

# Açıklanamayan İnfertilitede Klomifen Sitrat ile Ovulasyon İndüksiyonunda Gebeliğe Etki Eden Faktörler

## Predictive Factors Affecting Pregnancy in Ovulation Induction with Clomiphene Citrate in Unexplained Infertility

Nadiye Köroğlu ©  
Gonca Yetkin Yıldırım ©  
Esra Nur Tola ©  
Berna Aslan Çetin ©  
Kübra Bağcı Çakmak ©  
İbrahim Polat ©

### Öz

**Amaç:** Açıklanamayan infertilite tanısı almış olgularda klomifen sitratın (KS) tedavi etkinliğini ve gebe kalan ve kalamayan gruplar arasındaki klinik ve laboratuvar parametreleri açısından farklılıkları saptamayı amaçladık.

**Yöntem:** 2016-2017 yılları arasında infertilite kliniğinde açıklanamayan infertilite tanısı ile klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu yapılan 112 hastanın 240 siklusu retrospektif olarak değerlendirildi. Tedaviye adetın 5. günü 50 mg klomifen sitrat 5 gün boyunca günde 2 kez kullanılmak suretiyle başlandı. Hastalar adetın 12. günü kontrol ultrasonografiye çağrıldı. Kontrol ultrasonografisinde 17 mm ve üzeri en az bir folikül saptanan hastalara siklusun 12-18. günler arasında gınaşırı koit önerildi. 100 mg klomifen sitrat ile 3 ve 3'ten daha fazla folikülü gelişen hastaların siklusları iptal edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 112 hastanın 240 siklusunda toplam 37 gebelik elde edildi. Toplam gebelik oranı hasta başına %32 ve siklus başına %15 idi. Çalışmaya alınan kadınların yaşı 19 ile 36 yaş arasında olup ortalaması 26.6 idi. Siklus sayısı gebe kalan grupta kalmayan gruba göre anlamlı olarak daha az idi ( $p<0.0001$ ). Midluteal progesteron düzeyi gebe kalan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p=0.03$ ). Bunun dışındaki parametreler açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı.

**Sonuç:** Kliniğimizde sonuçlarına göre açıklanamayan infertil olgularda klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu tedavisinde gebeliği etkileyen faktörler siklus sayısı ve midluteal progesteron düzeyidir. Bu nedenle infertilite süresi kısa olan olgularda KS birinci basamak tedavide düşünülmemelidir.

**Anahtar kelimeler:** açıklanamayan infertilite, klomifen sitrat, gebelik

### ABSTRACT

**Introduction:** To determine efficacy of clomiphene citrate (CC) treatment in patients with diagnosis of unexplained infertility and determine the differences between patients who became and did not become pregnant as for clinical and laboratory parameters

**Method:** A total of 240 cycles of 112 patients that have undergone ovulation induction with clomiphene citrate (CC) 2016 and 2017 with the diagnosis of unexplained infertility were analysed retrospectively. CC treatment (50 mg; twice daily) was started on the 5th day of menstrual cycle and continued for five days. The patients were recalled for control transvaginal ultrasonogram that was performed on the 12th day of menstrual cycle. When at least one dominant follicle of 17 mm was detected on ultrasonography; coitus was suggested to couples every other day. Cycles were cancelled when there were 3 dominant follicles.

**Results:** Thirty-seven pregnancies were achieved in 112 patients having undergone a total of 240 cycles. Cumulative pregnancy rate was 32% per patient and 15% per cycle. Median of the female participants was 26.6 years (range 19-36). Mean number of treatment cycles were significantly lower in pregnant group relative to nonpregnants ( $p<0.0001$ ). Midluteal progesterone levels were significantly higher in pregnant group compared to non-pregnant group ( $p=0.03$ ). There were no significant differences between the groups in terms of other various parameters.

**Conclusion:** According to our results, factors affecting pregnancy in women with unexplained infertility treated with CC were number of treatment cycles and midluteal progesterone level. Therefore, in cases of short duration of infertility, CC should be considered in the first line treatment.

**Keywords:** unexplained infertility, clomiphene citrate, pregnancy

Alındığı tarih: 11.10.2018  
Kabul tarihi: 15.01.2019  
Yayın tarihi: 31.01.2019

Nadiye Köroğlu  
SBÜ Kanuni Sultan Süleyman EAH  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği  
İstanbul - Türkiye  
✉ nadiye\_dugan@hotmail.com  
ORCID: 0000-0001-8337-3432

G. Y. Yıldırım 0000-0002-0091-0421  
B. Aslan Çetin 0000-0001-6856-1822  
K. Bağcı Çakmak 0000-0001-6435-0059  
İ. Polat 0000-0002-1418-634X  
SBÜ Kanuni Sultan Süleyman EAH  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği  
İstanbul - Türkiye

E. N. Tola 0000-0002-4606-9965  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları  
ve Doğum ABD,  
Isparta - Türkiye

## GİRİŞ

Açıklanamayan infertilite tanısı ovulasyonun değerlendirilmesi, semen analizi ve tubal açıklığın değerlendirilmesini içeren standart fertilitte testlerini kullanarak diğer infertilite nedenlerinin dışlanması ile konulmaktadır <sup>(1)</sup>. Her 4 çiftten biri açıklanamayan infertilite tanısı almaktadır <sup>(2)</sup>. Açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerin her menstrüel siklus başına spontan gebelik oranları %2 ile 4 oranındadır <sup>(3)</sup>. Bu çiftlerin yaklaşık %50'si 2 yıl içinde, geri kalan %12'si de üçüncü yılda herhangi bir tedavi almadan gebe kalmaktadır <sup>(4)</sup>. Açıklanamayan infertilitede tedavi ampirik olup bekleme, oral ovulasyon indüksiyon ajanları (aromataz inhibitörleri veya klomifen) veya gonadotropinlerle indüksiyon ve/veya intrauterin inseminasyon (IUI) ve in vitro fertilizasyon (IVF)'dur. Bekleme tedavisi ile spontan gebelik oranları farklı yayınlarda %5.9-27 arasında gibi geniş bir aralıkta bildirilmiştir <sup>(5,6)</sup>. Ancak, çiftler genellikle beklemek yerine tedaviye başlamayı istemektedirler. Çiftlerin bir an önce bebek sahibi olma istekleri ve genellikle en az 1 yıldır gebelik oluşumu için beklemiş olmaları klinisyen açısından da tedaviye başlamak için bir gereklilik oluşturmaktadır. Süperovulasyon siklusta birden fazla folikül gelişiminin uyarılması olup, açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda zamanlı ilişki veya IUI ile birlikte yapılmaktadır <sup>(7)</sup>. Klomifen sitrat selektif estrojen modülatör grubundan östrojen analogudur. Ovulasyon indüksiyonunda hipotalamik seviyedeki östrojen reseptörlerine bağlanarak östrojenin negatif feedback etkisinin ortadan kalkmasıyla artan gonadotropin salınımı etkisinden faydalanılır. Klomifen sitrat (KS) ile yapılan süperovülasyonla fertilize olacak dominant folikül sayısı artmaktadır <sup>(8)</sup>. Biz de bu çalışma ile KS ve zamanlı ilişki ile tedavi edilen çiftlerde gebelik elde edilen olgularla, gebelik elde edilemeyen olgular arasındaki klinik ve laboratuvar parametreleri açısından farklılıkları tespit etmeyi amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma etik kurul onayının alınmasını takiben,

2016-2017 yılları arasında infertilite kliniğinde açıklanamayan infertilite tanısı ile KS ile ovulasyon indüksiyonu (Oİ) yapılan 112 hastanın 240 siklusu retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri şunlardı: en az 1 yıllık infertilite, adet 7-11. günleri arasında yapılan histerosalpingografide bilateral tubaların açık olması, menstrüasyonun 22-24. günleri arasında yapılan mid-luteal progesteron ile ovulasyonun gösterilmesi ve 3-5 günlük cinsel perhiz sonrası yapılan normal sperm analizi.

Ovulasyon indüksiyonu için klomifen sitrat (Klomen, Koçak, Türkiye) kullanıldı. Tedaviye adet 5.günü 50 mg KS, 5 gün boyunca günde 2 kez kullanılmak suretiyle başlandı. Hastalar adet 12. günü kontrol ultrasonografiye çağrıldı. Kontrol ultrasonografisinde 17 mm ve üzeri en az bir folikül saptanan hastalara siklusun 12-18. günleri arasında gūnaşırı koit önerildi. 100 mg klomifen sitrat ile 3 ve 3'ten daha fazla folikül gelişen hastaların siklusları iptal edilip, bir sonraki siklusta 50 mg ile tedaviye başlandı. Serum progesteron düzeyleri adet 21. gününde ölçüldü. Klinik gebelik, pozitif gebelik testinden 2-3 hafta sonra transvajinal ultrasonografide fetal kalp atımının görülmesi olarak tanımlandı.

## İstatistiksel yöntem

Veriler 'SPSS version 20.0 statistical program' kullanılarak analiz edildi. Devamlı değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Devamlı değişkenlerin karşılaştırılmasında dağılımın normal veya anormal olmasına göre Student-t test ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değerlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı ve veriler yüzde olarak ifade edildi. Sonuçlar ortalama±standart deviasyon (SD) olarak verildi. Klinik gebelik oluşmasında etkili faktörleri saptamak için multivariat lojistik regresyon analizi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

2016-2017 yılları arasında kliniğimizde açıklanamayan infertilite tanısı ile KS ile Oİ yapılan 112 hastanın

**Tablo 1. Gebe kalan ve kalmayan grupların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri.**

	Gebe kalan grup (n=39)	Gebe kalmayan grup (n=201)	p
Yaş (yıl)	27.89±4.14	26.44±4.12	0.05
İnfertilite süresi (yıl)	2.34±1.25	2.53±1.51	0.46
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	24.45±4.01	24.17±3.56	0.65
Obezite (n, %)	17/39 (%43.6)	80/201 (%39.8)	0.65
Erkek yaşı (yıl)	30.28±4.09	29.24±4.41	0.17
FSH (mIU/ml)	6.71±1.50	6.90±1.49	0.47
E2 (pg/ml)	38.91±13.50	44.43±36.30	0.35
Siklus sayısı (n)	1.82±1.01	2.88±1.24	<0.0001
İnfertilite tipi			
Primer (n, %)	24/39 (%61.5)	151/201 (%75.1)	0.81
Sekonder (n, %)	15/39 (%38.5)	50/201 (%24.9)	
Sigara içme (n, %)	6/39 (%15.4)	23/201 (%11.4)	0.48

Veriler ortalama ±SS ve yüzde olarak verilmiştir.

VKİ: Vücut kitle indeksi, FSH: Folikül stimüle edici hormon, E2: Estradiol, TPMSS: Total progresif motil sperm sayısı.

**Tablo 2. Gebe kalan ve kalmayan grubun siklusa özgü özellikleri.**

	Gebe kalan grup (n=39)	Gebe kalmayan grup (n=201)	p
Dominant folikül boyutu (mm)	18.50±3.41	18.21±3.01	0.59
Endometrial kalınlık (mm)	8.64±1.97	9.14±2.38	0.21
D21 Progesteron	34.79±64.72	23.83±13.96	0.03
TPMSS (milyon)	70.38±50.30	59.23±44.87	0.16

Veriler ortalama ±SS ve yüzde olarak verilmiştir.

VKİ: Vücut kitle indeksi, FSH: Folikül stimüle edici hormon, E2: Estradiol, TPMSS: Total progresif motil sperm sayısı.

toplam 240 siklusu retrospektif olarak değerlendirildi. Çift başına tedavi siklus ortalaması 2.4 idi. İnfertilite süresi 1 ile 6 yıl arasındaydı. Toplam gebelik oranı hasta başına %32 ve siklus başına %15 idi. Sadece 1 oğuda ikiz gebelik oluştu, diğerleri tekiz gebeliklerdi. Çalışmaya alınan kadınların yaşı 19 ile 36 yaş arasında olup ortalaması 26.6 idi. Gebe kalan ve gebe kalmayan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Gebelik (-) ve Gebelik (+) gruplarının VKİ, kadın ve erkek yaşı, infertilite süresi, başlangıç total progresif motil sperm sayısı (TPMSS), Primer/Sekonder infertilite durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Siklus sayısı gebe kalan grupta kalmayan gruba göre anlamlı olarak daha az idi (p<0.0001). Üç yıldan uzun

**Table 3. Yaşın klinik gebelik üzerine etkisi.**

	B	p değeri	OR	95% CI for OR	
				Lower	Upper
Yaş	0.08	0.04	1.08	1.003	1.182

Kofaktörler: Obezite, sigara içilmesi, endometrial kalınlık, infertilite tipi, dominant folikül büyüklüğü, D21 progesteron, FSH ve E2 düzeyleri

sürelili infertilite süresi gebe kalmayan grupta gebe kalan gruba göre daha uzundu (p=0.03). Dominant folikül boyutu, sayısı ve endometrial kalınlık açısından gruplar arasında bir farklılık izlenmedi. Midluteal progesteron düzeyi gebe kalan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0.03) (Tablo 2). Lojistik regresyon analizinde yaşın gebelik oranlarına etki eden faktör olduğu görüldü (OR:1.03, %95 CI: 1.00-1.81, p=0.04) (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Biz bu çalışma ile açıklanamayan infertilite olgularında KS ile tedavinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızda siklus başına gebelik oranı %15 idi. Çalışmamızda gebe kalan ve gebe kalmayan gruplar karşılaştırıldığında siklus sayısının anlamlı olarak gebe kalmayan grupta daha çok olduğu saptandı. Progesteron düzeyleri gebe kalan grupta anlamlı olarak daha yüksek idi. Bunun dışındaki parametreler açısından iki grup arasında farklılık saptanmadı.

Açıklanamayan infertilite tanısı diğer infertilite nedenlerinin dışlanması ile konulmakta olup, temel infertilite testlerinde belirgin bir anormallik görülmemesi durumudur. Temel değerlendirme içerisinde ovulasyonun gösterilmesi, normal semen analizi ve fallop tüplerin açıklığının gösterilmesi yer almaktadır. Buna karşın, bu tanısız testler dahi her zaman tüm anormallikleri gösterememektedir. Bu nedenle de açıklanamayan infertiliteyi fertil gruba göre azalmış ve gecikmiş fertilitesi olan bir grup (subfertil) veya rutin değerlendirme ile tanı konulamayan ama fekindite de bir bozukluk olarak düşünebiliriz. Açıklanamayan infertilite de etiyoloji saptanamadı.

đından tedavi de ampirik olarak uygulanmaktadır. Bekleme tedavisinde gebelik başarisını belirleyen en önemli faktör kadının yaşıdır ki 30 yaştan sonra gebelik oranları hızla düşmektedir <sup>(9,10)</sup>. Çiftler ise genellikle beklemek yerine hızla tedaviye başlamayı istemektedirler, bu durumda klinisyenler de ülkelerinin ve kliniklerinin şartları doğrultusunda çeşitli tedavi rejimleri önermektedirler. Ülkemiz şartlarında açıklanamayan infertilite olgularında IVF tedavisine başlayabilmek için de son 3 yıl içinde en az 2 kez gonadotropinlerle OI ve IUI yapılmış olması şartı ile birlikte en az 3 yıllık evlilik süresi şartı aranmaktadır.

KS ile Oı'nın amacı; gebeliğin sağlanması için ovuluar grupta multipl foliküler gelişime bağlı olarak fekunditenin arttırılmasıdır. Yapılan bir metaanalizde KS'ın hasta başına klinik gebelik oranlarını 2.3 kat arttırdığı saptanmış olsa da bu derlemede d hil edilen randomize kontrollü çalışmalar d şuk kaliteli ve gücü d şuk olduğu için bu tedaviye bağlı etkinin küçük olduğunun göz önünde bulundurulması gerektiğine vurgu yapılmıştır <sup>(11)</sup>. KS ile empirik tedavi en çok uygulanan birinci basamak tedavi olmasına rağmen, son yayınlanan klavuzlara göre açıklanamayan infertil iftlerde KS ile tedavinin ekspektan yaklaşıma göre klinik yararı olmadığı ve kullanılmaması önerilmiştir <sup>(12)</sup>. Bunun nedeninin, açıklanamayan infertilitede KS'ın bazı çalışmalarda ovuluar kadınlarda empirik kullanımının ovulasyonun normal endokrinolojisinde değişikliklere neden olabileceği iddiasıdır <sup>(13)</sup>. Ancak bu çalışmada klomifen 150 mg gibi yüksek dozda kullanılmış ve bu dozlarda kullanımının endometrium ve serviks üzerine olan antiöstrojenik etkilerinden dolayı implantasyonu olumsuz etkilemesinden kaynaklıdır. Aylık d şuk fekundite oranları nedeniyle açıklanamayan infertil hastalarda spontan gebelik oluşabilse de çiftlerin gebelik oluşuncaya kadar ki geçen süreyi azaltmak, aylık konsepsiyon olasılığını arttırmak için bu çiftlerde multipl ovulasyon, IUI ile daha fazla spermin oosite ulaşmasını sağlamak veya superovulasyon ile birlikte IUI uygulaması bu çiftlerin gebelik olasılığını arttırabilir. Dolayısıyla bu hastalarda ovulasyon indüksiyonu ile monofolik ler gelişim sağlanması, bu hastalar zaten

ovuluar olduğundan tedavi yapmamakla eşdegerdir <sup>(14)</sup>. İki veya daha fazla folikül gelişiminin sağlandığı durumlarda gebelik oranı %14.5 iken, monofolik ler gelişimde gebelik oranı %6.4 saptanmış olup çoğul gebelik bildirilmemiştir <sup>(15)</sup>. Bu da bizim çalışmamızda ki gebelik oranları ile benzerdir. Açıklanamayan infertil hastalarda multifolik ler gelişimin sağlanması tedavi hedefi olmalı, tedavi s resinde ultrasonografi ile 1 den fazla dominant folikül gelişimin olup olmadığı takip edilmeli ve tedavi hedefleri karşılanmadığında bir sonraki siklusta doz artırımını yapılmalıdır <sup>(14)</sup>.

Sonuç olarak, infertilite süresi kısa, kadın yaşının 30'un altında olduğu olgularda tedavi maliyetinin az olması, uygulanım kolaylığı ve sık klinik takip gerektirmemesi nedeniyle KS'ın hala birinci basamak tedavi seçeneklerinden biri olarak klinik pratikte kullanılabileceği düşüncesindedir.

#### KAYNAKLAR

1. Hatasaka H. New perspectives for unexplained infertility. Clin Obstet Gynecol. 2011 Dec;54(4):727-33. PubMed PMID: 22031262. Epub 2011/10/28. eng. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e3182353e54>
2. Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. London: National Collaborating Centre for Women's and Children's Health.; 2013 Feb.
3. Polyzos NP, Tzioras S, Mauri D, Tsappi M, Cortinovis I, Tsali L, et al. Treatment of unexplained infertility with aromatase inhibitors or clomiphene citrate: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol Surv. 2008 Jul;63(7):472-9. PubMed PMID: 18559123. Epub 2008/06/19. eng. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e31817d4e8d>
4. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. Fertil Steril. 1998 Aug;70(2):207-13. PubMed PMID: 9696208. Epub 1998/08/08. eng. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(98\)00177-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(98)00177-0)
5. Evers JL, de Haas HW, Land JA, Dumoulin JC, Dunselman GA. Treatment-independent pregnancy rate in patients with severe reproductive disorders. Hum Reprod. 1998 May;13(5):1206-9. PubMed PMID: 9647548. Epub 1998/07/01. eng. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.5.1206>
6. Steures P, van der Steeg JW, Hompes PG, Habbema JD, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, et al. Intrauterine insemi-

- nation with controlled ovarian hyperstimulation versus expectant management for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomised clinical trial. *Lancet*. 2006 Jul 15;368(9531):216-21.  
PubMed PMID: 16844491. Epub 2006/07/18. eng.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69042-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69042-9)
7. Gunn DD, Bates GW. Evidence-based approach to unexplained infertility: a systematic review. *Fertil Steril*. 2016 Jun;105(6):1566-74 e1.  
PubMed PMID: 26902860. Epub 2016/02/24. eng.
  8. Bhattacharya S, Harrild K, Mollison J, Wordsworth S, Tay C, Harrold A, et al. Clomifene citrate or unstimulated intrauterine insemination compared with expectant management for unexplained infertility: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ*. 2008 Aug 7;337:a716.  
PubMed PMID: 18687718. eng.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.a716>
  9. Hunault CC, Habbema JD, Eijkemans MJ, Collins JA, Evers JL, te Velde ER. Two new prediction rules for spontaneous pregnancy leading to live birth among subfertile couples, based on the synthesis of three previous models. *Hum Reprod*. 2004 Sep;19(9):2019-26.  
PubMed PMID: 15192070. Epub 2004/06/12. eng.  
<https://doi.org/10.1093/humrep/deh365>
  10. Isaksson R, Tiitinen A. Obstetric outcome in patients with unexplained infertility: comparison of treatment-related and spontaneous pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1998 Sep;77(8):849-53.  
PubMed PMID: 9776600. Epub 1998/10/17. eng.  
<https://doi.org/10.1080/j.1600-0412.1998.770812.x>
  11. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Vanderkerchove P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20(1):CD000057.  
PubMed PMID: 20091498. Epub 2010/01/22. eng.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD000057.pub2>
  12. Use of clomiphene citrate in infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013 Aug;100(2):341-8.  
PubMed PMID: 23809505. Epub 2013/07/03. eng.  
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.05.033>
  13. Randall JM, Templeton A. The effects of clomiphene citrate upon ovulation and endocrinology when administered to patients with unexplained infertility. *Hum Reprod*. 1991 May;6(5):659-64.  
PubMed PMID: 1939543. Epub 1991/05/01. eng.  
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a137401>
  14. Olive DL. The use of oral fertility drugs in the treatment of unexplained infertility: why the recommendations are wrong! *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2014 Aug;26(4):223-5.  
PubMed PMID: 24978854. Epub 2014/07/01. eng.  
<https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000085>
  15. 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 Dec;54(6):1083-8.  
PubMed PMID: 2245833. Epub 1990/12/01. eng.  
[https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)54009-6](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)54009-6)