

## ΘΕΜΑ 11 • ΑΝΕΞΗΓΗΤΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Τι σημαίνει πραγματικά «ανεξήγητη», πότε χρειάζεται ενεργή θεραπεία και τι γνωρίζουμε για expectant management, IUI, IVF και ICSI.

### Γιατί 8 βασικές πηγές;

Ο ιδανικός αριθμός είναι 8. Το θέμα δεν χρειάζεται δεκάδες μεμονωμένες trials αλλά μια καθαρή εικόνα από τις δύο μεγάλες διεθνείς guidelines, systematic reviews για IUI/IVF, evidence για stimulation, prognosis-based management και τη νεότερη θέση για routine ICSI. Έτσι καλύπτονται ο ορισμός, η πρόγνωση και οι βασικές θεραπευτικές αποφάσεις χωρίς υπερφόρτωση.

### Η συνολική εικόνα

Η ανεξήγητη υπογονιμότητα είναι διάγνωση αποκλεισμού: η βασική διερεύνηση δεν βρίσκει σαφή αιτία, αλλά αυτό δεν σημαίνει ότι η βιολογία είναι απολύτως κατανοητή ή ότι «δεν υπάρχει τίποτα». Ένα σημαντικό ποσοστό ζευγαριών μπορεί ακόμη να συλλάβει χωρίς θεραπεία, γι' αυτό η ηλικία, η διάρκεια της υπογονιμότητας και η εκτιμώμενη πιθανότητα φυσικής σύλληψης πρέπει να επηρεάζουν το πότε ξεκινά ενεργή θεραπεία. Για πολλά ζευγάρια, oral ovarian stimulation με IUI αποτελεί λογικό πρώτο βήμα πριν από IVF, ενώ σε μεγαλύτερες ηλικίες ή φτωχότερη πρόγνωση μπορεί να είναι σκόπιμη ταχύτερη κλιμάκωση. Η διάγνωση δεν αποτελεί επίσης επιστημονική βάση για να αποδίδουμε την αιτία σε stress, “μπλοκαρίσματα” ή άλλους μη αποδεδειγμένους παράγοντες.

## 1. ESHRE Guideline Group (2023)

### Evidence-based guideline: unexplained infertility

[Πρωτότυπη πηγή / Original source](#)

**Τι μελέτησε** → Η ευρωπαϊκή evidence-based guideline για τον ορισμό, τη διάγνωση και τη θεραπεία της ανεξήγητης υπογονιμότητας, με 52 συστάσεις.

**Τι βρήκε** → Η διάγνωση είναι διάγνωση αποκλεισμού μετά από βασική διερεύνηση και η απόφαση για ενεργή θεραπεία πρέπει να λαμβάνει υπόψη την πρόγνωση φυσικής σύλληψης, την ηλικία, τη διάρκεια της υπογονιμότητας και τις προτιμήσεις του ζευγαριού.

**Τι σημαίνει πρακτικά** → Το «ανεξήγητη» δεν σημαίνει ότι δεν υπάρχει βιολογικός λόγος· σημαίνει ότι η συνήθης κλινική διερεύνηση δεν έχει εντοπίσει συγκεκριμένη αιτία. Η θεραπεία δεν πρέπει να είναι αυτόματη ή ίδια για όλους.

**Περιορισμοί** → Κατευθυντήρια οδηγία που συνθέτει ετερογενή βιβλιογραφία. Πολλά επιμέρους ερωτήματα παραμένουν με χαμηλή ή μέτρια βεβαιότητα evidence.

## 2. ASRM Practice Committee (2020)

### Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline

[Πρωτότυπη πηγή / Original source](#)

**Τι μελέτησε** → ASRM guideline βασισμένη σε 88 σχετικές μελέτες για expectant management, ovarian stimulation, IUI και IVF.

**Τι βρήκε** → Για τα περισσότερα ζευγάρια προτείνει αρχικά 3-4 κύκλους ovarian stimulation με από του στόματος φάρμακα και IUI και, αν δεν επιτύχουν, μετάβαση σε IVF. Τονίζει επίσης το σημαντικό ποσοστό αυτόματων κυήσεων και τους κινδύνους πολλαπλής κύησης από πιο επιθετική stimulation.

**Τι σημαίνει πρακτικά** → Η ανεξήγητη υπογονιμότητα αντιμετωπίζεται εμπειρικά επειδή δεν υπάρχει συγκεκριμένος θεραπεύσιμος στόχος. Η σωστή στρατηγική εξισορροπεί πιθανότητα επιτυχίας, χρόνο, ηλικία, κόστος και κινδύνους.

**Περιορισμοί** → Μεταβλητός ορισμός unexplained infertility, πολλές υποδύναμες μελέτες και συχνή χρήση surrogate outcomes αντί live birth.

### 3. Wang et al. (2019)

#### **Interventions for unexplained infertility: a systematic review and network meta-analysis**

[Πρωτότυπη πηγή / Original source](#)

**Τι μελέτησε** → Systematic review/network meta-analysis που συνέκρινε expectant management και πολλαπλές ενεργές θεραπείες για unexplained infertility.

**Τι βρήκε** → Δεν αναδείχθηκε μία θεραπεία ως καθολικά ανώτερη για όλους. Η σχετική αποτελεσματικότητα εξαρτάται από το comparator, το outcome και τα χαρακτηριστικά του ζευγαριού, ενώ η βεβαιότητα ήταν συχνά χαμηλή.

**Τι σημαίνει πρακτικά** → Ενισχύει την ανάγκη για prognosis-based και εξατομικευμένη θεραπεία αντί για μία καθολική κλιμάκωση για όλους.

**Περιορισμοί** → Ετερογενείς παρεμβάσεις και populations, λίγα direct head-to-head δεδομένα και χαμηλή βεβαιότητα για αρκετές συγκρίσεις.

### 4. Nandi et al. (2022)

#### **IUI with controlled ovarian hyperstimulation versus IVF in unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis**

[Πρωτότυπη πηγή / Original source](#)

**Τι μελέτησε** → Systematic review που συνέκρινε IUI με controlled ovarian hyperstimulation με IVF σε ζευγάρια με unexplained infertility.

**Τι βρήκε** → Η IVF μπορεί να προσφέρει υψηλότερη αποτελεσματικότητα ανά κύκλο, αλλά οι διαφορές σε cumulative outcomes, κόστος, invasiveness και time-to-pregnancy απαιτούν εξατομικευμένη ερμηνεία.

**Τι σημαίνει πρακτικά** → Το «κατευθείαν IVF» δεν είναι αυτονόητα η καλύτερη επιλογή για κάθε ζευγάρι. Η ηλικία, η πρόγνωση και το χρονικό πλαίσιο έχουν μεγάλη σημασία.

**Περιορισμοί** → Περιορισμένος αριθμός άμεσων συγκρίσεων και διαφοροποιήσεις στα πρωτόκολλα IUI/IVF και στα reported outcomes.

### 5. Ayeleke et al. / Cochrane (2020)

#### **Intra-uterine insemination for unexplained subfertility**

[Πρωτότυπη πηγή / Original source](#)

**Τι μελέτησε** → Cochrane review για IUI σε φυσικούς και stimulated cycles και συγκρίσεις με expectant management ή άλλες στρατηγικές.

**Τι βρήκε** → IUI σε stimulated cycle μπορεί να αυξάνει cumulative live birth σε ορισμένες συγκρίσεις, αλλά η βεβαιότητα των στοιχείων ήταν συχνά χαμηλή και ο κίνδυνος multiple pregnancy παραμένει κρίσιμος.

**Τι σημαίνει πρακτικά** → Η IUI μπορεί να έχει θέση σε επιλεγμένα ζευγάρια, αλλά το όφελος και οι κίνδυνοι εξαρτώνται από το stimulation protocol και την πρόγνωση.

**Περιορισμοί** → Χαμηλή βεβαιότητα για πολλές συγκρίσεις, λίγα trials και αβεβαιότητα για adverse outcomes όπως multiple pregnancy.

## 6. Wessel et al. (2022)

### Ovarian stimulation strategies for intrauterine insemination in unexplained infertility

[Πρωτότυπη πηγή / Original source](#)

**Τι μελέτησε** → Μελέτη/ανάλυση στρατηγικών ovarian stimulation πριν από IUI σε ζευγάρια με unexplained infertility.

**Τι βρήκε** → Οι gonadotropins μπορεί να αυξάνουν live birth και να μειώνουν time to conception έναντι clomiphene σε ορισμένες στρατηγικές, αλλά με υψηλότερο κίνδυνο multiple pregnancy.

**Τι σημαίνει πρακτικά** → Περισσότερη stimulation δεν σημαίνει απαραίτητα καλύτερη συνολική φροντίδα. Το πιθανό όφελος πρέπει να σταθμίζεται με τον κίνδυνο πολύδυμης κύησης.

**Περιορισμοί** → Τα αποτελέσματα επηρεάζονται από dose/cancellation policies και από το πώς εφαρμόζεται η stimulation στην πράξη.

## 7. Shingshetty et al. (2024)

### Prognosis-based management of unexplained infertility—why and when?

[Πρωτότυπη πηγή / Original source](#)

**Τι μελέτησε** → Σύγχρονη review που εστιάζει στη χρήση prognosis models για να αποφασιστεί πότε είναι κατάλληλο expectant management και πότε IUI/IVF.

**Τι βρήκε** → Ζευγάρια με καλή πιθανότητα φυσικής σύλληψης μπορούν να αποφύγουν άμεση θεραπεία, ενώ όσοι έχουν φτωχότερη πρόγνωση φαίνεται να ωφελούνται περισσότερο από ενεργή θεραπεία όπως IUI με stimulation.

**Τι σημαίνει πρακτικά** → Η ίδια διάγνωση δεν σημαίνει ίδια πρόγνωση. Η ηλικία, η διάρκεια προσπάθειας, αν πρόκειται για primary/secondary infertility και παράμετροι σπέρματος μπορούν να αλλάξουν ουσιαστικά τη στρατηγική.

**Περιορισμοί** → Review και όχι νέα RCT. Τα prognosis models χρειάζονται σωστή εφαρμογή και δεν είναι εξίσου επικυρωμένα σε κάθε πληθυσμό.

## 8. ASRM Practice Committee (2026)

### Intracytoplasmic sperm injection for nonmale factor indications: a Committee opinion

[Πρωτότυπη πηγή / Original source](#)

**Τι μελέτησε** → Νέοτερη ASRM guidance για routine ICSI όταν δεν υπάρχει male factor, με ειδική ενότητα για unexplained infertility.

**Τι βρήκε** → Η ICSI μπορεί να μειώνει fertilization failure και σε κάποιες μελέτες να αυξάνει fertilization rate, αλλά δεν έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει live birth σε unexplained infertility. Η ASRM

δεν συνιστά routine ICSI χωρίς male factor.

**Τι σημαίνει πρακτικά** → Ένα καλύτερο εργαστηριακό surrogate outcome δεν σημαίνει απαραίτητα περισσότερα μωρά. Το live birth παραμένει το outcome που έχει τη μεγαλύτερη σημασία.

**Περιορισμοί** → Περιορισμένα δεδομένα, πιθανώς μη αντιπροσωπευτικά rates fertilization failure σε ορισμένες παλιότερες μελέτες, και έλλειψη ισχυρών live-birth data.

## Συμπέρασμα για τη Βιβλιοθήκη

Το σημαντικότερο μήνυμα είναι ότι «ανεξήγητη» δεν σημαίνει «ψυχολογική», ούτε σημαίνει ότι η γυναίκα πρέπει να βρει μόνη της μια κρυφή αιτία. Σημαίνει ότι η τυπική διερεύνηση δεν έχει εντοπίσει συγκεκριμένο μηχανισμό. Η πρόγνωση διαφέρει σημαντικά μεταξύ ζευγαριών και η διαχείριση πρέπει να προσαρμόζεται σε ηλικία, διάρκεια προσπάθειας, προηγούμενη αναπαραγωγική ιστορία, semen parameters, επιθυμητό οικογενειακό μέγεθος και προσωπικές προτιμήσεις. Οι συμπληρωματικές παρεμβάσεις μπορούν να υποστηρίξουν την ευεξία, αλλά δεν πρέπει να παρουσιάζονται ως η “εξήγηση” της ανεξήγητης υπογονιμότητας.

## Πρότυπο για μελλοντική συντήρηση

Διατηρήστε ξεχωριστές κατηγορίες: definition/diagnosis, prognosis and expectant management, OS-IUI, IVF, ICSI/add-ons και harms/costs. Σε κάθε update ξεχωρίστε clinical pregnancy από cumulative live birth και ελέγξτε αν η μελέτη αφορά καλή ή κακή πρόγνωση φυσικής σύλληψης. Για κάθε νέα πηγή: Πλήρης αναφορά + link → Τι μελέτησε → Τι βρήκε → Τι σημαίνει πρακτικά → Περιορισμοί → Ημερομηνία τελευταίου ελέγχου.