | Coreea de   | 987 femei                                     | 18.mar.24       | Journal of Korean Medical Science                                 |
| 17.      | Legese et   | Etiopia     | 12282 (6141 femei)                            | 12.oct.23       | PLoS One  |
| 18.      | Liang & Li  | SUA         | 19225 (9776 femei)                            | 10.mai.22       | Frontiers in Endocrinology  |
| 19.      | Marrero, A  | Cuba        | 137 femei                                     | 31.dec.19       | Revista Finaly  |
| 20.      | Merritt, B  | SUA         | 41 de articole                                | mar.20          | Radiologic Clinics of North America                               |
| 21.      | Merritt, B  | SUA         | 42 de articole                                | mar.20          | Radiologic Clinics of North America                               |
| 22.      | Mohana &    | India       | 100 pacienți (50 femei)                       | 26.aug.20       | Journal of Pharmaceutical Research International                  |
| 23.      | Moridi et   | Iran        | 500 pacienți (250 femei)                      | iul.19          | International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences |
| 24.      | Mu et al.   | China       | 7 femei                                       | iul.19          | Journal of Medical Genetics                                       |
| 25.      | Omidvar-N   | Iran        | 150 femei                                     | iun.24          | Cytokine  |
| 26.      | Özer, Özer  | Turcia      | 37 articole                                   | 30.oct.22       | Duzce Medical Journal   |
| 27.      | Pirtea et a | Franta      | 58 articole                                   | iul.22          | Fertility and Sterility   |
| 28.      | Poornowr    | Iran        | 346 femei                                     | ian.19          | Journal of Clinical and Diagnostic Research                       |
| 29.      | Practice C  | SUA         | 41 articole                                   | nov.21          | Fertility and Sterility   |
| 30.      | Roba et al  | Africa de E | 38020 femei                                   | 15.dec.22       | Frontiers in Global Womens Health                                 |
| 31.      | Saadati et  | Iran        | 1310 pacienți (655 femei)                     | 13.oct.20       | International Journal of Reproductive Biomedicine                 |
| 32.      | Shirinova,  | Turcia      | 44 articole                                   | 30.oct.22       | Duzce Medical Journal   |
| 33.      | Stocker et  | Anglia      | 88 femei                                      | feb.21          | ACTA Obstetrica et Gynecologica Scandinavica                      |
| 34.      | Wall et al. | SUA         | 77 articole                                   | mai.20          | Journal of the American College of Radiology                      |
| 35.      | Wang et a   | China       | 48 femei                                      | 31.iun.23       | Annals of Translational Medicine                                  |
| 36.      | Wang et a   | SUA         | 1577 femei                                    | 01.iun.24       | BMC Womens Health   |
| 37.      | Wasim, Qa   | Pakistan    | 576 femei                                     | mar.19          | Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences                  |
| 38.      | Wieczorek   | Polonia     | 511 femei                                     | 03.iun.24       | Scientific Report   |
| 39.      | Xu et al.   | Finlanda    | 162007 pacienți (75450 femei)                 | 28.sept.22      | Nutrients   |
| 40.      | Yan et al.  | China       | 89 femei                                      | 22.oct.20       | BMC Pregnancy and Childbirth                                      |
| 41.      | Yuan et al. | China       | 60 femei                                      | 10.mai.22       | Frontiers in Genetics   |
| 42.      | Zhang et a  | China       | 1754 femei                                    | 01.mar.21       | BMC Women's Health  |
| 43.      | Zhang et a  | SUA         | 3903 femei                                    | 20.iun.24       | Frontiers in Endocrinology  |
| 44.      | Zhao, Cher  | SUA         | 1820 femei                                    | oct.23          | Sleep and Breathing   |
| 45.      | Zhao et al  | China       | 465 femei                                     | 09.apr.21       | Frontiers in Cell and Developmental Biology                       |

Tabelul 1. Caracteristicile studiilor analizate

4.1. Prezentarea generală a studiilor

Pentru această cercetare, a fost realizată o sinteză a articolelor identificate, colectând informații esențiale despre fiecare studiu, cum ar fi autorii, țara de desfășurare a cercetării, numărul de participanți sau articole analizate, data publicării și jurnalul în care a fost publicat (Tabelul 1). Această abordare a facilitat o evaluare comparativă și a permis identificarea tendințelor și lacunelor de cunoaștere în domeniul studiat.

În total, 45 de studii au fost analizate, iar Tabelul 2 prezintă o selecție de 34 de articole, axate pe studii efectuate pe grupuri de femei. Celelalte 11 articole cuprind analize teoretice și revizuirii de literatură. Tabelul oferă o vedere de ansamblu asupra distribuției geografice și a numărului de paciente analizate privind infertilitatea. Au fost analizate 7 studii din China, 6 din Iran, 5 din Statele Unite ale Americii, 2 din Anglia și câte 1 studiu din țări precum Egipt, Arabia Saudită, Bahrain, Italia, Indonezia,

Taiwan, Coreea de Sud, Etiopia, Cuba, India, Africa de Est, Pakistan, Polonia și Finlanda. Această distribuție arată o intensă activitate de cercetare în Asia, în special în China și Iran, cu un interes major și în Statele Unite.

| Tara           | Numărul de studii | Nr. pacienți analizați        |
|----------------|-------------------|-------------------------------|
| Egipt          | 1                 | 109 femei                     |
| Arabia Saudită | 1                 | 192 femei                     |
| Bahrain        | 1                 | 441 pacienți (252 femei)      |
| Iran           | 6                 | 1556 femei                    |
| China          | 7                 | 2583 femei                    |
| Italia         | 1                 | 167 femei                     |
| Anglia         | 2                 | 8434 femei                    |
| Indonezia      | 1                 | 190 pacienți (95 femei)       |
| SUA            | 5                 | 20741 femei                   |
| Taiwan         | 1                 | 22396 femei                   |
| Coreea de Sud  | 1                 | 987 femei                     |
| Etiopia        | 1                 | 12282 pacienți (6141 femei)   |
| Cuba           | 1                 | 137 femei                     |
| India          | 1                 | 100 pacienți (50 femei)       |
| Africa de Est  | 1                 | 38020 femei                   |
| Pakistan       | 1                 | 576 femei                     |
| Polonia        | 1                 | 511 femei                     |
| Finlanda       | 1                 | 162007 pacienți (75450 femei) |

Tabelul 2. Țările în care au fost realizate studiile



4.2.Principalele constatări tematice

Această revizuire sistematică a examinat principalii factori etiologici, factorii de risc și infertilitatea inexplicabilă la femei. Temele recurente au fost clasificate în trei domenii: „Identificarea factorilor etiologici cheie”, „Evaluarea factorilor de risc” și „Explorarea infertilității inexplicabile”. Vom discuta despre impactul acestor factori asupra infertilității feminine și implicațiile clinice ale infertilității inexplicabile.

4.2.1. Factori ovulatori și ovarieni:

Factorii ovulatori și ovarieni, cum ar fi vârsta înaintată, scăderea rezervei ovariene și sindromul ovarului polichistic (SOP), au un impact semnificativ asupra fertilității la femei (Özer, Özer & Kiran, 2022). Studiile arată că după vârsta de 35 de ani (Figura 2 și 3), calitatea ovocitelor scade considerabil, reducând șansele de concepție și succesul tratamentelor.

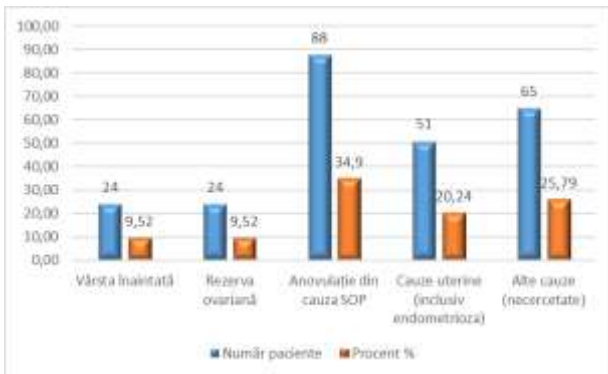


Figura 2. Impactul cauzelor ovariene și ovulatorii în infertilitatea la femei

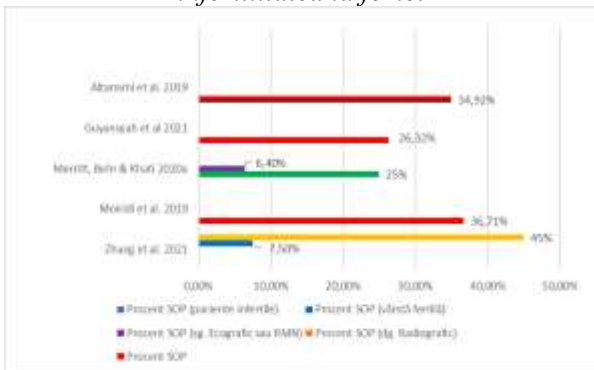


Figura 3. Incidența SOP la femeile infertile

SOP este una dintre cele mai frecvente cauze de infertilitate, afectând între 15-40% din cazurile de infertilitate la femei (Özer, Özer & Kiran, 2022). De asemenea, anovulația cauzată de SOP reprezintă o proporție semnificativă a cazurilor de infertilitate până la 57,5% (Moridi et al., 2019). Vârsta înaintată și scăderea rezervei ovariene au un impact semnificativ asupra infertilității,

subliniind importanța unei evaluări detaliate a factorilor ovulatori și ovarieni, precum și necesitatea unor strategii de tratament personalizate.

4.2.2. Factori tubari

Afectarea tubară este o cauză majoră a infertilității feminine, fiind determinată de infecții, boli inflamatorii pelvine (BIP), endometrioză și traumatisme, care duc la blocarea trompelor uterine (Merritt, Behr & Khati, 2020a). În țările în curs de dezvoltare, infecțiile pelvine duc la blocarea trompelor, cauzând infertilitate la un procent semnificativ din femeile afectate. Studiile analizate de Wasim, Qasim & Shafi (2019) evidențiază variațiile semnificative ale incidenței afectării tubare în infertilitatea feminină, în funcție de regiune. Factorul tubar joacă un rol important în infertilitate, cu o incidență ce variază considerabil între diferite zone geografice, influențată de prevalența infecțiilor pelvine, accesul la servicii de sănătate și factori socio-economici. Diagnosticarea corectă prin metode imagistice, cum ar fi HSG (Histerosalpingografia) și laparoscopia, este esențială pentru tratamentele adecvate, subliniind astfel impactul semnificativ al afectării tubare asupra infertilității. (Figura 4)

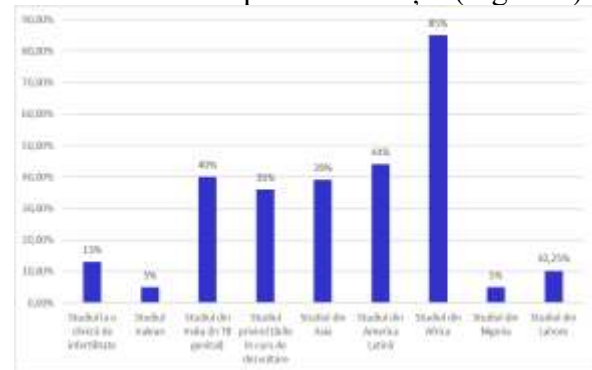


Figura 4. Incidența afectării tubare în infertilitatea la femei în funcție de regiune

4.2.3. Factori uterini:

4.2.3.a. Anomaliile congenitale uterine, precum uterul septat, unicornuat, bicornuat și alte malformații ale ductului müllerian, pot afecta fertilitatea și sarcina. Aceste anomalii sunt rezultatul dezvoltării eșuate a canalelor mülleriene în timpul vieții embrionare și necesită diagnosticare și gestionare adecvată. Conform studiului realizat de Merritt, Behr & Khati (2020b), prevalența acestor malformații la femeile infertile variază, uterul septat fiind cel mai frecvent întâlnit, în timp ce uterul arcuat este mai rar. Diagnosticarea precoce prin imagistică avansată

este esențială pentru tratamente eficiente, care pot îmbunătăți șansele de succes ale sarcinii (Figura 5).

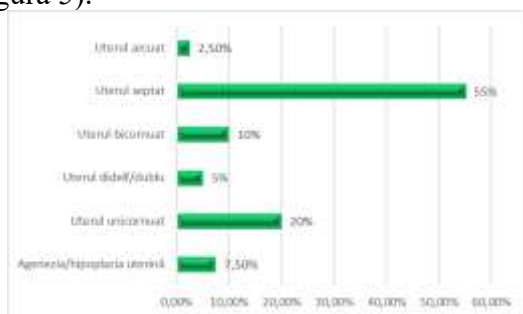


Figura 5. Prevalența anomaliilor ductului Müllerian la femeile infertile

#### 4.2.3.b. Afecțiunile dobândite ale uterului:

Afecțiunile uterine dobândite sunt un factor major în infertilitatea feminină, influențând negativ capacitatea de concepție și menținere a unei sarcini. Trei dintre cele mai comune afecțiuni uterine asociate cu infertilitatea sunt fibroamele/leiomiomele, polipii endometriali și sinechiile intrauterine (sindromul Asherman) (Mohana & Yuvarani, 2020). Acestea influențează negativ fertilitatea feminină, contribuind la dificultăți de implantare a embrionului, la sângerări anormale, la avorturi recurente și la complicații în timpul sarcinii. Diagnosticul precoce și tratamentul adecvat sunt esențiale pentru a îmbunătăți șansele de concepție și pentru a asigura o sarcină sănătoasă.

#### 4.2.4. Factori pelvieni/peritoneali:

Endometrioza, definită ca prezența țesutului endometrial în afara cavității uterine, este un factor semnificativ în infertilitatea feminină, afectând cel puțin o treime dintre femeile infertile și până la 10% dintre femeile aflate la vârsta reproductivă. Cauza exactă rămâne neclară, dar teoria menstruației retrograde sugerează că țesutul menstrual refulează prin trompele uterine și se plantează pe peritoneu, provocând endometrioza (Abd El-Kader et al., 2019). Un studiu realizat de Abd El-Kader et al. (2019) a arătat că 37,6% dintre femeile cu endometrioza aveau aderențe, cele mai frecvente fiind aderențele anexiale (Figura 6).

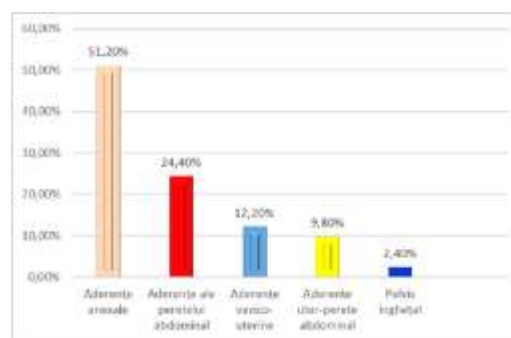


Figura 6. Tipuri de aderențe în endometrioza

Severitatea aderențelor a fost în principal moderată, cu 46,3% dintre cazuri prezentând un grad moderat de severitate. De asemenea, 22,0% dintre cazuri au fost clasificate ca severe, iar 31,7% au avut un grad ușor de severitate (Figura 7).

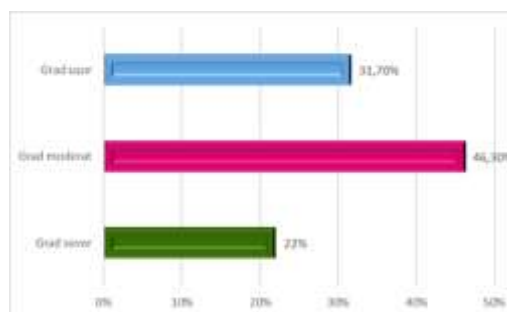


Figura 7. Severitatea aderențelor în endometrioza

Prevalența endometriozei variază semnificativ între studii, cu valori de la 0,77% până la 40% (Figura 8). Această variabilitate subliniază importanța diagnosticării corecte și a tratamentului eficient al endometriozei pentru îmbunătățirea șanselor de fertilitate și sănătatea reproductivă a femeilor afectate. (Guyansyah et al., 2021)

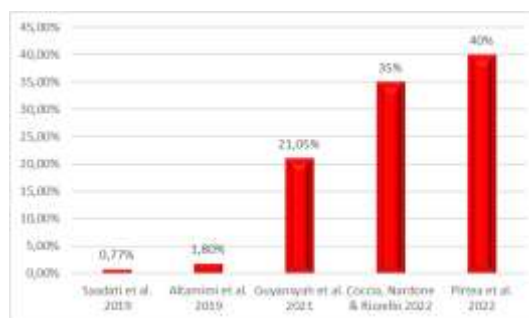


Figura 8. Prevalența endometriozei la femeile infertile

#### 4.2.5. Factori cervicali:

Factorul cervical reprezintă una dintre cauzele importante ale infertilității la femei. Acest factor poate implica atât anomalii structurale cât și funcționale ale colului uterin, influențând capaci-

tatea spermatozoizilor de a trece prin canalul cervical și de a ajunge la ovul pentru fertilizare. Cervicita, o inflamație a colului uterin, are o prevalență de 8,61% în Kunming și 10,86% în Dehong, conform studiului realizat de Zhang et al. (2021). Stenoza cervicală, o îngustare a canalului cervical, poate împiedica trecerea spermatozoizilor și provoacă diverse simptome obstructive ale fluxului menstrual, afectând și fertilitatea, conform Merritt, Behr & Khati (2020a). Infecțiile cu Chlamydia trachomatis sunt o cauză frecventă a infertilității tubare, iar la femeile infectate riscul de infertilitate este de 1.85 ori mai mare comparativ cu cele neinfectate (den Heijer et al., 2019). De asemenea, infecțiile cu HPV sunt asociate cu un risc mai mare de infertilitate, mai ales la femeile cu vârste între 26 și 35 de ani, având un raport de risc ajustat de 2.07 (Hsu et al., 2020). Impactul acestor factori asupra sănătății reproductive este semnificativ, subliniind necesitatea unui diagnostic rapid și tratament adecvat pentru a preveni complicațiile pe termen lung și a reduce riscul de infertilitate (Tabelul 3).

| Categorie   | Detalii                    | Valoare                     |
|---|----------------------------|-----------------------------|
| Prevalența cervicitei   | Kunming                    | 8,61%                       |
|   | Dehong                     | 10,86%                      |
| Incidența PID în funcție de testarea pentru Chlamydia                               | Netestate pentru Chlamydia | 1,1 la 1000 de persoane     |
|   | Chlamydia negative         | 1,4 la 1000 de persoane     |
|   | Chlamydia pozitive         | 5,4 la 1000 de persoane     |
| Incidența infertilității în funcție de statusul Chlamydia                           | Netestate pentru Chlamydia | 0,3 la 1000 de persoane     |
|   | Chlamydia negative         | 0,3 la 1000 de persoane     |
|   | Chlamydia pozitive         | 0,9 la 1000 de persoane     |
| Rata de incidență a infertilității la paciențele HPV comparativ cu cele fără HPV    | Paciențe cu HPV            | 5,89 la 1000 de persoane    |
|   | Paciențe fără HPV          | 4,2 la 1000 de persoane     |
| Riscul ajustat de infertilitate la paciențele cu HPV în funcție de grupul de vârstă | 15-25 de ani               | Raport de risc ajustat 1,20 |
|   | 26-35 de ani               | Raport de risc ajustat 2,07 |
|   | 36-45 de ani               | Raport de risc ajustat 0,33 |

Tabelul 3. Prevalența și incidența afecțiunilor cervicale care influențează infertilitatea la femei

#### 4.2.6. Factori hormonal/endocrini:

Influența endocrină reprezintă un factor crucial în etiologia infertilității feminine. Deși în ultimii cinci ani nu au fost realizate studii semnificative care să investigheze impactul specific al factorilor endocrini asupra infertilității la femei, această analiză narativă se concentrează pe evaluarea acestor determinanți.

##### 4.2.6.a. Disfuncțiile ovariene:

SOP reprezintă cea mai frecventă tulburare endocrină la femeile aflate în perioada reproductivă, fiind asociată cu tulburări de ovulație și infertilitate (Moridi et al., 2019). Conform articolului realizat de către Marrero, Alpizar & Ramos (2019), s-a menționat faptul că

prevalența SOP poate atinge până la 18% într-o populație comunitară, subliniind astfel importanța acestui sindrom în contextul sănătății reproductive feminine.

Insuficiența Ovariană Prematură (IOP) afectează 1% dintre femei înainte de vârsta de 40 de ani. Cursul clinic poate varia în funcție de instalarea menopauzei naturale, iar sarcinile spontane pot apărea în aproximativ 20% din cazuri. Prin urmare, este important să se investigheze etiologia cazurilor de IOP, inclusiv posibile cauze, precum autoimunitatea, anomaliile cromozomiale și premutația sindromului X fragil. Femeile cu IOP au șanse reduse de sarcină spontană, iar donarea de ovocite poate fi oferită ca opțiune pentru femeile care doresc un copil (Marrero, Alpizar & Ramos, 2019).

##### 4.2.6.b. Disfuncțiile tiroidiene:

Disfuncțiile tiroidiene, atât hipotiroidismul cât și hipertiroidismul, sunt frecvent asociate cu infertilitatea. Disfuncțiile tiroidiene sunt responsabile pentru 5,2% din cazurile de infertilitate, iar asocierea cu SOP adaugă alte 2,2 procente (Moridi et al., 2019). Disfuncțiile tiroidiene manifeste pot provoca tulburări menstruale și ovulatorii, conducând astfel la infertilitate (Özer, Özer & Kiran, 2022).

Hipotiroidismul determină scăderea nivelurilor serice de tiroxină și creșterea nivelurilor de TSH și prolactină, ceea ce duce la anovulație (Moridi et al., 2019). Femeile cu hipotiroidism prezintă modificări ale duratei ciclului menstrual și ale cantității de sângerare din cauza anovulației (Marrero, Alpizar & Ramos, 2019).

Hipertiroidismul și, implicit, tireotoxicoza cresc nivelurile de globulină de legare a hormonilor sexuali (SHBG) și estradiol, afectând negativ ovulația și fertilitatea (Moridi et al., 2019). Deși majoritatea femeilor cu hipertiroidism rămân ovulatorii, prevalența infertilității primare sau secundare la aceste femei este de 5,8% (Marrero, Alpizar & Ramos, 2019).

##### 4.2.6.c. Cauze hipotalamice:

Amenoreea hipotalamică reprezintă o cauză semnificativă a infertilității feminine, rezultând dintr-o modificare a modelului normal de secreție episodică a hormonului de eliberare a gonadotropinei (GnRH). Această disfuncție duce la eșecul ovulației și la amenoree. Cauzele amenoreei hipotalamice sunt variate și includ: amenoreea hipotalamică funcțională, care poate fi declanșată de exerciții fizice excesive, deficiente nutriționale sau suferință psihologică; amenoreea

hipotalamică fiziologică, întâlnită în perioadele postpartum și de alăptare; anovulația farmacologică, cauzată de utilizarea unor substanțe precum opiaceele; amenoreea asociată cu tulburări psihiatrice, cum ar fi anorexia nervoasă și bulimia. De asemenea, amenoreea hipotalamică poate rezulta din defecte organice ale axei hipofizare hipotalamice, incluzând deficiența congenitală de GnRH (Marrero, Alpizar & Ramos, 2019).

#### 4.2.6.d. Cauze hipofizare:

Hiperprolactinemia cauzată de tulburările hipofizare afectează fertilitatea prin nivele crescute de prolactină, care inhibă secreția de GnRH și conduce la anovulație. Hiperprolactinemia este responsabilă pentru 5,1% din cazurile de infertilitate, iar combinată cu SOP, adaugă alte 4,4 procente (Moridi et al., 2019). Prolactinoamele sunt cele mai frecvente tumori hipofizare și o cauză frecventă de hiperprolactinemie. Manifestările clinice ale hiperprolactinemiei variază, însă frecvent includ anomalii menstruale, galactoree sau cicluri menstruale regulate, dar asociate cu infertilitate. La femeile hiperprolactinemice care continuă să aibă menstruație, anomalii fazei luteale pot contribui la infertilitate. Prolactinoamele mari pot provoca insuficiență de gonadotropină din cauza efectului de masă, contribuind astfel la infertilitate (Marrero, Alpizar & Ramos, 2019).

Acromegalia este o tulburare endocrină caracterizată prin secreția excesivă de hormon de creștere (GH) și factor de creștere asemănător insulinei (IGF-1), având un impact semnificativ asupra funcției reproductive la femei. Disfuncția menstruală și scăderea fertilității sunt prezente la peste 50% dintre femeile cu acromegalie. Motivele acestor disfuncții sunt diverse, incluzând hipopituitarismul și scăderea rezervei de gonadotropină cauzate de distrugerea sau comprimarea celulelor gonadotrope. Un studiu de registru multicentric, care a inclus 363 de pacienți, a arătat că hipogonadismul a fost prezent la 57% dintre femeile cu acromegalie (Marrero, Alpizar & Ramos, 2019).

Boala Cushing se manifestă prin semne fizice, precum obezitatea centrală, faciesul lunar cu striile pigmentate, și modificări endocrine mai puțin vizibile: amenoreea, hirsutismul și infertilitatea. Neregulile menstruale și problemele de fertilitate sunt frecvent întâlnite la femeile cu sindrom Cushing. Mecanismele includ excesul de androgeni suprarenali și obezitatea, care duc

la conversia androgenilor în estrogeni și la un feedback aciclic inadecvat. Hiperkortisolemia poate bloca eliberarea gonadotropinei, afectând ciclul menstrual. Nivelurile crescute de CRH și ACTH pot afecta secreția de GnRH și LH, sugerând anovulația cronică hipotalamică. Un studiu pe 45 de femei cu sindrom Cushing dependent de ACTH a relevat că 80% aveau nereguli menstruale: 20% cicluri normale, 31,10% oligomenoree, 33,30% amenoree, 8,80% polimenoree și 6,60% cicluri variabile. Nivelurile scăzute de estradiol (E2) erau asociate cu niveluri ridicate de cortizol. Cortizolul seric a fost invers corelat cu E2, dar nu cu androgenii (Marrero, Alpizar & Ramos, 2019).

#### 4.2.6.e. Tulburări suprarenaliene:

Boala Addison are implicații semnificative asupra fertilității feminine. Datele despre impactul acestei afecțiuni asupra fertilității și a rezultatului sarcinii sunt limitate. Motivul din spatele acestor constatări nu este pe deplin clarificat. Fertilitatea redusă la femeile cu boala Addison este asociată cu insuficiența ovariană prematură, care afectează aproximativ 7% dintre aceste femei. Totuși, studiile prospective care estimează prevalența infertilității la femeile cu boala Addison lipsesc în literatură, ceea ce face dificilă formularea unor concluzii definitive pe acest subiect (Marrero, Alpizar & Ramos, 2019).

Hiperplazia suprarenală congenitală (CAH) este o tulburare autozomal recesivă ce afectează biosinteza corticosteroidilor suprarenali, fiind cel mai frecvent cauzată de deficiența de 21-hidroxilază (21-OH). Aceasta poate fi clasificată în forme clasice (pierdere de sare sau virilizare simplă) și forme neclasice (debut tardiv), cu o incidență de 1/15.000 pentru forma clasică. Femeile cu CAH se confruntă adesea cu menstruații neregulate, amenoreea fiind mai frecventă la cele cu forma de pierdere de sare. Numărul de sarcini este strâns legat de severitatea mutației. Fertilitatea redusă este determinată de scăderea activității sexuale din cauza anomaliilor genitale, o frecvență mai mare a homosexualității și statutului de persoană singură, precum și de sindromul ovarelor polichistice și hiperandrogenism, care duc la anovulație. Suplimentarea insuficientă cu corticosteroidi crește producția de androgeni, suprimând secreția de gonadotropină și rezultând în anovulație și infertilitate. Cu toate acestea,



femeile cu CAH au o rată de succes a sarcinilor de 54% pentru formele clasice și 67% pentru formele neclasice. Administrarea excesivă de glucocorticoizi poate reduce fertilitatea, iar tratamentul adecvat poate îmbunătăți semnificativ rezultatele fertilității la aceste paciente (Marrero, Alpizar & Ramos, 2019).

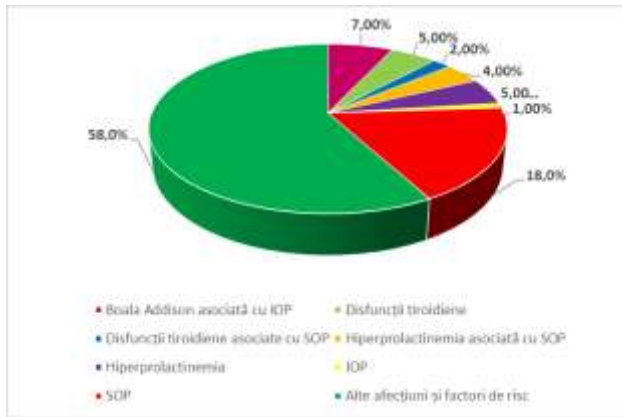


Figura 9. Prevalența tulburărilor endocrine și hormonale în infertilitatea la femei

Infertilitatea feminină este un fenomen complex și multifactorial, influențat de o gamă largă de tulburări endocrine care afectează echilibrul hormonal esențial pentru funcția reproductivă. Acești factori endocriini, care includ disfuncții ovariene, tiroidiene, hipotalamice, hipofizare, dar și afecțiuni ale glandelor suprarenale, pot interacționa într-un mod care perturbă procesele biologice implicate în concepție. Prevalența acestor tulburări endocrine, așa cum este ilustrat în Figura 9, reflectă importanța acestora în contextul infertilității, iar diferența până la 100% este determinată de alte patologii și factori de risc.

#### 4.2.7. Infertilitatea inexplicabilă:

Infertilitatea inexplicabilă reprezintă o condiție frustrantă pentru multe cupluri și se caracterizează prin incapacitatea de a concepe în ciuda efectuării tuturor testelor standard de fertilitate care nu evidențiază nicio cauză clară; această situație este adesea asociată cu diverse afecțiuni, cum ar fi sindromul foliculului nerupt luteinizat, factori imunologici și factori genetici.

4.2.7.a. *Sindromul foliculului nerupt luteinizat* (LUF) reprezintă o formă de anovulație în care foliculul ovarian se luteinizează fără a elibera ovocitul, ceea ce poate duce la infertilitate. LUF este prezent în aproximativ

10% din ciclurile femeilor fertile, dar incidența crește semnificativ la femeile infertile, în special în cazurile de infertilitate inexplicabilă. Într-un studiu prospectiv, incidența LUF a fost de 25,10% în primul ciclu de inseminare intrauterină (IUI) și a crescut la 56,50% în al doilea ciclu, cu o recurență de 78,60% la pacientele care au prezentat LUF inițial. De asemenea, s-a observat faptul că LUF a fost observat la 58,90% dintre femeile infertile care au suferit trei cicluri consecutive de IUI (Etrusco et al., 2022). Aceste date evidențiază faptul că LUF este un factor semnificativ în infertilitatea femeilor și ar trebui luat în considerare în evaluarea și tratarea infertilității inexplicabile.

#### 4.2.7.b. Factori imunologici

Cercetările recente sugerează că factorii imunologici joacă un rol esențial în etiologia infertilității inexplicabile, prin influențarea proceselor reproductive prin intermediul citokinelor, celulelor imune și altor componente ale sistemului imunitar. Citokinele inflamatorii precum factorul de necroză tumorală alfa (TNF- $\alpha$ ), interleukina-6 (IL-6), interleukina-8 (IL-8), factorul de creștere transformator  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) sunt prezente în nivele crescute la femeile infertile, în special la cele cu infertilitate tubară și endometrioză, afectând mediul uterin și implantarea embrionului. De asemenea, în cazurile de infertilitate inexplicabilă, s-au observat niveluri anormale de celule T reglatoare, anticorpi specifici (precum anticorpii antinucleari ANA, anticorpii antispermatici AsAb) și alte componente imunologice care interferează cu fertilizarea și implantarea (Figura 10) (Cao, Wang & Wu, 2022).

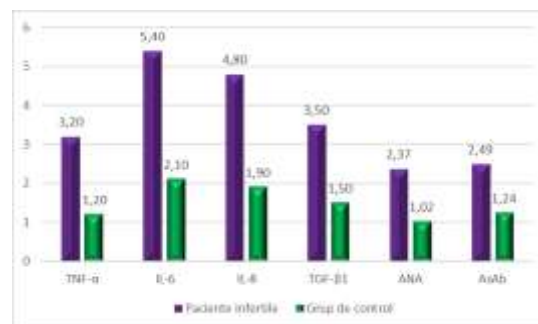


Figura 10. Prezența markerilor imunologici la pacientele infertile și în grupul de control

Celulele Natural Killer (NK) au fost asociate cu infertilitatea inexplicabilă și pierderile de sarcină recurente, având o activitate citotoxică

crescută, marcată prin expresia CD69 (Azargoon et al., 2019). Aceste date subliniază importanța evaluării imunității reproductive în diagnosticul și tratamentul infertilității inexplicabile, sugerând că strategiile terapeutice ce reglează răspunsurile imunitare disfuncționale ar putea îmbunătăți succesul reproductiv (Wang et al., 2023).

4.2.7.c. Factori genetici

Factorii genetici sunt recunoscuți pentru rolul lor semnificativ în infertilitatea inexplicabilă, iar cercetările recente au evidențiat numeroase mutații genetice asociate cu aceasta. Cercetările

recente realizate de Yuan et al. (2022) și Zhao et al. (2021) au evidențiat că mutațiile genetice în diverse gene sunt asociate cu infertilitatea feminină, așa cum se detaliază în tabelul 4. Aceste descoperiri subliniază importanța geneticii în infertilitatea feminină, indicând necesitatea unui diagnostic genetic precis și tratamentelor personalizate pentru a îmbunătăți fertilitatea. Integrarea testelor genetice cuprinzătoare și a intervențiilor genetice poate duce la strategii terapeutice inovatoare, crescând șansele de succes în reproducere.

| Tipo de anomalie genetică                | Gene implicate  | Caracteristici asupra infertilității  |
|--|---|---|
| Anomalii cromozomiale                    | X (sindrom Turner), XXX (sindrom triplu X)  | Insuficiență ovariană prematură, avort spontan, amenoree                              |
| Mutații în genele NLRP2 și NLRP5         | NLRP2, NLRP5  | Stop embrionar precoce, infertilitate datorată activării afectate a genomului zigotic |
| Polimorfisme în gena KISS1               | KISS1   | Asociere pozitivă cu IMC crescut, niciun rol semnificativ în infertilitate            |
| Mutații în panoul de gene ȳntă           | TUBB8, PATL2, WEE2, PAD16, TLE6, ZP1, ZP2, ZP3, PANX1, REC114, PLCZ1, CDC20, ANAPC, TRIP13, KPNA7, BTG4, DNAH11, CCNO, LHCGR, FOXP3 | Afectează maturizarea ovocitelor și fertilizarea                                      |
| Tulburări ale sistemului genital feminin | SHOX, WNT4, HNF1β, LHX1, TBX6   | Defecte în dezvoltarea tractului genital feminin, infertilitate                       |
| Insuficiență ovariană primară            | FMR1, TS, X fragil, GAL, POF1B, NOBOX, FIGLA, AMH, GREB1  | Menopauză precoce, insuficiență ovariană, amenoree                                    |
| Sindromul ovarului polichistic (SOP)     | DENND1A, LHCGR, FSHR, ZNF217, YAP1, INSR, RAB5B, C9orf3   | Anovulație, infertilitate, niveluri ridicate de androgeni                             |
| Disgezeza gonadală                       | SRY, DHH, MAP3, DEC1, SOX9, GATA4, AR, DMRT1, DMRT2, NROB1, FOG2, WT1, NR5A1  | Dezvoltare gonadală anormală, infertilitate   |

Tabelul 4. Corelația între anomaliile genetice și infertilitate

4.2.8. Factori de risc:

Infertilitatea feminină este modelată de o complexitate de factori interconectați, de la restricțiile alimentare și obezitate, la stres, consum de substanțe și expunerea la poluanți, fiecare influențând în mod subtil și profund echilibrul delicat al sănătății reproductive.

4.2.8.a. Restricțiile alimentare influențează fertilitatea prin efectele lor asupra nutriției și echilibrului hormonal necesar concepției. În urma unui studiu efectuat de Roba et al. (2022), pe baza unui eșantion de 38.020 de femei din 10 țări africane, s-a constatat că femeile subnutrite prezintă un risc cu 74% mai mare de infertilitate secundară decât femeile cu un IMC normal. Moridi et al. (2019) explică că dietele hipocalorice pot afecta fertilitatea prin perturbarea secreției de gonadotropină și ciclul ovarian, ducând la dezechilibre hormonale care afectează ovulația. De asemenea, eficiențele nutriționale pot întârzia pubertatea și afecta negativ performanța fizică, având impact asupra fertilității prin reducerea nivelurilor de estrogen și leptină, esențiali pentru procesele de ovulație și implantare. Prevalența infertilității secundare variază în Africa de Est în funcție de accesul la nutriție; de exemplu, rata este mai ridicată în

Burundi comparativ cu Kenya (Roba et al., 2022). În concluzie, nutriția adecvată este esențială pentru fertilitate, iar lipsa acesteia poate crește riscul de infertilitate secundară, subliniind importanța accesului la o dietă echilibrată pentru sănătatea reproductivă.

4.2.8.b. Obezitatea și variațiile IMC sunt factori importanți care afectează fertilitatea, valorile anormale ale IMC fiind asociate cu un risc crescut de infertilitate. Femeile cu un IMC de peste 30 kg/m<sup>2</sup> prezintă o incidență mai mare a infertilității secundare, aceasta putând ajunge la 40%, comparativ cu 20% la cele cu IMC normal (Lee et al., 2024). Totodată, femeile cu obezitate au un risc dublu de a dezvolta sindromul ovarelor polichistice. Pierderea a 5-10% din greutatea corporală îmbunătățește funcția ovariană și crește șansele de concepție, în timp ce gestionarea greutății poate reduce riscul de infertilitate cu aproximativ 25% (Khalesi & Kenarsari, 2024; Lee et al., 2024). În plus, fluctuațiile IMC, fie în sensul obezității, fie al subponderalității, sunt legate de tulburări menstruale și probleme de ovulație. Influența IMC asupra fertilității variază și geografic, subliniind necesitatea unor abordări personalizate de gestionare a greutății pentru

rezultate reproductive mai bune (Khalesi & Kenarsari, 2024).

4.2.8.c. *Stresul* are un impact major asupra fertilității, afectând funcțiile reproductive și echilibrul hormonal necesar concepției. Aproximativ 40% dintre femeile cu stres ridicat întâmpină dificultăți în concepție, față de 25% dintre cele cu stres redus. Stresul sever este asociat cu o prevalență de 50% a tulburărilor de ovulație, comparativ cu 30% în cazurile de stres moderat (Moridi et al., 2019). În contextul tratamentelor de fertilitate, stresul acut reduce succesul acestora cu 25%. Stresul cronic influențează disfuncțiile ovariene în 35% dintre cazuri, față de 20% la femeile cu stres scăzut, iar nivelurile reduse de estrogen cauzate de stres cronic apar în 30% dintre cazuri (Zhao, Chen & Xue, 2023). Reducerea stresului poate crește șansele de concepție cu 20%. De asemenea, în țările cu resurse limitate, 45% dintre femeile expuse la stres au probleme de fertilitate, față de 30% în țările dezvoltate, subliniind importanța accesului la servicii de gestionare a stresului (Khalesi & Kenarsari, 2024).

4.2.8.d. *Consumul de tutun, alcool și droguri recreative* sunt factori majori de risc pentru infertilitate, afectând calitatea ovocitelor, funcția ovariană și echilibrul hormonal. Fumatul scade rezerva ovariană și calitatea ovocitelor, crescând astfel dificultatea de a concepe și accelerând instalarea menopauzei (Moridi et al., 2019). Consumul excesiv de alcool este asociat cu tulburări menstruale și o scădere a ratei de fertilitate, prelungind timpul necesar concepției și reducând succesul procedurilor de reproducere asistată (Lee et al., 2024). De asemenea, drogurile recreative influențează negativ sănătatea reproductivă prin reducerea calității ovocitelor și provocarea tulburărilor menstruale, compromițând astfel capacitatea de concepție (Moridi et al., 2019; Zhao, Chen & Xue, 2023).

4.2.8.e. *Tulburările de somn și ritmul circadian* au un impact semnificativ asupra fertilității feminine. Femeile cu infertilitate recurentă de implantare (RIF) dorm mai puțin, au o calitate scăzută a somnului și prezintă somnolență diurnă crescută, aspecte care le afectează negativ fertilitatea (Stocker et al., 2021). Expunerea la lumină nocturnă și tulburările de somn perturbă ritmurile circadiene și afectează reglarea hormonilor necesari pentru reproducere, precum melatonina, crescând riscul de inferti-

litate. Dezechilibrele hormonale cauzate de problemele de somn influențează funcția ovariană și ciclurile ovariene, măbind riscul de infertilitate (Zhao, Chen & Xue, 2023). Astfel, un somn de calitate și un ritm circadian echilibrat sunt cruciale pentru menținerea fertilității la femei.

4.2.8.f. *Expunerea la poluare și metale grele, precum și la pesticide*, reprezintă factori de risc majori pentru fertilitatea feminină. Femeile expuse la poluarea atmosferică, în special la dioxid de azot și particule fine, prezintă o scădere a fertilității, având cicluri menstruale afectate și o probabilitate redusă de concepție, din cauza influenței asupra sistemului endocrin și a proceselor inflamatorii. Expunerea pe termen lung la metale grele precum plumbul, mercurul, cadmiul și arsenicul generează stres oxidativ și inflamație, afectând funcția ovariană și calitatea ovocitelor. Alte metale, cum sunt cromul, nichelul și cobaltul, perturbă funcția hormonală și ovariană, în timp ce cuprul, aurul și fierul pot avea efecte variabile în funcție de nivelul de expunere. De asemenea, expunerea la pesticide, inclusiv organofosfați și carbamați, interferează cu echilibrul hormonal, afectând ovulația și implantarea ovocitelor, ceea ce duce la o fertilitate redusă (Wieczorek et al., 2024).

4.2.8.g. *Statutul socio-economic* reprezintă un factor semnificativ în infertilitatea feminină, influențând sănătatea reproductivă și accesul la tratamente. Femeile cu venituri mai mari și un nivel educațional superior au un risc mai scăzut de infertilitate, având acces mai bun la servicii de sănătate (Lee et al., 2024; Roba et al., 2022). În schimb, stresul financiar și costurile ridicate ale tratamentelor pot contribui la anxietate și depresie, afectând negativ fertilitatea (Khalesi & Kenarsari, 2024). În țările în dezvoltare, malnutriția și insecuritatea alimentară sunt factori majori de risc pentru infertilitate (Moridi et al., 2019; Roba et al., 2022). De asemenea, femeile din mediul rural, cu acces limitat la educație și servicii de sănătate, au un risc mai mare de infertilitate secundară (Roba et al., 2022). Educația privind nutriția și promovarea unui stil de viață sănătos sunt esențiale pentru reducerea riscului de infertilitate, în special în rândul celor cu resurse financiare limitate (Lee et al., 2024).

4.2.8.h. *Violența sexuală* are un impact semnificativ asupra infertilității feminine, afectând sănătatea reproductivă prin traume fizice și

psihologice. Femeile infertile sunt mai expuse riscului de violență domestică, ceea ce agravează problemele de sănătate și dificultățile de concepție (Poornowrooz et al., 2019). Experiențele de violență sexuală contribuie la anxietate, depresie și disfuncții sexuale, afectând dorința, orgasmul și provocând dureri în timpul actului sexual (Khalesi & Kenarsari, 2024). De asemenea, victimele violenței sexuale pot avea acces redus la alimente și resurse, suferind de malnutriție, ceea ce sporește riscul de infertilitate, Stresul și traumele asociate cu violența pot duce la tulburări hormonale și probleme de ovulație (Poornowrooz et al., 2019). Astfel, programele de sănătate reproductivă trebuie să includă sprijin pentru victimele violenței sexuale, oferind consiliere, acces la servicii de sănătate și educație nutrițională pentru reducerea riscului de infertilitate (Khalesi & Kenarsari, 2024).

Factorii menționați influențează fertilitatea feminină într-un mod complex și interconectat, afectând echilibrul hormonal și funcțiile reproductive. Astfel, impactul cumulativ al acestor factori asupra sănătății reproductive subliniază necesitatea unor abordări integrate și preventive pentru a sprijini fertilitatea feminină.

### Concluzii:

Infertilitatea feminină este un fenomen complex, influențat de o combinație de factori fiziologici, genetici și de mediu, care interferează cu funcțiile esențiale pentru concepție. Acești factori afectează echilibrul hormonal, calitatea ovocitelor și capacitatea organismului de a susține o sarcină, având un impact semnificativ asupra fertilității. De aceea, implementarea unui diagnostic precoce și a unui tratament personalizat este esențială pentru identificarea și abordarea corectă a cauzelor specifice. Abordările integrate, care includ atât intervenții medicale, cât și educație și suport psihologic, sunt fundamentale pentru îmbunătățirea șanselor de concepție și a calității vieții femeilor afectate. Având în vedere complexitatea factorilor implicați, este important ca tratamentele să fie adaptate fiecărei paciente în parte, pentru a maximiza rezultatele și a îmbunătăți sănătatea reproductivă.

### Bibliografie

- [1] Abd El-Kader AI, Gonied AS, Mohamed ML, Mohamed SL. Impact of Endometriosis - Related Adhesions on Quality of Life among Infertile Women, *International Journal of Fertility and Sterility*, 2019, 13(1): 72-76; disponibil pe: Web of Science, accesat 7.12.2023, DOI: <https://doi.org/10.22074/ijfs.2019.5572>
- [2] Azargoon A, Mirrasouli Y, Barough MS et al. The State of Peripheral Blood Natural Killer Cells and Cytotoxicity in Women with Recurrent Pregnancy Loss and Unexplained Infertility, *International Journal of Fertility & Sterility*, 2019, 13(1): 12-17, disponibil pe: Web of Science, accesat 9.06.2024; DOI: <https://doi.org/10.22074/ijfs.2019.5503>
- [3] Cao HB, Wang L, Wu HH. Relationship between the Characteristics of Vaginal Secretion, Reproductive Immune Antibody and Infertility, *Cellular and Molecular Biology*, 2022, 68(2): 126-131; disponibil: Web of Science, accesat: 24.05.2024, DOI: <https://doi.org/10.14715/cmb/2022.68.2.18>
- [4] den Heijer CDJ, Hoebe CJP, Driessen JHM et al. Chlamydia trachomatis and the Risk of Pelvic Inflammatory Disease, Ectopic Pregnancy, and Female Infertility: A Retrospective Cohort Study Among Primary Care Patients, *Clinical Infectious Diseases*, 2019, 69(9): 1517-1525; disponibil: Web of Science, accesat: 24.05.2024; DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz429>
- [5] Dickey RP, Taylor TN, Rye PH et al. Infertility is a symptom, not a disease, *Fertility and Sterility*, 2000, 74(2): 398; disponibil: PubMed, accesat: 16.11.2023; DOI: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)00604-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(00)00604-x)
- [6] Etrusco A, Buzzaccarini G, Cucinella G et al. Luteinised unruptured follicle syndrome: pathophysiological background and new target therapy in assisted reproductive treatments, *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2022, 42(8): 3424-3428; disponibil: Web of Science, accesat: 24.05.2024; DOI: <https://doi.org/10.1080/01443615.2022.2153297>
- [7] Guyansyah, A, Wratsangka R, Dhanardono D et al. Primary infertility of male and female factors, polycystic ovary syndrome and oligoasthenoteratozoospermia dominate the infertile population in agricultural and industrial areas in Karawang Regency, West Java Province, Indonesia, *Bali Medical Journal*, 2021, 10(1): 167-173; disponibil: Web of Science, accesat: 7.12.2023; DOI: <http://dx.doi.org/10.15562/bmj.v10i1.2281>
- [8] Hsu LC, Tsui KH, Wei JCC. et al. Female Human Papillomavirus Infection Associated with Increased Risk of Infertility: A Nationwide Population-Based Cohort Study, *International*



- Journal of Environmental Research and Public Health, 2020, 17(18): 1-9; disponibil: Web of Science, accesat: 24.05.2024, DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17186505>.
- [9] Khalesi ZB, Kenarsari FJ. Anxiety, depression, and stress: a comparative study between couples with male and female infertility, BMC Womens Health, 2024, 24(228): 1-7, disponibil: Web of Science, accesat: 15.06.2024, DOI: <https://doi.org/10.1186/s12905-024-03072-5>
- [10] Lee J, Choo CW, Moon KY et al. Risk Factors for Infertility in Korean Women, Journal of Korean Medical Science, 2024, 39(10): 1-11, disponibil: Web of Science, accesat: 15.06.2024; DOI: <https://doi.org/10.3346/jkms.2024.39.e85> .
- [11] Marrero AQ, Alpizar EMR, Ramos JOG. Characterization of Women with Endocrine Infertility, Revista Finaly, 2019, 9(4): 246-256; disponibil: Web of Science, accesat: 7.12.2023; DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.970439>.
- [12] Merritt BA, Behr SC, Khati NJ. Imaging of Infertility, Part 1 Hysterosalpingograms to Magnetic Resonance Imaging, Radiologic Clinics of North America, 2020, 58(2): 215-225; disponibil: Web of Science, accesat: 23.01. 2024; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2019.10.010> .
- [13] Merritt BA, Behr SC, Khati NJ. Imaging of Infertility, Part 2 Hysterosalpingograms to Magnetic Resonance Imaging, Radiologic Clinics of North America, 2020, 58(2): 227-238; disponibil: Web of Science, accesat: 23.01.2024; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2019.10.011>.
- [14] Mohana T, Yuvarani R. Assessment of Etiological Factors of Female Primary Infertility, Journal of Pharmaceutical Research International, 2020, 32(14): 45-49; disponibil: Web of Science, accesat: 16.11.2023; DOI: <https://doi.org/10.9734/jpri/2020/v32i1430604> .
- [15] Moridi A, Roozbeh N, Yaghoobi H et al. Etiology and Risk Factors Associated with Infertility, International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences, 2019, 7(3): 346-353, disponibil: Web of Science, accesat: 16.11.2023; DOI: <https://doi.org/10.15296/ijwhr.2019.57>.
- [16] Organizația Mondială a Sănătății (OMS), Infertility prevalence estimates, 1990–2021 [online], Geneva: WHO, 2023: 1-78; disponibil: <https://www.who.int/publications/i/item/978920068315>; accesat: 16.11.2023; ISBN 978-92-4-006831-5.
- [17] Özer S, Özer A, Kiran H. Evaluation and Interpretation of Female Infertility, Duzce Medical Journal, 2022, 24(1): 49-55; disponibil: Web of Science, accesat: 24.11.2023; DOI: <https://doi.org/10.18678/dtfd.1181438>.
- [18] Poornowrooz N, Jamali S, Haghbeen M et al. The Comparison of Violence and Sexual Function between Fertile and Infertile Women: A Study from Iran, Journal of Clinical and Diagnostic Research, 2019, 13(1): QC9-QC11. disponibil: Web of Science, accesat: 15.06.2024; DOI: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2019/37993.12516>
- [19] Roba KT, Hassen TA, Wilfong T et al. Association of undernutrition and female infertility in East Africa: Finding from multi-country demographic and health surveys, Frontiers in Global Womens Health, 2022, 3(1049404): 1-10; disponibil: Web of Science; accesat: 15.06.2024; DOI: <https://doi.org/10.3389/fgwh.2022.1049404> .
- [20] Rosati E, Cristoforoni P, Testa V et al. Dicționar Medical Ilustrat de la A la Z: anatomie și fiziologie (cauze, simptome, diagnostic, tratament), medicamente, nutriție, tehnici terapeutice. Tradus de Bulumete M, Bocșa-Mălin O, Cerbone E et al. București: Ed. Litera, 2015, 105-108, ISBN 978-606-741-372-4.
- [21] Stocker LJ, Cagampang FR, Lu SL et al. Is sleep deficit associated with infertility and recurrent pregnancy losses? Results from a prospective cohort study, ACTA Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 2021, 100(2): 302-313; disponibil: Web of Science, accesat: 15.06.2024; DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.14008> .
- [22] Walsh M. Infertility statistics 2024: How many couples are affected by infertility? [online] 2024, disponibil la: <https://www.singlecare.com/blog/news/infertility-statistics/>; accesat: 2.02. 2024.
- [23] Wang CY, Zhao XD, Zhang HB et al. Comprehensive analysis of immune-related genes associated with the microenvironment of patients with unexplained infertility, Annals of Translational Medicine, 2023, 11(2): 1-19, disponibil: Web of Science, accesat: 24.05.2024; DOI: <https://doi.org/10.21037/atm-22-5810>.
- [24] Wasim T, Qasim K, Shafi N. Analysis of frequency of tubal factor of female infertility in tertiary care center of Lahore, Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences, 2019, 6(3): 4825-4829, disponibil: Web of Science, accesat: 24.11.2023; DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.2587068>.
- [25] Wiczorek K, Szczesna D, Radwan M et al. Exposure to air pollution and ovarian reserve parameters, Scientific Reports, 2024, 14(1): 461: 1-9; disponibil: Web of Science; accesat: 15.06.2024; DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50753-6>.
- [26] Yuan HX, Chen JH, Li N et al. Target-Sequencing of Female Infertility Pathogenic Gene Panel and a Novel TUBB8 Loss-of-Function Mutation, Frontiers in Genetics, 2022, 13: 865103: 1-11; disponibil: Web of

- Science; accesat: 24.05.2024; DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.865103>.
- [27] Zhang F, Feng Q, Yang L. Analysis of the etiologies of female infertility in Yunnan minority areas, *BMC Women's Health*, 2021, 21(1): 88: 1-7; disponibil pe: Web of Science; accesat: 2.02.2024; DOI: <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01216-5>.
- [28] Zhao JY, Chen Q, Xue X. Relationship between sleep disorders and female infertility among US reproductive-aged women, *Sleep and Breathing*, 2023, 27(5): 1845-1882. disponibil: Web of Science, accesat: 15.06.2024; DOI: <https://doi.org/10.1007/s11325-023-02802-7>.
- [29] Zhao L, Guan YC, Meng QX et al. Identification of Novel Mutations in CDC20: Expanding the Mutational Spectrum for Female Infertility,

*Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021, 9, (647130): 1-10. disponibil: Web of Science, accesat: 24.05. 2024; DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.647130>.

**Contribuția autorilor:** conceptualizare ML-E, ED; designul cercetării: ML-E, ED; validarea metodologiei: ML-E, ED; culegerea datelor: ML-E, analiza datelor și/sau interpretarea datelor: ML-E; scriere-pregătirea textului inițial ML-E, revizuire și editare: ED

**Surse de finanțare:** niciuna

**Conflicte de interese:** autorul nu are conflicte de interese relevante pentru acest articol.