

INFERTILITETI I PASHPJEGUESHËM



Göksu Göç

Specialist i Gjinekologjisë dhe Obstetrikës

Korrespondenca:
goksu.goc@gmail.com

Është relativisht e thjeshtë për të identifikuar shkakun e infertilitetit tek gratë me çrregullime të ovulacionit ose sëmundje tubale, dhe te meshkujt me anomali të spermës. Këto kategori përbëjnë burimin e infertilitetit në afërsisht 75 deri në 85 % të çifteve (1). Infertiliteti në çiftet e mbetura është për shkak të endometrioze (8 %) ose faktorëve të ndryshëm (p.sh. faktori i qafës së mitrës, faktori imunologjik, synechiaie uterine) (2 %) ose është i pashpjegueshëm (15 %) (2-4).

Përkufizimi dhe diagnoza

Infertiliteti i pashpjegueshëm i referohet mungesës së shkakut të përcaktuar për dështimin e një çifti në arritjen e shtatzënisë pas tentativës për ngjizje në periudhë prej 12 muajsh pavarësisht vlerësimit të tërësishëm, ose në periudhë prej gjashtë muajsh tek gratë e moshës 35 vjeç e më lart (5,6). Aktualisht, vlerësimi i tërësishëm zakonisht përfshinë dokumentimin e:

- Ovulacionit
- Kalueshmërisë së tubave
- Zgavrës normale të mitrës
- Analizës normale të spermës
- Rezervat adekuate të ovociteve ovariane.

Etiologjitë e mundshme

Janë propozuar disa mundësi për të shpjeguar pse disa çifte nuk arrijnë shtatzëninë kur nuk ka shkak të identifikueshëm. Në disa nga këto gra janë raportuar ndryshime delikate në zhvillimin e folikulave, ovulacionit dhe fazës luteale (7,8). Në çifte të tjera, analiza e spermës së partnerit mashkull tregon përqendrimin dhe lëvizshmërinë e spermës në fund të kufirit normal (9). Dështimi i implantimit, faktorët delikatë të qafës së mitrës ose problemet me transportin ose ndërveprimin e spermës dhe vezëve janë mundësi të tjera (10). Shumë raste të infertilitetit të pashpjegueshëm shkaktohen ndoshta nga prania e faktorëve të shumtë (p.sh., partneri femër mbi 35 vjeç me rezervë ovariane të zvogëluar dhe partneri mashkull me parametra të ulëta normale të spermës), secili prej të cilëve në vete nuk e redukton ndjeshëm fertilitetin, por mund të zvogëlojë shkallën e shtatzënisë kur kombinohet.

Çiftet me infertilitet të pashpjegueshëm, gjithashtu, kishin një shkallë më të lartë të dështimit të plotë të fekondimit kur trajtohenin me IVF se sa çiftet me infertilitet të faktorit tubal (6 kundrejt 3 %). Këto rezultate sugjerojnë se çiftet me infertilitet të pashpjegueshëm ndoshta kanë anomali funksionale delikate në funksionin e vezëve dhe/ose spermës. Në këtë kuptim, IVF është gjithashtu një procedurë diagnostike.

Pranueshmëria e dëmtuar e endometrit mendohet se parandalon ngjitjen normale, pushtimin dhe implantimin e blastocistit dhe

mund të jetë shkak për disa raste të infertilitetit të pashpjegueshëm dhe humbjes së përsëritur të shtatzënisë (11,12). Asnjë biomarkues nuk është vërtetuar për diagnozën klinike të këtyre pacientëve. Sëmundja celiac e padiagnostikuar / e patrajtuar mund të jetë më e përhapur tek gratë me infertilitet të pashpjegueshëm.

Nevojiten studime gjenetike gjithëpërfshirëse për të kuptuar më mirë etiologjitë e infertilitetit të pashpjegueshëm.

Menaxhimi i pritjes për shtatzëni

Një deri në 3 % e çifteve me infertilitet të pashpjegueshëm të ndjekur në mënyrë prospektive pa trajtim aktiv mbeten shtatzënë çdo muaj (13-15). Prandaj, trajtimi efektiv i fertilitetit për infertilitetin e pashpjegueshëm duhet të tregojë një rritje të shkallës së shtatzënisë mbi këtë pjellshmëri bazë.

Mosha e partnerit femër ndikon në shkallën e shtatzënisë që lidhet me menaxhimin e pritjes për shtatzëni. Gratë me infertilitet të pashpjegueshëm më të vjetra se 37 vjeç kanë një normë shtatzënie prej më pak se 1 % për cikël me menaxhim të pritjes për shtatzëni. Në provat e rastësishme, gjashtë muaj të menaxhimit të pritjes për çiftet me një prognozë të mirë për fertilitetin (moshë e re, pa sëmundje dypalëshe tubale, pa probleme me spermën) ose me një prognozë të ndërmjetme (30 deri në 40 % probabilitet për shtatzëni pa trajtim) u shoqërua me një normë shtatzënie të vazhdueshme të krahasueshme me atë të arritur me inseminimin intrauterin plus injeksione gonadotropine (shih më poshtë) (16-18). Kështu, menaxhimi i pritjes mund të jetë një opsion për një çift me infertilitet të pashpjegueshëm në të cilin partnerja femër është më pak se 32 vjeç dhe nuk ka shqetësim të menjëhershëm për zvogëlimin e ovociteve. Megjithatë, grupi i ovociteve ovariane bie me shpejtësi për gratë mbi 37 vjeç, duke shkaktuar në mënyrë të pashmangshme plakjen dhe varfërimin e vezoreve që të bëhet një komponent kryesor i problemit të fertilitetit. Kështu, menaxhimi i pritjes nuk rekomandohet për këto gra.

Ndryshimet në stilin e jetës

Studimet epidemiologjike tregojnë se pirja e duhanit, indeksi jonormal i masës trupore dhe konsumimi i tepërt i kafeinës reduktojnë fertilitetin tek partneri femër dhe ndoshta tek partneri mashkull.

Partnerja femër duhet të këshillohet për t'u përpjekur të arrijë një indeks të masës trupore midis 20 dhe 27 kg/m², të reduktojë marrjen e kafeinës në jo më shumë se afërsisht 250 mg në ditë (dy filxhanë kafe) dhe të reduktojë marrjen e alkoolit në jo më shumë se katër pije të standardizuara në javë (19). Këto ndryshime mund të jenë të dobishme për rritjen e

konceptimit natyral dhe të asistuar (20,21).

Ndërhyrjet me burime të ulëta

Inseminimi intrauterin (IUI) - Për pacientët me infertilitet të pashpjegueshëm, vetëm IUI nuk ka më shumë gjasa të arrijë shtatzëninë sesa menaxhimi i pritjes (18). Megjithatë, kur kombinohet me stimulimin ovarian (qoftë citrat klomifen ose frenues të aromatazës) është një trajtim efektiv. (9).

Klomifen citrati - Vetëm klomifeni është demonstruar të jetë efektiv në trajtimin e infertilitetit për shkak të oligoanovulacionit ose anovulimit. Për pacientët me infertilitet të pashpjegueshëm, trajtimi vetëm me klomifen nuk është i dobishëm, por kombinimi i tij me IUI përmirëson rezultatet (18).

Clomiphene plus IUI - CC/IUI është përgjithësisht trajtimi i linjës së parë për infertilitetin e pashpjegueshëm për shkak të shkallës së mirë klinike të shtatzënisë, shkallës relativisht të ulët të shtatzënieve të shumëfishta, rrugës orale të konsumit, mungesës së nevojës për monitorim dhe kostos së ulët (11,18,22).

Frenuesit e aromatazës plus IUI - Stimulimi i vezoreve me frenues të aromatazës (AI) plus IUI mund të rezultojë në shtatzëni për gratë me infertilitet të pashpjegueshëm që nuk i përgjigjen terapisë CC plus IUI dhe që nuk mund ose zgjedhin të mos përdorin terapi IVF ose gonadotropin. AI-të kanë shtatzëni të ngjashme klinike, shtatzëni të shumëfishtë dhe norma të lindjeve të gjalla krahasuar me CC (12,23,24), dhe ato janë më të lehta për t'u përdorur (dozimi oral, nuk kërkohet monitorim) dhe më pak të kushtueshme krahasuar me terapinë me gonadotropinë injektuese.

Ndërhyrjet me burime të larta

Injeksionet e gonadotropinës me ose pa IUI - Në përgjithësi, për shkak të rritjes së rrezikut të shtatzënieve të shumëfishta të shoqëruara me induksionin e ovulacionit/

inseminimin intrauterin të gonadotropinës (IUI) dhe rritjen e efikasitetit të fekondimit in vitro (IVF) krahasuar me induksionin e ovulacionit, ne favorizojmë IVF-në në vend të gonadotropina/IUI për gratë në të cilat citrati i klomifenit/IUI ka dështuar (18,26,27). Të dhënat nuk mbështesin përdorimin e gonadotropinave me IUI në pacientët me infertilitet të pashpjegueshëm.

Fertilizimi in vitro - IVF është ndërhyrja që rezulton në shkallën më të lartë të shtatzënisë për cikël në intervalin më të shkurtër kohor. Është gjithashtu ndërhyrja më e kushtueshme dhe ka një shkallë të lartë të shtatzënisë së shumëfishtë të rendit të lartë, përveç nëse kryhet transferimi i vetëm i embrionit (28). Në një provë të mëvonshme që me mostër të rastësishme prej 154 çifteve me ≥ 6 muaj infertilitet të pashpjegueshëm dhe partnere femër të moshës 38 deri në 42 vjeç në dy cikle të klomifenit/IUI, dy cikle injeksionesh gonadotropine/IUI, ose IVF të menjëhershme, normat e lindjeve të gjalla ishin: 8, 7, dhe 16 %, respektivisht (29). Në përgjithësi, 84 % e të gjitha shtatzënieve rezultuan nga IVF. Kështu, në këtë grupmoshë, rezultati më i mirë arrihet me IVF të menjëhershme. Megjithatë, cikli me IVF është disa herë më i shtrenjtë se cikli klomifen/IUI ose gonadotropinë/IUI.

Dobia e një protokollit hap pas hapi u ilustrua nga një studim grupor i çifteve me infertilitet të pashpjegueshëm në të cilin gruaja fillimisht u trajtua me injeksione gonadotropine plus IUI deri në tre cikle dhe më pas IVF u përdor për të trajtuar ato që nuk mbetën shtatzënë (30). Shkalla e shtatzënisë me injeksione gonadotropine plus IUI ishte 15.7 % për cikël dhe 29.8 % për pacient dhe shkalla e shtatzënisë në ato që vazhduan me IVF ishte 36.7 %.

Rekomandimet e autorit

- Infertiliteti i pashpjegueshëm i referohet mungesës së shkakut të përcaktuar për dështimin e një çifti për të arritur

shtatzëninë pas 12 muajsh përpjekjesh për konceptim (gjasthtë muaj në gratë 35 vjeç e lart) pavarësisht vlerësimit të tërësishëm.

- Infertiliteti është ndoshta për shkak të anomalive funksionale delikate në funksionin e ovocitit, spermës ose endometrit.

- Menaxhimi i çifteve me infertilitet të pashpjegueshëm zakonisht fillon me trajtime që konsumojnë pak burime, janë me rrezik të ulët dhe janë të drejtuara nga pacienti (p.sh. ndryshimet e stilit të jetesës), dhe më pas kalon në mënyrë sekuenciale në trajtime që kërkojnë burime dhe rreziqe proporcionalisht më të mëdha (klomifeni ose letrozoli plus inseminimi intrauterin (IUI)), dhe së fundi në ndërhyrje me rrezik më të lartë dhe me burime të larta intensive (fertilizimi in vitro (IVF), laparoscopia) (tabela 1).

- Ndryshimet e stilit të jetesës: të tilla si ndërprerja e pirjes së duhanit dhe arritja e një peshe normale mund të rrisë fertilitetin tek gratë me infertilitet të pashpjegueshëm.

- Menaxhimi i pritjes së shtatzënisë - Përafërsisht 1 % e çifteve me infertilitet të pashpjegueshëm do të mbeten shtatzënë për çdo cikël pa asnjë ndërhyrje. Menaxhimi i pritshëm është një opsion më i përshtatshëm për çiftet në të cilat partnerja femër është e re (<32 vjeç) sesa për çiftet me partnere femra më të vjetra. Për gratë mbi 37 vjeç, grupi folikular i vezoreve mund të varfërohet gjatë menaxhimit të ardhshëm, duke rezultuar në infertilitet të patrajtueshëm.

Opsionet e trajtimit

• Induksioni i ovulacionit - Për trajtimin e grave me infertilitet të pashpjegueshëm, ne sugjerojmë tre deri në katër cikle të citratis të klomifenit (CC) ose letrozolit plus IUI për terapinë fillestare në vend të injeksioneve të gonadotropinës me IUI ose IVF (Shkalla 2B).

Tabela 1. Përqindja e parashikuar e suksesit të shtatzënisë për ciklus

Estimated pregnancy rate per cycle for treatment of unexplained infertility

Intervention	Pregnancy rate per cycle (%)
Expectant management	1 to 3
IUI	4 to 6
Clomiphene citrate	4 to 6
Clomiphene plus IUI	7 to 9
Gonadotropin injection	4 to 10
Gonadotropin injection plus IUI	9 to 16
In vitro fertilization	30 to 45

IUI: intrauterine insemination.

UpToDate®

- Fekondimi in vitro (IVF) - Për gratë që nuk mbesin shtatzënë me CC, AI dhe IUI, ne sugjerojmë IVF si hapin tjetër në vend të terapisë me gonadotropinë (Shkalla 2A).
- Opsione shtesë - Për gratë me infertilitet të pashpjegueshëm që nuk mbesin shtatzënë me CC ose AI/IUI, IVF, gonadotropinë/IUI, ose laparoskopji, opsionet alternative të trajtimit përfshijnë induksionin e ovulacionit me frenuesin e aromatazës letrozole, shtatzëninë dhuruese-vezore, zëvendësimin gestacional, adoptimin, dhe ndërprerjen e trajtimit. Trajtimi me letrozolin për induksionin e ovulacionit është përdorim jashtë etiketës së këtij medikamenti. Në këtë pikë të trajtimit, hapi tjetër përcaktohet nga pacientja pas këshillimit të gjerë me ekipin e saj të fertilitetit.

Referencat:

- 1.Carson SA, Kallen AN. *Diagnosis and Management of Infertility: A Review.* JAMA 2021; 326:65.
- 2.Collins JA, Crosignani PG. *Unexplained infertility: a review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management.* Int J Gynaecol Obstet 1992; 39:267.
- 3.Templeton AA, Penney GC. *The incidence, characteristics, and prognosis of patients whose infertility is unexplained.* Fertil Steril 1982; 37:175.
- 4.Guzick DS, Grefenstette I, Baffone K, et al. *Infertility evaluation in fertile women: a model for assessing the efficacy of infertility testing.* Hum Reprod 1994; 9:2306.
- 5.Moghissi KS, Wallach EE. *Unexplained infertility.* Fertil Steril 1983; 39:5.
- 6.Practice Committee of tAmerican Society for Reproductive Medicine. *Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss.* Fertil Steril 2008; 90:S60.
- 7.Blackler CM, Ginsburg KA, Leach RE, et al. *Unexplained infertility: evaluation of the luteal phase; results of the National Center for Infertility Research at Michigan.* Fertil Steril 1997; 67:437.
- 8.Leach RE, Moghissi KS, Randolph JF, et al. *Intensive hormone monitoring in women with unexplained infertility: evidence for subtle abnormalities suggestive of diminished ovarian reserve.* Fertil Steril 1997; 68:413.
- 9.Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, et al. *Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility.* National Cooperative Reproductive Medicine Network. N Engl J Med 1999; 340:177.
- 10.Pandian Z, Bhattacharya S, Vale L, Templeton A. *In vitro fertilisation for unexplained subfertility.* Cochrane Database Syst Rev 2005; :CD003357.
- 11.Lessey BA. *Assessment of endometrial receptivity.* Fertil Steril 2011; 96:522.
- 12.Farquhar CM, Liu E, Armstrong S, et al. *Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial.* Lancet 2018; 391:441.
- 13.Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, et al. *Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility.* N Engl J Med 2015; 373:1230.
- 14.Evers JL. *Female subfertility.* Lancet 2002; 360:151.