

Klinika za ženske bolesti i porode Medicinskog fakulteta Sveučilišta i KBC-a u Zagrebu

## IDIOPATSKA NEPLODNOST UNEXPLAINED INFERTILITY

*Miro Kasum*

*Pregled*

**Ključne riječi:** idiopatska neplodnost, endometriozna, imunološka neplodnost, starenje jajnika, tubarna neplodnost

**SAŽETAK.** Idiopatska neplodnost označava nemogućnost zanošenja više od 12 mjeseci, pri kojoj unatoč temeljite dijagnostičke obrade nije poznat uzročni čimbenik. Kod standardnih dijagnostičkih pretraga ispituje se ovulacija, prohodnost maternice i jajovoda, ovarijska rezerva i spermogram. Kako se često iza idiopatske neplodnosti krije blaža endometriozna, oštećenje jajovoda, prijevremeno starenje jajnika te imunološka bolest, dijagnoza je stoga subjektivna, provizorna i podložna revizijama. Prosječna učestalost idiopatske neplodnosti je oko 15%, od čega je 25–30% u žena i 40–50% u muškaraca. U liječenju idiopatske neplodnosti koriste se promjene životnih navika, ekspektativni pristup, tempirani koitus, intrauterina inseminacija, indukcija ovulacije s inseminacijom te postupak izvantjelesne oplodnje. Uspješnost nakon promjena ponašanja je zanemariva, dok je stopa zanošenja nakon ekspektativnog pristupa 1–3%, uz tempirani snošaj oko 2%, inseminacijom 5%, uz indukciju ovulacije s inseminacijom 9,5–26%, a nakon postupka izvantjelesne oplodnje 20–40%. Kod trećeg neuspjeha indukcije ovulacije gonadotropinima s inseminacijom prelazi se na postupak izvantjelesne oplodnje, a kod svake preostale vrste liječenja ne preporuča se više od 3 do 6 pokušaja.

*Review*

**Key words:** unexplained infertility, endometriosis, immunological infertility, ovarian ageing, tubal infertility

**SUMMARY.** Unexplained infertility refers to the absence of a definable cause for a couple's failure to achieve pregnancy after 12 months of attempting conception despite a thorough evaluation. Currently, a thorough evaluation typically includes documentation of: adequate ovulation, tubal patency, normal uterine cavity, normal semen analysis and adequate ovarian oocyte reserve. Although the exact etiology of unexplained infertility is unknown, several possibilities have been proposed. Subtle changes in follicle development, ovulation, and in luteal phase have been reported in some women. In other couples, the male partner's semen analysis shows sperm concentration and motility at the lower end of the normal range. Many cases of unexplained infertility are probably caused by the presence of multiple factors (egg, female partner over 37 years of age, male partner with low normal semen parameters), each of them on their own do not significantly reduce fertility, but can reduce the pregnancy rate combined. Couples with unexplained infertility also had a higher rate of complete fertilization failure, subtle functional abnormalities in oocyte and/or sperm function and reduced oocyte fertilization and embryo cleavage rates compared to couples in whom tubal factor is the cause. It has been suggested that the term unexplained infertility is unsustainable, as condition such as endometriosis, tubal infertility, premature ovarian ageing and immunological infertility tend to be misdiagnosed as unexplained infertility. Despite improved diagnostic techniques, the average incidence of unexplained infertility has been reported to be approximately 15% among infertile couples, and varies from 0% to 37%. Unexplained infertility represents the single most frequent female infertility diagnosis, with a reported prevalence of approximately 25%–30% of all infertilities. Idiopathic male infertility is responsible for 40%–50% of all male infertility. The management of couples with unexplained infertility usually starts with treatments that consume few resources (life style changes, expectant management, timed intercourse, intrauterine insemination, clomiphene plus insemination) and moves sequentially to treatments requiring proportionally greater resources (gonadotropin injections plus insemination or in-vitro fertilization). Lifestyle changes may increase the pregnancy rate slightly. Approximately 1 to 3 per cent of couples with unexplained infertility become pregnant each month. Expectant management may be an option for the female partner less than 32 years of age, but not for the women over 37 years of age since their pregnancy rate is less than 1 percent per cycle. Useful treatments include insemination, clomiphene, clomiphene plus insemination, gonadotropin injections, gonadotrophin injections plus insemination and in-vitro fertilization. Intrauterine insemination was associated with a 5 percent per cycle pregnancy rate and the pregnancy rate per cycle was 9,5 percent for clomiphene plus insemination. A combined approach using both gonadotrophin injection and insemination reported the pregnancy rates between 9,5 and 26 percent. After failure of up to three cycles of the use of gonadotrophin injections plus insemination, this treatment should be limited because most pregnancies will occur in the first three cycles. In-vitro fertilization appears very useful for treatment of unexplained infertility because of 20 to 40 percent per cycle pregnancy rates. Patients who have total failure of fertilization after conventional in-vitro fertilization procedure are generally treated by means of intracytoplasmic sperm injection in future cycles. The approach to the treatment of unexplained infertility should balance the efficacy, cost, safety, and risks of various treatment alternatives and individual treatment steps should be recommended for no more than three to six months.

### Uvod

Idiopatska neplodnost označava nemogućnost zanošenja nakon 12 mjeseci pokušaja i temeljne dijagno-

stičke obrade bez utvrđenog etiološkog čimbenika.<sup>1</sup> Kao standardne dijagnostičke pretrage kojima se potvrđuju ili isključuju uzroci neplodnosti koriste se procjena ovu-

lacije, prohodnosti maternice i jajovoda, ovarijske rezerve i spermograma.<sup>2</sup> Unatoč uvođenja suvremenih dijagnostičkih pomagala prosječna učestalost idiopatske bračne neplodnosti je oko 15%, a kreće se u rasponu od 0 do 40%, od čega je 25–30% u žena i 30–50% u muškaraca.<sup>3–6</sup>

Unatoč provedenoj dijagnostici postavljena dijagnoza idiopatske neplodnosti je subjektivna, provizorna i podložna revizijama. To je naročito izraženo u slučajevima kvalitativno i kvantitativno nedostatne obrade, što neopravdano pridonosi češćem javljanju idiopatske neplodnosti. Među dijagnostički neprepoznatim stanjima najčešće se nalaze endometriozna, oštećenja jajovoda, prijevremeno starenje jajnika i autoimune bolesti. Stoga se predlažu daljnji napori za boljom dijagnostikom spomenutih stanja te odbacivanje termina »idiopatski« kao formalne dijagnoze neplodnosti, dok u slučajevima stvarno nepoznatog uzroka neplodnosti preporuča se oznaka »bez dijagnoze«. S druge strane smatra se da oznaku idiopatske neplodnosti ipak treba zadržati iz kliničkih i praktičnih razloga, premda znanstveno promatrajući nije baš zadovoljavajuće.<sup>8</sup>

## Dijagnostika

Osim navedenih standardnih dijagnostičkih metoda dodatne se pretrage nisu potvrdile u poboljšanju dijagnostike i vođenja idiopatske neplodnosti.<sup>2</sup> U procjeni stanja jajovoda histerosalpingografija (HSG) se najčešće koristi kao primarna i ključna dijagnostička pretraga, premda je upitna njena dijagnostička vrijednost u pogledu građe, funkcije, prohodnosti i peritubarnog dijela. Primjena laparoskopije kod urednog nalaza u inicijalnoj obradi često omogućuje utvrđivanje prethodno neprepoznatih ranih stadija endometriozne te periovarijalnih i peritubarnih priraslica. Premda se laparoskopija već dugi niz godina smatra zlatnim standardom (SZO 1986) još uvijek je otežano otkrivanje tubarne disfunkcije, spazma ili proksimalne okluzije.<sup>9</sup> U procjeni funkcionalnosti jajnika vrijednosti FSH (folikularni stimulirajući hormon) manje od 15 IU određene 3. ili 10. dana ciklusa nakon stimulacije klomifenom citratom (CC), upućuju na povoljniju ovarijsku pričuvenu rezidualnih jajnih stanica.<sup>10</sup>

## Mogući etiološki faktori

Kako nije poznat pravi uzrok idiopatske neplodnosti, pretpostavlja se da postoji više uzročnih čimbenika. U nekim slučajevima neobjašnjene neplodnosti nalaze se manji poremećaji folikulogeneze, ovulacije (luteinizirani nerupturirani folikul, LUF), funkcije žutog tijela, morfologije oocita, spermija pri donjoj granice normale, interakcije spermij-zona pelucida, fertilizacije i diobe.<sup>11–13</sup>

**Endometriozna.** Učestalost endometriozne je prijeporna kod neplodnih žena jer se kreće od 5–10% do čak 30–50%.<sup>3</sup> Čak i za iskusnog laparoskopičara problem predstavlja endometriozna u ranom stadiju kada su žarišta po prirodi mikroskopska, a vizualno se predstavlja-

ju kao raznovrsne atipične lezije, koje je teško prepoznati, zbog čega se nepravilno pripisuju idiopatskoj neplodnosti.<sup>14</sup> Kako je dobro poznato da se endometriozna nepovoljno odražava na praktično sve faze kod postupka izvantjelesne oplodnje, za pretpostaviti je da će neotkrivena blaga endometriozna slično djelovati in vivo na jajovode normalne građe i funkcije kao i ostale reproduktivne procese.<sup>7,14</sup>

**Oštećenje jajovoda.** HSG se široko primjenjuje unatoč svojih nedostataka koji se u procjeni prohodnosti očituju s ograničenom vrijednošću, a praktično je beskorisna u određivanju tubarne funkcije koja može kod prohodnih jajovoda biti oštećena.<sup>9</sup> Rutinski HSG ne omogućuje otkrivanje barem jedne anatomske ili fiziološke tubarne nepravilnosti u 84%, dok se kod povišenog intratubarnog tlaka kasnije laparoskopski nalazi endometriozna u 85% slučajeva. Stoga se kod žena u kojih su pomoću HSG utvrđeni prohodni jajovodi i proglašena idiopatska neplodnost, kasnije endoskopski dijagnostičaraju sekundarna oštećenja zbog endometriozne.<sup>7,15</sup>

**Prijevremeno starenje jajnika.** Proces starenja jajnika je kontinuiran, počinje od 20-og tjedna intrauterinog života, preko postpartalnog razdoblja i nadalje, a povezan je s preostalim brojem folikula. Dob od 37–38 godina života predstavlja kritičnu točku, s brojem rezidualnih folikula oko 25000. Od tada do 13,5 godina kasnije se naglo smanjuje broj folikula, kada uslijedi menopauza u 51. godini života s brojem folikula oko 1000.<sup>16</sup> Kako je opaženo je da je navedeni period smanjene fertiliteta od kritične točke do menopauze u trajanju od 13,5 godina uglavnom konstantan, pretpostavlja se da će žene koje prije vremena dožive ubrzani gubitak plodnosti, ranije početi menopauzu.<sup>17</sup> Stoga je u 10% žena, koje dožive menopauzu prije 45. godine i u 1% žena s menopauzom prije 40. godine, nenadano već u dobi od 31–32 godine odnosno 26–27 godina očekivati ubrzani gubitak plodnosti. Kako taj period započinje uglavnom asimptomatski, takve se bolesnice neopravdano svrstavaju u skupinu idiopatske neplodnosti, premda se ultrazvučno nalazi broj antralnih folikula uz povišene vrijednosti FSH.<sup>17,18</sup>

**Autoimuna bolest.** Moguća povezanost nepravilne imunološke funkcije i neplodnosti još je uvijek prijeporna i predmet daljnjih rasprava. Kako je u liječenju potencijalnih imunoloških razloga neplodnosti izostao povoljan terapijski učinak, smatralo se da su kod supkliničkih imunoloških bolesti neka laboratorijska testiranja nepotrebna.<sup>19,20</sup> S druge strane, utvrđena je izražena povezanost supkliničkih imunoloških nepravilnosti i neplodnih žena. Najočitiiji primjer su žene s klasičnom imunološkom bolešću (reumatoidni artritis, skleroderma), koje se još u najranijem predkliničkom stadiju odražavaju smanjenom plodnošću.<sup>21,22</sup> Osim toga, kod žena s idiopatskom neplodnošću utvrđene su povišene vrijednosti ovarijskih protutijela i snižene vrijednosti enzima materijala (metaloproteinaze-9 i tkivnog inhibitora-1 matriksa), koje otežavaju zanošenje.<sup>23,24</sup> Iako je nepoznat mehanizam kako autoimuna funkcija smanju-

je fertilnost i premda nema uspješnog liječenja, međusobnu povezanost imunologije i neplodnosti ne treba zanemarivati.

## Liječenje

Prije započinjanja liječenja idiopatske neplodnosti koriste su promjene životnih navika i ponašanja sa svrhom normalizacije tjelesne težine, učestalosti snošaja te užívanja alkoholnih pića i kave.<sup>25</sup> Kod ekspektativnog vođenja bez aktivnog liječenja zanese oko 1–3% žena mjesečno, što znači da djelotvorno liječenje treba biti uspješnije.<sup>26</sup> Dob bolesnice ima značajnu ulogu pri izboru ovakvog načina liječenja. Kako je pri ekspektativnom pristupu kod žena starijih od 37 godina stopa zanošenja manja od 1%, nakon te dobi preporuča se aktivnije liječenje. Nasuprot tome, kod žena mlađih od 32 godine stopa je zanošenja usporediva s uspješnošću nakon intrauterine inseminacije (IUI) uz gonadotropine, zbog čega se ekspektativno vođenje do te dobi smatra prikladnim izborom.<sup>27</sup> Uz tempirani snošaj, određivanjem fertilnog perioda u žena bez utvrđenog razloga neplodnosti, stopa i vrijeme zanošenja znatno su povoljniji (76%/1 mjesec) nego kod spontanog koitusa (50%/3 mjeseca).<sup>28</sup>

Inseminacija prepariranih i koncentriranih spermija u maternicu (IUI), uz optimalnu apstinenciju od 2–3 dana u prirodnom ciklusu, izvodi se uobičajeno predviđanjem ovulacije ultrazvučno i pomoću LH (luteinizirajući hormon) iz urina. U bolesnica s idiopatskom neplodnošću, liječenih s IUI, utvrđena stopa zanošenja bila je 5% po ciklusu, dok u kontrolnoj skupini s intracervikalnom inseminacijom, koja je imitirala prirodni snošaj, bila je slična rezultatima ekspektativnog vođenja (2%).<sup>11</sup> Postupak IUI znatno je djelotvorniji kao liječenje u kombinaciji s lijekovima za indukciju ovulacije, što potvrđuju znakovito bolje stope zanošenja s klomifenom (9,5%) i FSH-om (9–26%).<sup>11,29–31</sup> Nažalost, uz lijekove za indukciju ovulacije, naročito uz gonadotropine s ili bez inseminacije, zbog ozbiljnih popratnih komplikacija u smislu ovarijskog stimulacijskog sindroma i multiplih trudnoća preporučeno je ograničenje tih postupaka na tri pokušaja. Ukoliko i nakon toga izostane trudnoća preporuča se liječenje postupkom *in vitro* fertilizacije (IVF).<sup>12</sup>

U bolesnica s idiopatskim sterilitetom koje su u postupku izvantjelesne oplodnje, opažene su češće morfološke nepravilnosti jajnih stanica i niže stope zanošenja (11,5 vs. 60,4%), u odnosu na skupinu žena s tubarnim faktorom (6,6 vs. 87,3%).<sup>32</sup> Stopa zanošenja kod IVF postupka višestruko je viša nego kod ekspektativnog vođenja, a približno je dvostruko viša u odnosu na indukciju ovulacije s IUI, kreće se od 20–40%.<sup>33,34</sup> Slično tome IVF postupak se prema kliničkoj stopi trudnoća smatra značajno uspješnijim u odnosu na GIFT (gamete intrafallopian transfer).<sup>35</sup> U slučajevima neuspjeha nakon prvog pokušaja IVF-a, za nadalje se preporuča intracitoplazmatska injekcija spermija (ICSI).<sup>36</sup>

Kako je 30–50% muške neplodnosti nepoznate etiologije, empirijski se koriste razni lijekovi sa svrhom

poboljšanja spermograma.<sup>6</sup> Opravdanost upotrebe medikamentoznog liječenja i poboljšanja spermograma postala je prijeporna uvođenjem i afirmacijom metoda potpomognute reproduksijske tehnologije. Premda su rezultati brojnih istraživanja vrlo heterogeni, izgleda da gonadotropini, antiestrogeni, koenzim Q(10), karnitin i L-acetil karnitin mogu poboljšati kvalitetu spermograma, premda njihov učinak na stopu zanošenja ostaje nejasan.<sup>37</sup>

## Zaključak

Idiopatska neplodnost postoji kao zaseban segment u neplodnim brakovima, premda njena učestalost varira ovisno o dijagnostičkim mogućnostima s vremenskom tendencijom opadanja. Standardnu dijagnostičku obradu koja uključuje procjenu ovulacije, ovarijske rezerve, prohodnosti jajovoda te spermograma treba proširiti novim i složenijim pretragama, čime će se otkriti nepoznati uzroci neplodnosti, dok u preostalim slučajevima možemo s pravom govoriti o idiopatskom sterilitetu.

U liječenju neplodnosti nepoznata uzroka treba najprije započeti s jednostavnijim metodama koje uključuju promjene ponašanja, tempirani snošaj i ekspektativno vođenje, što se uglavnom odnosi na osobe mlađe od 32 godine. Kod izostanka uspjeha prelazi se na složenije, a ujedno novčano skuplje i uspješnije načine liječenja u koje spadaju inseminacija, indukcija ovulacije s inseminacijom te postupak izvantjelesne oplodnje. U načelu svake se metode treba pridržavati do zanošenja ili najviše tri do šest mjeseci, a kasnije se prelazi na složenije postupke. Iznimno, nakon tri neuspjela pokušaja indukcije ovulacije gonadotropinima u kombinaciji s inseminacijom treba nastaviti liječenje postupkom izvantjelesne oplodnje. U žena starijih od 37 godina, s ubrzanom padom fertilnosti, ne treba se pridržavati navedenog kronološkog slijeda, već se odmah u liječenje treba uključiti metode za potpomognutu oplodnju, naročito postupak izvantjelesne oplodnje.

## Literatura

1. Moghissi KS, Wallach E. Unexplained infertility. *Fertil Steril* 1983;39:5–9.
2. Crosignani PC, Collins J, Cooke ID, Dicfalusy E, Rubin B. Unexplained infertility (recommendations of ESHRE workshop). *Hum Reprod* 1993;8:977–80.
3. Smith S, Pfiefer SM, Collins J. Diagnosis and management of female infertility. *JAMA* 2003;290:17–20.
4. Collins JA, Crosignani PG. Unexplained infertility: a review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management. *Int J Gynecol Obstet* 1992;39:267–75.
5. Attia AM, Al-Inany HG, Proctor ML. Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, CD 005071.
6. Cavallini G. Male idiopathic oligoasthenoteratospermia. *Asian J Androl* 2006;8:143–57.
7. Gleicher N, Barad D. Unexplained infertility: Does it really exist? *Hum Reprod* 2006;8:1951–5.

8. Siristadis C, Bhattacharya S. Unexplained infertility: does it really exist? Does it matter? *Hum Reprod* 2007;22:2084–7.
9. Moll BW, Collins JA, Burrows EA, van der Veen F, Bosuyt PMM. Comparison of hysterosalpingography and laparoscopy in predicting fertility outcome. *Hum Reprod* 1999;14:1237–42.
10. Levi AJ, Raynault MF, Bergh PA. Reproductive outcome in patients with diminished ovarian reserve. *Fertil Steril* 2001;76:666–9.
11. Gusick DS, Carson SA, Coutifaris C. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *N Engl J Med* 1999;340:177–80.
12. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI et al. Management of long-standing unexplained infertility: A prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:371–5.
13. Ruiz A, Remohi J, Minguez Y, Guannes PP, Simon C, Pellicer A. The role of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection in couples with unexplained infertility after failed intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1997;68:171–3.
14. Guidice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004;364:1789–99.
15. Karande V, Pratt D, Rabin DS, Gleicher N. The limited value of hysterosalpingography in answering tubal status and fertility potential. *Fertil Steril* 1995a;63:1167–71.
16. Nikolau D, Templeton A. Early ovarian aging: a hypothesis. Detection and clinical relevance. *Hum Reprod* 2003;18:1137–9.
17. Gleicher N. Ovarian aging: Is there a norm? *Contemp Ob/Gyn* 2005;50:65–75.
18. Nikolau D, Templeton A. Early ovarian aging. *Eur J Obstet Gynecol* 2004;113:126–33.
19. Hornstein MD. Antiphospholipid antibodies in patients undergoing IVF: the data do not support testing. *Fertil Steril* 2000;74:645–6.
20. Stott RT Jr. Deja vu all over again. *Fertil Steril* 2000;74:639–40.
21. Nelson H, Koupell TD, Dugowson CE, Voigt LF, Daling JR, Hasen JA. Fecundity before disease onset in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993;36:7–14.
22. Sicman AJ, Black C. Increased incidence of spontaneous abortion and infertility in women with scleroderma before disease onset: a controlled study. *Ann Rheum Dis* 1998;47:441–4.
23. Shatavi SV, Llanes B, Luborsky JL. Association of unexplained infertility with gonadotropin and ovarian antibodies. *Am J Reprod Immunol* 2006;56:286–91.
24. Skryzpczak J, Wirstlein P, Mikolajczyk M. Could defects in the endometrial extracellular matrix during the implantation be a cause for impaired implantation fertility. *Am J Reprod Immunol* 2007;57:40–8.
25. Barbieri RL. The initial fertility consultation: recommendations concerning cigarette smoking, body mass index, and alcohol and caffeine consumption. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1168–73.
26. Evers JL. Female subfertility. *Lancet* 2002;360:151–6.
27. Steures P, van der Steeg JR, Hompes PG. Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus expectant management for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomised clinical trial. *Lancet* 2006;368:216–9.
28. Stanford JB, White GL, Hatasaka H. Timing intercourse to achieve pregnancy: Current evidence. *Obstet Gynecol* 2002;100:1333–7.
29. Deaton JL, Gibson M, Blackmer KM. A randomized controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil Steril* 1990;54:1083–6.
30. Demirel A, Gurgan T. Comparison of different gonadotrophin preparations in intrauterine insemination cycles for the treatment of unexplained infertility: a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2007;22:97–100.
31. Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Te Velde E, Heijnen MJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;18:CD001838
32. MacKenna A. Contribution of the male factor to unexplained infertility: a review. *Int J Androl* 1995;18 Suppl 1:58–61.
33. Hughes EG, Beecroft ML, Wilkie V. A multicentre randomized trial of expectant management versus IVF in women with Fallopian tube patency. *Hum Reprod* 2004;19:1105–8.
34. Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JPW, Schats R, Rutten FFH, Schoemaker J. Intrauterine insemination or in vitro fertilization in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomized trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2000;355:13–8.
35. Pandian Z, Bhattacharya S, Nikolaou D, Vale L, Templeton A. The effectiveness of IVF in unexplained infertility: a systemic Cochrane review. *Hum Reprod* 2003;18:2001–7.
36. Ruiz A, Remohi J, Miguez Y, Guannes PP, Simon C, Pellicer A. The role of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection in couples with unexplained infertility after failed intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1997;68:171–3.
37. Isidori AM, Pozza C, Gianfrilli D, Isidori A. Medical treatment to improve sperm quality. *Reprod Biomed Online* 2006;12:704–14.

Članak primljen: 17. 09. 2007.; prihvaćen: 25. 10. 2007.

Adresa autora: Doc. dr. sc. Miro Kasum, Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a, Petrova 13, 10 000 Zagreb