

## Açıklanamayan İnfertiliteye Güncel Bakış

### Unexplained Infertility: A Current Overview

Mehmet Fırat Mutlu<sup>1</sup>, Ercan Baştu<sup>2</sup>, Mesut Öktem<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İnfertilite Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup> Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

#### ÖZET

Açıklanamayan infertilite, kovansiyonel tetkiklerle sebebi tespit edilemeyen ve infertil çiftlerin %15'inde görülen bir durumdur. Nedeni tespit edilemediği için tedavisinde kullanılan yöntemler nedeni ortadan kaldırmaktan çok ampirik olarak fertilitite oranlarını artırmaya yöneliktir. Bu amaçla; bekleme tedavisi, klomifen sitrat, gonadotropin ile ovaryen hiperstimulasyon, intrasevikal inseminasyon, intrauterine inseminasyon ve in vitro fertilizasyon gibi tedavi yöntemleri günümüze kadar tek başlarına veya kombine olarak kullanılmaktadır. Bu derlemedeki amaç, literatürde mevcut tedavi yöntemlerinin etkinliğini göstererek, açıklanamayan infertilite tedavisinde uygun tedavi stratejileri geliştirmeye yardımcı olmaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Açıklanamayan infertilite, klomifen sitrat, gonadotropin, IVF

**Geliş Tarihi:** 15.10.2012

**Kabul Tarihi:** 03.01.2013

#### ABSTRACT

Infertility is defined as unexplained when all of the tests of a basic infertility evaluation return within normal limits and present in 15% of infertile couples. Since the reason for infertility cannot be diagnosed, the treatment usually tries to improve fertility rates empirically. Several different treatment modalities, such as expectant management, clomiphene citrate, ovarian hyperstimulation with the use of gonadotropins, intracervical insemination, intrauterine insemination and in vitro fertilization, have been used alone or in combination up to date. The purpose of this review is to present the current treatment options in the literature and hopefully to aid clinicians in developing efficient and effective treatment strategies for unexplained infertility.

**Key Words:** Unexplained infertility, clomiphene citrate, gonadotropin, IVF

**Received:** 15.10.2012

**Accepted:** 03.01.2013

#### GİRİŞ

Açıklanamayan infertilite, 1 yıl korunmasız cinsel ilişki sonrası gebelik elde edemeyen çiftlerde yapılan temel değerlendirmede (sperm analizi, ovulasyon testleri, kavite ve tubalarda patoloji olmadığını gösteren histerosalfingogram) herhangi bir patolojiye rastlanmaması olarak tanımlanmaktadır. Ultrasonografik değerlendirmenin temel değerlendirmeye eklenmesi ile açıklanamayan infertiliteye sahip çiftlerin bir kısmında myoma uteri, endometrioma ve azalmış over rezervine ait bulgular tespit edilebilmektedir (1).

İnfertilite nedeninin rutin testlerle açıklanamadığı olgularda rutin laparoskopi uygulaması gerekli bir işlem olarak görülmemektedir. Açıklanamayan infertilite tanısı konmuş hastalarda yapılan randomize bir çalışmada, hastalar laparoskopik yaklaşımda bulunulan ve bulunulmayan olarak iki gruba ayrıldıktan sonra her iki gruba da 6 siklus boyunca over stimülasyonu takiben ovulasyon tetiklenerek cinsel ilişki önerilmiş ve çalışma sonucunda iki grup arasında gebelik sonuçları açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (2).

Tüm temel infertilite testlerinin sonucunda, çiftlerin yaklaşık olarak %15'inde neden ortaya konamamaktadır. Bu durum çiftlerde mevcut endişe, kızgınlık ve bıkkınlık gibi sıkıntıları daha da artırabilmektedir. Bu nedenle diğer tüm infertil vakalarda olduğu gibi çiftler hekim tarafından ayrıntılı olarak bilgilendirilmesi önem arz etmektedir.

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:** Mehmet Fırat Mutlu, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı, Ankara, Türkiye E-posta: firatmutlu78@hotmail.com

©Telif Hakkı 2013 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2013 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi: <http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2013.08>

#### **Açıklanamayan infertiliteye yol açan potansiyel faktörler**

Tubal transportasyon problemi, hafif ovulator disfonksiyon, luteal faz yetersizliği ve implantasyon anomalileri (örnek: *essential endometriyal cell surface receptor* protein  $\alpha_v\beta_3$  integrinin azalmış ekspresyonu veya düşük endometrial perfüzyon, v.b.), temel infertilite testleriyle açıklanamamasına rağmen infertiliteye neden olabilecek etkenlerdir (3). Bunların dışında, tek başına infertilite potansiyelinde minimal azalmaya neden olan faktörlerin, çiftlerin her ikisinde birlikte bulunması da açıklanamayan infertiliteye neden olabilmektedir. Tüm bunlarla beraber erken evre endometriyozis de literatürde açıklanamayan infertilite nedenleri arasında sayılmaktadır. Bu olgularda çoğu zaman medikal veya cerrahi tedavi ile doğurganlığın artmaması da bunu desteklemektedir (3-5). Standart bir semen analizinin spermilerin fonksiyonel kapasitesini tam olarak gösterememesi nedeniyle sperm/zona pellusida penetrasyonunun başarılı şekilde gerçekleşip gerçekleşmeyeceği öngörülememektedir. Bu da temelinde erkek faktörü olan bazı infertil olguların açıklanamayan infertilite grubunda değerlendirilmesine yol açmaktadır. Bunu doğrulayan güncel ve ilginç bir örnek, sperm başını kaplayarak servikal mukustan rahat geçmesini sağlayan  $\beta$ -defensin 126 isimli proteini kodlayan gende oluşan mutasyondur. Her 250 erkekte 1'inde görülebilen bu mutasyon sebebiyle, doğurganlık ölçülebilir seviyelerde azalabilmektedir (6). Bu mutasyonun varlığı standart semen analizinde tespit edilememesine rağmen, intrauterin inseminasyon (IUI) veya IVF tedavileri ile mutasyonun ters etkilerini ortadan kaldırılabilmektedir (6).

#### **Açıklanamayan infertilitenin ampirik tedavisi**

İnfertilitenin sebepleri üzerine araştırmalar sürerken, açıklanamayan infertilitenin tedavisindeki yaklaşımlar, genellikle nedeni çözmeye değil, fertilitite ihtimalini artıran ampirik tedaviler üzerine yoğunlaşmıştır. Tedavi, en az risk taşıyan ve minimal invazif yöntemlerle başlayıp alınan yanıtın olumsuz olması durumunda basamak basamak daha kapsamlı yardımcı üreme teknolojilerine doğru ilerlemelidir. Örneğin, ilk olarak uygulanacak bekleyerek tedaviden (ekspektan yönetim) sonuç alınmadığında, bir sonraki basamakta KS ve IUI'nun kombinasyonu, gonadotropinlerin kullanıldığı kontrollü over hiperstimülasyonu (KOH), KOH ve IUI'nun kombinasyonu ve tüm bu basamaklar başarısız olduğunda IVF denenebilir. Genelde her basamakta hastanın yaşına ve over rezervine göre tedavi 2-4 siklus denendikten sonra, daha agresif basamağa geçilmelidir (1).

Tedavilerin etkinliği ve yöntemi ile ilgili gün geçtikçe sayıları artan, randomize araştırmalar ortaya çıkmaktadır. Bu tip araştırmalarda kilometre taşı olarak Amerikan Üreme Tıbbi Derneği (ASRM)'nin 1998 yılında yaptığı ve 45 ampirik tedavi araştırmasını içeren meta-analiz kabul edilebilir (4). Bu analiz hangi tedavilerin daha başarılı olduğunu var olan araştırmalar ışığında ortaya koymuştur (Tablo 1). Analiz sonuçlarına göre KS veya IUI'nun tek başına uygulaması önerilmekten, KOH'nun IUI'suz uygulaması da önerilmemektedir. Meta-analiz sonuçlarına göre, açıklanamayan infertilitenin tercih edilecek ilk tedavisi KS'in IUI ile uygulanmasıdır. Bu tedavi sonuç vermediğinde, KOH/IUI ve IVF uygulamalarına yönelinebilir. Bu bilgiler ışığında, açıklanamayan infertilitenin tedavi yaklaşımı, bekleyerek tedavi sonrası KS/IUI, sonrasında KOH/IUI ve son çare olarak IVF şeklinde tanımlanabilir. Bu sıralamayı doğrular nitelikte, A.B.D. menşeli ve çok merkezli bir çalışmada, 932 açıklanamayan infertil vakada çift randomize şekilde intraservikal inseminasyon (ISI), IUI, KOH/ISI veya KOH/IUI tedavileri görmüşlerdir (5). Bu çalışmada IUI ile ISI karşılaştırıldığında, IUI sonrası gebelik oranı %18 iken, ISI sonrası gebelik oranının %10 olması, servikal faktörün de açıklanamayan infertil olgularda nedenlerden birisi olduğunu göstermektedir. Ancak, KOH/ISI tedavileri sonrası gebelik oranı %19 olarak bulunmuştur ki bu oran sadece IUI tedavisi sonrası elde edilen oranlara benzerdir. IVF tedavisinin dahil olmadığı bu çalışmada en etkin ampirik tedavinin KOH/IUI olduğu görülmüştür. Bu kombine tedaviyi gören 213 çiftin %33'ü ortalama 5-6 siklus sonra gebe kalmışlardır (5).

#### **Açıklanamayan infertilitenin bekleyerek (ekspektan) tedavisi**

Açıklanamayan infertilite teşhisi konmuş çiftler üzerinden yapılmış kapsamlı bir çok araştırmada, spontan gebe kalma oranı oldukça yüksek bulunmuştur (3,4,7). Hollanda'da IVF tedavisi için bekleyen çiftleri kapsayan çalışmanın sonuçları, 1 senedir bekleyen çiftlerde gebe kalma oranını %13 olarak bulmuştur (7). Açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerin yaklaşık %1-4'ü her ay spontan olarak gebe kalabilmektedir. Bekleyerek tedavi sonucu gebe kalan çiftlerin çoğunda kadınlarda yaşın genç olduğu ve infertilite süresinin daha kısa olduğu unutulmamalıdır. Eğer çift 2 yıl veya daha fazla süredir gebe kalmaya çalışıyorsa veya kadının yaşı 35 yaş üzerindeyse başlangıç tedavisi daha agresif olmalıdır (1).

#### **Açıklanamayan infertilitenin tek başına KS veya tek başına IUI tedavisi**

Yedi adet randomize çalışmayı inceleyen Cochrane analizinin sonucuna göre açıklanamayan infertilitenin KS ile ampirik tedavisi klinik hiçbir fayda sağlamamaktadır (8). Daha güncel bir çalışmada, açıklanamayan infertilitesi olan 580 kadına randomize olarak sadece KS, sadece IUI veya bekleyerek tedavi uygulanmış ve sonuçta tek başına KS veya tek başına IUI'nın etkisiz olduğu bulunmuştur (9).

#### **Açıklanamayan infertilitenin KS ve IUI ile kombine tedavisi**

KS ve IUI ile kombine tedavi ile ilgili ilk çalışma literatürde 1990 yılında yayınlanmıştır (10). Bu çalışmada hastalarda randomize olarak KS ile IUI tedavisi ya da sadece menstürel döngüsüne göre uygun zamanlı cinsel birliktelik karşılaştırılmıştır ve KS ile IUI tedavisinde gebe kalma oranı istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu ampirik yaklaşımdaki mantık inseminasyon zamanlamasını optimize edilirken, uterin kavitedeki sperm konsantrasyonunu yüksek tutarak ortamda gametlerin buluşma ihtimallerini artmaktadır. Ek olarak, klomifen, ovule olan oosit sayısını artırırken, subklinik ovuluar disfonksiyonu düzeltebilmektedir (11).

Randomize çalışmaları içeren analizlerde, açıklanamayan infertilite tedavisi için KS/IUI klinik rutin kullanımını doğrulayacak net veriler ortaya konamamıştır (8). Ancak, araştırmalardaki heterojenite, çalışma dizaynlarında eksiklikler bu analizin güvenilirliğini azaltmaktadır. KS/IUI siklusları hakkında yeterli veri içeren 8 çalışma, ASRM (American society of Reproductive Medicine) tarafından derlenmiş ve siklus başına gebelik oranı %8,3 olarak bulunmuştur (Tablo 1). Bu oran tedavi görmeden gebe kalma oranının iki katıdır. Daha güncel veriler ışığında açıklanamayan infertilitesi olan 503 çift üç sıklusa kadar klomifen ile IUI tedavisi görmüş ve siklus başına klinik gebelik oranı %10,9 (1.siklus), %8,3 (2.siklus) ve %9,5 (3.siklus) olarak bulunmuştur (Tablo 1). Daha önemlisi, 3 siklus KS/IUI tedavisi sonrası kümülatif klinik gebelik oranı %26 olmuştur (12). Daha kapsamlı randomize çalışmalara ihtiyaç olmasına rağmen, elde edilen veriler açıklanamayan infertilite tedavisinde KS/IUI'un ilk basamak tedavide kullanılabileceğini göstermektedir (12).

Genelde, açıklanamayan infertililerde günlük 50-100 mg KS kullanımı süper ovulasyon sağlar. IUI uygulaması luteinizan hormon artışından sonraki gün yapılır. KS ve IUI ile oluşan gebeliklerin daha çok genç hasta grubunda ve ilk birkaç sıklusa geliştiği gözlenmektedir. Bu sebeple, daha agresif tedaviye geçmeden önce özellikle genç yaşta, 3-4 siklus KS/IUI tedavisi denenebilir. 413 hastayı içeren bir randomize çalışmada, IUI ile birlikte KS yerine ovulasyon indüksiyon amacıyla letrozol uygulaması denenmiştir (13). Bu çalışmada, 5 gün boyunca günlük 100 mg klomifen sonrası IUI ile 5 gün boyunca günlük 5 mg letrozol sonrası IUI karşılaştırılmıştır. İki tedavi arasında ovulasyon ve gebelik oranları arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Üç siklus KS/IUI veya letrozol/IUI sonrası gebelik oluşmuyorsa, KOH/IUI gibi daha komplike tedaviler düşünülmelidir.

#### **Açıklanamayan infertilitenin KOH ve IUI kombinasyonu ile tedavisinin IVF ile tedavisiyle karşılaştırılması**

Açıklanamayan infertilitenin tedavisine tek başına KOH veya tek başına IUI'ya göre KOH'un IUI ile kombinesi daha başarılı bulunmuştur (5,14).

Öte yandan, güncel geniş hasta popülasyonu içeren randomize çalışmalarda, siklus başına KOH/IUI'nun gebelik oranı %8,7-11,4 bulunmuştur. Bu oran daha eski tarihli retrospektif çalışmalara göre daha düşüktür. (Tablo 1) (3,5). KOH'a IUI eklenen açıklanamayan infertilite olgularında amaç multifoliküler gelişim sağlayarak fekunditeyi artırmak olsa da Sağlık Bakanlığınca IUI sikluslarında 2'den fazla folikül gelişimine izin verilmemektedir.

Açıklanamayan infertilitenin tedavisinde KOH'un başarısının gelişen yumurta sayısı ile orantılı olduğu görülmektedir. Aslında KOH, sperm hedef sayısını arttırmadan ötesinde bir fayda sağlamaktadır. Bu sebeple, eğer çift spontan olarak gebe kalmayı uzun süredir deniyorsa, KOH'dan IVF'a yönelim daha mantıklı olabilir. Ek olarak, IVF'da transfer edilen embriyo sayısı kontrol edilebilirken, KOH/IUI tedavisinde çoğul gebelik riski daha fazladır. Ancak, KOH/IUI tedavisine kıyasla IVF'un siklus başına başarı oranı daha fazla olsa da, IVF tedavisinin finansal yükü birçok hasta için yadsınmaz bir faktördür (3,5,12). Son 20 yıl içinde, IVF tedavisinin başarı oranı artarken, KOH/IUI tedavisi benzer seviyelerde sürmüştür (Tablo 1).

A.B.D. Ulusal Sağlık Örgütü (NIH)'nin yürüttüğü, 21-39 yaş aralığında 503 açıklanamayan infertilite tanısı olan çifti kapsayan randomize bir çalışmada (3), birinci grupta klasik yaklaşımla önce KS/IUI tedavisi 3 kez, sonrasında 3 kez KOH/IUI ve en son olarak da IVF tedavisi 6 kereye kadar denemiştir. Aynı çalışmadaki ikinci grupta ise KS/IUI tedavisi 3 kez denendikten sonra, başarısız sonuçlar elde edilirse, direkt IVF tedavisine geçilmiş ve bu tedavi 6 kereye kadar denemiştir.

Elde edilen bulgular, 2. grubun gebe kalma süresinin (8 ay içinde), 1. gruba göre (11 ay içinde) daha kısa olduğu yönündedir.

Gebe kalmak için gereken tedavi siklus sayısı 2. grupta 1. gruba kıyasla %25 daha azdır. Doğum ve devam eden gebeliğin oranları: KS/IUI için %7,6, KOH/IUI için %9,8 ve IVF için %30,7 bulunmuştur. Araştırmacılar, açıklanamayan infertilitenin tedavisinde KOH/IUI'nun beklendiği kadar ek fayda sağlamadığı sonucuna varmışlardır.

Tablo 1; her ampirik tedavinin geçmiş yıllardaki kohort çalışmaları ve daha güncel randomize çalışmalara göre etkinlik oranlarını karşılaştırmalı içermektedir. Eski ve yeni çalışmalar arasında iki fark göze çarpmaktadır: (3,4,5,12)

1. KOH/IUI'nun güncel çalışmalarda geçmiş yıllardaki çalışmalara göre daha düşük başarı oranı: Buna nedeni geçmiş yıllarda gonadotropin kullanımının daha agresif olması olabilir.

2. IVF sonrası gebelik oranlarının güncel çalışmalarda geçmiş yıllardaki çalışmalara göre yaklaşık iki kat artmış olması: Bunun nedeni IVF tedavisindeki gelişmeler olabilir.

Açıklanamayan infertilitenin tedavisinde hastalara bireysel yaklaşım önemlidir. Hastaya en uygun ampirik tedaviyi seçerken, hastanın yaşı, infertilite süresi, gördüğü önceki infertilite tedavileri, tedavinin ücreti ve riskleri göz önünde bulundurulmalıdır.

**Tablo 1.** Araştırmalar ışığında açıklanamayan infertilitede empirik tedavi yöntemlerinin etkinliği.

Tedavi	Siklus Başına Klinik Gebelik Oranı (%) 1998 <sup>4</sup>	Siklus Başına Klinik Gebelik Oranı (%) 2011
Tedavi uygulanmadan	%1,3-4,1	%1,3-4,1
KS	%5,6	%5,2 <sup>15</sup>
IUI	%3,8	%4,76 <sup>15</sup>
KS/IUI	%8,3	%9,5 <sup>3</sup>
KOH	%7,7	%4,1 <sup>5</sup>
KOH/IUI	%17,1	%8,7-11,4 <sup>3,5</sup>
IVF	%20,7	%39,5 <sup>12</sup>

## SONUÇ

Tek başına klomifen tedavisinin, açıklanamayan infertilitede etkin değildir. Benzer şekilde, spermogramı normal olan çiftlerde tek başına IUI'da etkisizdir. Klomifen ve IUI kombinasyonu, siklus başına klinik gebelik oranını %9,5'e çıkarabilmektedir. Bekleme tedavisi sonuç vermediğinde KS/IUI düşük maliyetli ve düşük riski nedeniyle ilk alternatiftir. Klomifen veya letrozolun IUI ile kombine kullanımının 3 ila 4 sefer denemenin kümülatif klinik gebelik oranına etkisi, açıklanamayan infertilitede %25'dir. Klomifen sitrat başarısız olduğunda, direkt IVF'e yönelmenin daha faydalı olduğu görülmüştür. KOH/IUI ile karşılaştırıldığında IVF tedavisinde gebe kalım süreci daha hızlıdır.

Çoğul gebelik riski IVF de KOH'a IUI eklenmesine göre daha iyi kontrol edilebilmektedir. Fertil çiftlere göre aylık doğurganlık oranları daha az olan açıklanamayan infertil her 4 çiftten 3'ü, KS veya letrozol ile IUI tedavisi sonrası 4 siklus IVF tedavisi ile gebe kalmaktadır.

Açıklanamayan infertilitede uygulanan tedavi yöntemleri fekundite oranını artırmak amacıyla kullanılmaktadır. Bu amaçla 3 siklus KS/ IUI tedavisi sonrası KOH/IUI yapılmadan direkt olarak IVF tedavisine geçilmesi hem maliyet hem de gebe kalma süresini azalttığı için iyi bir alternatif olarak görülse de bununla ilgili daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

## Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

#### KAYNAKLAR

1. Speroff L, Fritz MA, editors Female Infertility Clinical gynecologic endocrinology and infertility Lippincott Williams & Wilkins 2011. p.1185-1189
2. Fatum M, Laufer N, Simon A. Investigation of the infertile couple: should diagnostic laparoscopy be performed after normal hysterosalpingography in treating infertility suspected to be of unknown origin? Hum Reprod 2002;17:1-3.
3. Reindollar RH, Regan MM, Neumann PJ, Levine BS, Thornton KL, Alper MM, Goldman MB. A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. Fertil Steril 2010;94:888-99.
4. Guzik DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, Steinkampf MP. Efficacy of treatment for unexplained infertility. Fertil Steril 1998;70: 207-13.
5. Guzik DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. N Engl J Med 1999;340:177-83.
6. Tollner TL, Venners SA, Hollox EJ, Yudin AI, Liu X, Tang G, et al. A common mutation in the Defensin DEFB126 causes impaired sperm function and subfertility. Sci Transl Med 2011;3:92ra65.
7. Eijkemans MJ, Lintsen AM, Hunault CC, Bouwmans CA, Hakkaart L, Braat DD, et al. Pregnancy chances on an IVF/ ICSI waiting list: a national prospective cohort study. Hum Reprod 2008;23: 1627-32.
8. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Vanderkerchove P. Clomiphene citrate for unexplained sub-fertility in women. Cochrane Database Syst Rev. 2010;20:CD000057.
9. Wordsworth S, Buchanan J, Mollison J, Harrild K, Robertson L, Tay C, et al. Clomifene citrate and intrauterine insemination as first-line treatments for unexplained infertility: are they cost-effective? Hum Reprod 2011;26:369-75.
10. Deaton JL, Gibson M, Blackmer KM, Nakajima ST, Badger GJ, Brumsted JR. A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. Fertil Steril 1990;54:1083-8.
11. Huang KE. The primary treatment of luteal phase inadequacy: progesterone versus clomiphene citrate, Am J Obstet Gynecol 1986;155:824.
12. Reindollar RH, Regan MM, Neumann PJ, Levine BS, Thornton KL, Alper MM, et al. A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. Fertil Steril 2010;94:888-99.
13. Badawy A, Shokeir T, Allam AF, Abdelhady H. Pregnancy outcome after ovulation induction with aromatase inhibitors or clomiphene citrate in unexplained infertility. Acta Obstet Gynecol Scand 2009;88:187-91.
14. Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Te Velde E, Heineman MJ. Intrauterine insemination for unexplained subfertility. Cochrane Database Syst Rev 2006;18 :4CD001838.
15. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Effectiveness and treatment for unexplained infertility. Fertil Steril 2006;86 111-4.