

Erkek Infertilitesi Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar

Nuri DENİZ, Zafer SINIK, İbrahim BOZKIRLI

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Primer infertilite evli çiftlerin %15'ini etkiler. Evli çiftlerin yarısında erkeklerde infertiliteye sebep olacak patolojiler saptanır. Son yıllarda gonadal ve spermatozoa! disfonksiyon anomalileri daha kolay saptanabilmektedir. Bu anomaliler daha evvel açıklanamayan erkek infertilite faktörlerinden bazısını açıklamaktadır.

infertil çiftin klinik değerlendirmesi için en az bir yıllık korunmasız dönem beklenmesine rağmen son zamanlarda başlangıç araştırmasının hastanın temel şikayetinin infertilite olduğu andan itibaren yapılması gerektiğine inanılmaktadır, infertilite değerlendirilmesinin temelini iyi bir anamnez, fizik muayene ve uygun laboratuvar testleriyle araştırma oluşturmaktadır.

Kuşkusuz erkek infertilitesini değerlendirmede en önemli parametrelerden biri spermogramdır. Normal spermogram bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Erkek infertilitesinin sebepleri multipl ve değişkendir. Değişik araştırma gruplarının bulduğu sonuçlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Erkek infertilitesinin tedavisi medikal tedavi, cerrahi tedavi ve yeni tedavi alanları olarak ayrılabilir.

I. İNFERTİL ERKEKLERİN MEDİKAL TEDAVİSİ

Daha evvelden ampirik tedavi cerrahiden fayda görmeyenler ve cerrahi tedavisi olmayan tüm infertil hastalara verilirdi. Bugün erkek infertilitesinin tedavi edilebilen sebepleri bulduktan sonra bu tanıları dayanılarak daha başarılı bir tedavi yöntemi seçilebilir (Tablo 3).

A) SPESİFİK TEDAVİ

Spesifik tedavilere cevap veren durumlar hipotirodizm, izole testosteron yetmezliği, hipogonadotropik hipogonadizm (Kalmann Sendromu), konjenital adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi, antisperm antikora bağlı

asihenospermi, retrograd ejakulasyon, genital trakt enfeksiyonu ve kolonizasyonudur.

1) Hipotirodizm: Nadir bir infertilite nedenidir. Replasman tedavisi ile sıklıkla reversibl infertilitede azalma olur.

2) Hipogonadizm: Testosteron eksikliği Leydig hücre yetmezliğine bağlı ise 2 haftada bir 200 mg im testosteron (depotestosteron) enjeksiyonu serum testosteronunu normale getirir ve libidoyu arttırmakla birlikte aktif spermatogenezi yeterince indüklemeyebilir.

Hipogonadotropik hipogonadizm değişik rejimlere iyi cevap verir. 200 IU x 3/hf hCG + 75 IU x 3/hf hMG vakaların %50-100'ünde ejakulatta sperm parametrelerini düzeltir (1). Daha fizyolojik fakat kompleks pulsátil GnRH tedavisi %67 oranında başarılı sonuç verir.

3) Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH): KAH'de androjen artımı hipofizden gonadotropin salınımını suprese eder ve sonuçta spermatogenez suprese olur. KAH'e 1/50000 oranında rastlanmaktadır. KAH'ye sekonder oligospermide puberté prekoks hikayesi yoksa tanı zor konmaktadır. Fakat idrarda artmış 17 ketosteroid veya dehidroepiandrosteron seviyesi ile tanı konabilmektedir. KAH'ye sekonder infertilitede glukokortikoid tedavisi sonrası artan sperm sayıları bildirilmiştir (2). Fakat KAH'li erkeğin normal olarak fétil bulunmaları KAH'nin erkek infertilitesinde sıklığı ve öneminin araştırılması gerektiğini düşündürmektedir.

4) Hiperprolaktinemi: Dopaminerjik antagonist olan bromokriptin serum PRL seviyelerini azaltır. Oligospermisi olanlarda gebelikle sonuçlanacak kadar sperm sayısını arttırabilir. Bromokriptinin dozu 5-10 mg/gün olarak verilebilir. Yan etkileri azdır ve sıklıkla gastrointestinal sistemle ilgilidir.

5) Antisperm antikora (ASA) bağlı asthenospermi: Bir hastanın yüksek doz steroid tedavisini (96 mg/gün metilprednizolon, 7 gün) takiben serum ve semen ASA'nin azaldığı bulunmuş ve eşi bir süre sonra gebe kalmıştır. Bunun üzerine serum ASA titresi 1/32 veya üzeri olan hastalara 3-6 ay sıklıkla yüksek doz steroid tedavisi başlanmış ve %31-44 gebelik oranı bildirilmiştir (3). Son yıllarda bir çalışmada ise yüksek

Yazışma Adresi: Nuri Deniz
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji ABD
Beşevler/ANKARA

Tablo 1. Semen Analizinde Yeterlik Kriterleri
Table 1. Sufficiency critesis in semen analysis

En az iki tekrarlanan spermogramda	
Ejakülât hacmi	1.5-5 ml
Sperm dansitesi	>20x1 ö'/mi veya >50-60x10 ⁶ total sperm
Hareket	>%60
ilerleme	>2+(0-4 skalası)*
Morfoloji	>%60 normal

Ve

- Önemli sperm aglütinasyonu yok
- Önemli pyospermi yok
- Hiperviskozite veya yetersiz likefaksiyon yok**

* Spermin ortalama hareket hızı 75 mm/sn

** Normalde ejakülasyon 5-25 dk sonra likefiye olur.

doz steroidin faydalı olmadığı gösterilmiştir (4). İmmünojenik infertilite tedavisinde yeni bir yöntem sperm yıkanması ile AIH ve IVF teknikleri ile işlenmesinin kombinasyonudur.

6) Retrograd Ejakülasyon: Tedavi sonuçları pek iyi değildir. Spesifik antihistaminikler ve a -sempatometikler kullanılabilir. Tedaviye cevap veren hastalar genellikle diabetikler veya testis tümörü nedeniyle retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (BPLND) yapılanlardır. Başarı oranı %40'a kadar çıkabilir. Son zamanlarda eksternal vibrator masaj ve rektal prob elektroejakülasyon (RPE) ile başarılı anterograd ejakülasyon sağlanmıştır. RPE'de başarı %60-80'dir.

7) Genital Trakt Enfeksiyonu: 1979'da intertil çiftlerin genital traktında üreaplazma ürealitikumun yüksek kolonizasyon oranları saptanmıştır. Toth ve ark. kültürü pozitif erkek ile eşini 2 x 100 mg/gün doksisisiklin ile 4 hf'nin üzerinde tedavi etmişlerdir ve %80'inde kültür negatifleşmiştir (5). Tedaviye cevap verenlerin

%60'ında, cevap vermeyenlerin ise %5'inde gebelik gözlenmiştir. Bu organizmaların kültürleri zor ve pahalı olduğundan izole motllite bozukluğu olan idiopatik infertilitede ampirik tetrasiklin tedavisi önerenler vardır. Fakat bunun hakkında kontrollü çalışma yoktur.

B- İdiopatik Oligospermi Tedavisi

İdiopatik oligospermi için kanıtlanmış etkili tedavi yoktur. IVF ve yıkanmış spermle intrauterin inseminasyon yararlı olabilir. İdiopatik oligospermi için çok çeşitli ilaçlar kullanılmıştır (tablo 3). idiopatik oligospermi tedavisi subfertil durumu için sebep bulunamayan, suboptimal semen kalitesine sahip ve eşinin tamamen normal olduğu ispatlanmış kişilerde tercih edilmektedir.

1) **Klomifen Sitrat:** Klomifen sitrat gonadotropin artımına neden olan antiöstrojendir ve sonuçta testosteronun plazma ve intratestiküler seviyesini artırır. İlaçın etkinliği ile çalışmaların küçük bir kısmı plasebo kontrollü olduğu için ilacın değerlendirilmesi tam yapılamamaktadır.

a) **100 mg'dan fazla dozu:** 100 mg/gün veya daha fazla dozda 1-12 aylık tedaviler sperm konsantrasyonunda sürekli değişikliklere neden olmamış ve testiküller hiperstimülasyonla sperm dansitesi azalmıştır (6). Gebelik oranı %17'dir.

b) **50 mg/gün'lük doz:** Bir kısım araştırmacılar oligospermik hastaların %25-60'ında sperm dansitesinde düzelleme görürken, bir kısım araştırmacılar fark bulamamışlardır. Gebelik oranı %10 olarak bildirilmiştir (7). Bugün bu yüksek dozun 25 mg/gün'lük doza üstünlüğü kanıtlanamamıştır.

c) **25 mg/gün'lük doz:** 25 gün 25 mg klomifen sitrat verilmesinden sonra 5 günlük ara verilmesi ile yapılan tedavi önemli oranda tedavi sağlamıştır. 5 gün-

Tablo 2. infertil Erkeklerde Etyoloji

Table 2. Etiology in infertile men

	Greenberg ve ark. 1978		Du bin ve ark. 1971		Stewart ve ark. 1973		Hendry ve ark. 1973		Johnson ve ark. 1975	
Varikosel	159	(37.4)	512	(39)	48	(36.9)	32	(21)	38	(31.7)
Endokrin	4	(0.9)	111	(8.6)					3	(2.5)
disfonksiyon	12	(2.8)	64	(5.1)						
Obstrüksiyon	26	(6.1)	96	(7.4)	11	(8.5)	10	(6.6)	10	(8.3)
Kriptorşidizm	26	(8.1)	56	(4.4)					3	(2.5)
Aglutinasyon	13	(3.1)	10	(0.8)						
Viskozite	8	(1.9)	1	(0.1)					1	(0.8)
Nekrospermi	2	(0.5)	15	(1.3)						
Hacim	20	(4.7)	157	(11.8)					1	(0.8)
Testis										
bozukluğu	40	(9.4)	176	(14)	23	(17.7)	10	(6.6)	30	(25)
Ejakülasyon										
bozukluğu	5	(1.2)	24	(2)	2	(2.5)				
Polizospermi	2	(0.5)	2	(0.2)						
İdiopatik	108	(25.4)	70	(5.4)	46	(35.4)	100	(66)	34	(28.3)
TOPLAM	425	(100)	1294	(100.1)	130	(100)	152	(100.2)	120	(99.9)

Tablo 3. Medikal Tedavi

Table 3. Medical Treatment

Spesifik İlgı Alanları	Ampirik Tedavi	Yararı Olmayan İlaçlar
Koitusta yanlış zamanlama	Testosteron rebound	Sitomel
Gonadotoksinlere maruz kalma	Gonadotropinler (hGG, hMG)	Arjinin
Gonadotropin eksikliği	Klomifen sitrat	Vitamin E
Konjenital Adrenal Hiperplazi	Tamoksifen	Selenyum veya çinko
Hipotriodizm	GnRH	Düşük doz oral androjen
Hiperprolaktinemi	Kallikrein	Düşük doz kortikosteroid
Genital enfeksiyon	Testolakton	
Anormal ejakülasyon		
İmmün patoloji		
Semenin hiperviskozitesi		

lük ara verilmesinin bilimsel bir yanı pek yoktur. Bu tedavi rejiminin 6 aylık aralarla kullanılması sonrası %72-92 sperm kalitesinde yükselme, %35-40 gebelik saptanmıştır (8). 1992'de yapılan bir çalışmada ise 25 mg/gün klomifen sitrat ile %11.7 gebelik, plasebo ile %8.1 gebelik saptanmış ve klomifen sitratın etkin olmadığı bildirilmiştir (9).

2- Tamoksifen

1970'lerin sonlarında erkek infertilitesinin tedavisinde tamoksifen kullanılmaya başlanmıştır. Başarı oranı klomifene eşittir ve yan etkisi yoktur, idiyopatik oligospermide 20 mg/gün tamoksifen ile sperm dansitesinde %11-100 artış bulunurken motilitede önemli bir artış saptanamamıştır (1). Gebelik oranı %11-40'dır. Tamoksifenin diğer bir avantajı klomifen ile görülen zayıf östrojen reseptör stimülasyonunun olmamasıdır.

3- Human Korıyonik Gonadotropin (hCG)

a) Sadece hCG: hCG'nin oligospermi tedavisinde kullanılmasının amacı intrinsik LH benzer etkiden dolayı bu hastalarda eksik olduğu düşünülen intratestikuler testosteron düzeyinin artırılmasıdır. Doz ve tedavi aralıkları konusunda birlik sağlanamadığı için semen parametreleri üzerindeki etkileri ve gebelik oranları düşük doz klomifene göre daha kötü gibi gözükmektedir. Ayrıca yüksek dozda kullanıldığında oluşan yüksek östradiol seviyesine bağlı olarak semen kalitesini bozabilir. Tüm çalışmalar gözönüne alındığında hCG tedavisi sperm dansitesinde %29 artma, motilitede %42 ve gebelik oranında %18 artma sağlamıştır.

b) hCG+hMG: Human menopozal gonadotropin (hMG) eşit LH ve FSH aktivitesine sahiptir. Kombine hCG + hMG tedavisinin tüm sonuçları değerlendirilecek olursa sperm dansitesinde %41, motilitede %34 artma ve %17'lik gebelik oranı saptanmaktadır. Kombine tedavinin hCG tedavisine üstün olmadığı görülmektedir.

4- Testolakton:

Testolakton bir aromataz inhibitörüdür, testosteronun östradiole dönüşmesini engelleyerek östradiolün

spermatogenez üzerindeki negatif etkisini azaltır. İdiopatik oligospermisi olan 10 hasta 100 mg/gün 6-12 ay testolakton ile tedavi edilmiş, %80 hastada sperm dansitesinde artma ve %33 gebelik oranı saptanmıştır (10). Testolaktonun en etkili kullanımı gonadotropin benzeri ilaçlar ve antiöstrojenlerle kombine edildiği zaman olur. 6-12 aylık tamoksifen ile kombine testolakton tedavisinde %70 sperm dansitesinde artış ve %27'lik gebelik saptanması kombinasyonun sadece testolakton tedavisinden daha üstün olmadığını göstermiştir.

5- Gonadotropin Salınım Yapan Hormon (GnRH)

GnRH, hipofizer FSH ve LH üretimini artırmak için daha fizyolojik bir ajan olarak gözükmektedir. Sperm sayısında %67 motilitede %71 artma ve %24'lük gebelik oranı saptanmıştır (11). Daha araştırılması gereken bir ajandır.

6- Steroidler

idiopatik oligospermi tedavisinde umut verici değildir ve başarı oranı düşüktür. Dahası klomifen sitrat ile karşılaştırıldığında daha yarırsızdır.

7- Kallikrein

Kallikrein doku hormon salınımı yapan bir polipeptittir ve cesaretlendirici sonuçlar vermektedir. Erkek ve dişi genital sekresyonlarında kinin salınımına neden olur. Kininler düz kas relaksasyonuna sekonder vazodilatör etkilerine ek olarak sperm motilitesini artırır. Sperm motilitesinde %67 artma ve %17-38 gebelik oranı saptanmıştır (12).

8- Pentoksifilin

Periferik vasküler hastalığı tedavi etmekte kullanılan metilksantin derivativesi olan pentoksifilin kan viskozitesini azaltır ve mikrosirkülasyonu artırır. İdiopatik oligospermi tedavisinde ampirik olarak kullanılmış ve %17 gebelik oranı bildirilmiştir (1). Sperm penetrasyon testinde (SPA) kullanıldığı zaman invitro sperm motilitesini arttırdığı gözlenmiştir (13).

9- Glutasyon

İtalya'da yapılan bir çalışmada 2 ay süreyle 600 mg/gün im glutasyon tedavisi alan 11 hastanın sperm motilitesinde artma saptanmıştır. Araştırılması gereken bir ilaçtır (14).

II. İNFERTİL ERKEKLERİN CERRAHİ TEDAVİSİ

A) Varikozel cerrahisi

Subfertil erkekte cerrahi ile düzeltilebilen en sık reversibl anomali skrotal varikozeldir (15). Normal populasyonda %15-20 görülürken, subfertil populasyonda bu oran %40'a yaklaşıyor. Tüm varikozeller cerrahi müdahale gerektirmezler. Bununla birlikte eğer lezyona sekonder skrotal rahatsızlık varsa veya ipsilateral testis atrolükse ya da azalmış semen kalitesi varikozele bağlıysa operasyon planlanır. Varikozel operasyonunda internal spermatic ven bağlanması sonrasında sekonder venöz drenaj deferensiyel ve kremasterik (eksternal spermatic ven) venler ile sağlanır.

Internal spermatic venin bağlanması için üç cerrahi girişim vardır; skrotal, inguinal (Ivanissevitch) ve retroperitoreal (Palemo). Skrotal yaklaşım hem yüksek rekürrens olasılığı hem de arterlere zarar verme olasılığı yüzünden tavsiye edilmemektedir. Inguinal ve retroperitoreal yaklaşım arasında pek fark yoktur. Morbidite %1-3'dür. %50-90 semen kalitesinde düzelme, %30-50 gebelik görülür.

Son yıllarda varikozel tedavisinde perkutan venografik oklüzyon geliştirilmiştir. Morbiditesi %0.5-9'dur. İsrail'de yapılan bir çalışma yüksek spermatic ven ligasyonunun alçak ligasyon veya perkutan venografik oklüzyona göre daha iyi semen kalitesi ve gebelik oranı ile sonuçlandığını göstermiştir (16).

B) Duktal Obstrüksiyon Cerrahisi

1) Vazovazostomi

Testisin ekskretuar kanallarının obstrüksiyonunun tanısı önemlidir. Çünkü réversibilité potansiyeli vardır. İnfertil hastalarda duktal obstrüksiyon oranı %6.1 - 8.5'dur. Duktal obstrüksiyon sebepleri şunlardır; duktal sistemin konjenital yokluğu, enfeksiyonu takiben duktal yapışıklık, vazektomi ve fonksiyonel obstrüksiyon.

Klasik olarak ekstretuar kanalları obstrükte erkeklerin en önemli bulgusu normal testiküler muayene ile birlikte azosperml olmasıdır. Genellikle testis büyüklüğü, Leydig hücre fonksiyonu ve serum FSH-LH normaldir.

Vazovazostomi için bir çok teknik önerilmiştir. Mikroskopik vazovazostomi tekniği en popüler olanıdır.

2) Epididimo vazostomi: Mikroskopik epididimo-vazostomi tekniği önerilmektedir.

3) Ejakülatuar Kanalların Rezeksiyonu: Azospermik hastada semen hacmi oldukça düşüğe (1 ml) ve fruktoz* yoksa fakat bilateral vas déferons palpabl ise ejakülatuar kanal obstrüksiyonu düşünülebilir. Tanı

vazografi ile kesinleştirilir. Obstrükte vezikula seminalisler transrektal ultrasonografi (TRUS) ile değerlendirilir.

Ejakülatuar kanalların transüretal rezeksiyonu veru montanum lateralinde prostat bezinin posterior kısmında uzanan kanalların distal uçlarına uygulanır. Derin rezeksiyon gerekebilir. Fakat bu inkontinans veya retrograd ejakülasyona neden olabilir. Bu işlemin vazografi ile birlikte yapılması önerilmiş, metilen mavisinin prostatik fossada görülmesi rezeksiyonun yeterli olduğunun göstergesi olarak kabul edilmiştir. Bu konuda yeterli çalışma yoktur.

III- YENİ TEDAVİ ALANLARI

A) Semen İşlenmesi

Antisperm antikörlerinin yokluğunda azalmış sperm akitvitesi veya fonksiyonu daha tam anlaşılmamış seminal sıvı faktörlerine bağlanabilir. Sperm fonksiyonunun artırılmasını sağlayan invitro semen işlenmesinin amacı oositi yüksek kalitede ve optimal konsantrasyonda sperm ile karşılaştırmaktır. Semen işlenmesinde bir çok teknik olmakla birlikte Percoll gradient tekniği ve albumin gradient tekniği ile motilitesinde önemli oranda artış sağlanmıştır. Percoll gradient tekniği ile işlenmiş spermiler diğer yöntemlerle işlenen spermilere göre sperm penetrasyon testinde (SPA) ovumu pénétre eden sperm yüzdesinde daha fazla artışa neden olmuş ve gebelik oranı da artmıştır (17,18).

B) AIH-AID Kriyo Koruma

Eşinin spermi (AIH) veya donör semeni (AID) kullanılarak yapılan artifisyel inseminasyon semen işlenmesi ve depolanmasından teknik gelişmelerle yakından ilgilidir. Kriyokoromalı insan semeninin kullanıldığı AID'dan ilk doğum raporu 1954'de Bunge ve arkadaşlarıncaya yayınlanmıştır. O zamandan beri AID birçok merkezde kontrollü donör havuzlarında yapılmış ve refraktör erkek infertilitesinde bir seçenek olmuştur. Bununla birlikte düşük semen kalitesine sahip infertil erkeklerde AIH tedavisi çok başarılı değildir (19).

C) İnvitro Fertilizasyon ve Embriyo Transferi (IVF ET)

Esas olarak kadın infertilite tedavisinde kullanılan IVF ET erkek-kadın kaynaklı infertilite veya saf erkek infertilitesinde kullanılabilir. Total motil sperm konsantrasyonu oldukça azalmış olsa da fertilizasyon olabileceği için IVF ET seminal sıvıda patolojisi bulunanlarda kabul edilen bir tedavi şekli olmuştur. IVF ET programlarında ilgili erkek faktör insidansı %10-15'dir. IVF ET erkeğe bağlı infertilite de alternatif bir tedavidir. Ejakulat başına 600.000 total motil spermatozoa ile canlı doğum rapor edilmiştir. SPA gibi tarama testleri arttıkça bu işlemin başarılı olacağı çiftleri seçmek kolaylaşacaktır. Ayrıca IVF ET için sperm potansiyelini artırıcı metodlar arttıkça bu çiftlerde fertilizasyon şansı artacaktır (20).

Sonuç olarak son yıllarda yapılan araştırmalarda erkeğe bağlı infertilite sebeplerinin daha fazla olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte erkeğe bağlı infertilitenin yaklaşık %30'unun idiopatik olduğu gözlenmektedir. İnfertilitenin erkeğe bağlı faktörleri daha iyi anlaşıldıkça erkek infertilite tedavisi daha da kolaylaşacaktır.

KAYNAKLAR

- Schill WB, Michalopoulos M. Treatment of male fertility disturbances. *Current concepts. Drugs* 1984; 28:263.
- Cutfield RG, Bateman JM, Odell WD. Infertility caused by bilateral testicular masses secondary to congenital adrenal hyperplasia. *Fertil Steril* 1983; 40:809.
- Hjort T. Treatment of infertility associated with autoantibodies to sperm. *Int J Androl* 1983; 6:113.
- Bals-Pratsch M, Doren M, Karbowski B, Schneider HP, Nieschlog E. Cyclic corticosteroid immunosuppression is unsuccessful in the treatment of sperm antibody-related male infertility In controlled study. *Hum Reprod* 1992; 7(1):99-104.
- Toth A, Lesser ML, Brooks C, et al. Subsequent pregnancies among 161 couples treated for T-mycoplasma genital tract infection *N Engl J Med* 1983; 308:505.
- Foss GL, Tindall VR, Birkett JP. The treatment of subfertile men with clomiphene citrate. *J Reprod Fertil* 1973; 32:167.
- Ronnberg L. The effect of clomiphene citrate on different sperm parameters and serum hormone levels in preselected infertile men: A controlled double-blind crossover study. *Int J Androl* 1980; 3:479.
- Jones TM, Fang VS, Roserfield RL, et al. Parameters of response to clomiphene citrate in oligospermic men. *J Urol* 1980; 124:153.
- A double-blind trial of clomiphene citrate for the treatment of idiopathic male infertility World Health Organization *Int J Androl* 1992; 15(4):299-307.
- Vigersky RA, Glass AR. Effects of delta testolactone on the pituitary-testicular axis in oligospermic men. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52:897.
- Vance MC, Thorner MD. Medical treatment of male infertility. *Semin Urol* 1984; 2:115.
- Schill WB. Treatment of idiopathic oligozoospermia by kallikrein. Results of a double-blind study. *Arch Androl* 1979; 2:163.
- Chiang PH, Tsai EM, Shes MR et al. Effects of pentoxifylline in the hamster zona-free oocyte spermatozoa penetration assay and on spermatozoa transmembrane migration motility. *Eur Urol* 1992; 21 (2):1514.
- Lenzi A; Lambardo F, Fondini L, Culasso F, Dondero F. Glutathione therapy for male infertility. *Arch Androl* 1992; 29(1):65-8.
- Lipshultz LI, Greenberg SH. The varicocele in male subfertility in *Gynecology and Obstetrics, Vol 5, Hagerstown, Md. HarperS Ros* 1981:1.
- Yavetz H, Levy-R, Papo-J. Efficacy of varicocele embolization versus ligation of the left internal spermatic vein for the improvement of sperm quality. *Int J Androl* 1992; 15(4):338-44.
- Normal A. Treatment of immunological infertility by sperm washing and intrauterin insemination. *Arch Androl* 1992; 29(3):207-13.
- McClure RD, Nunes L, Tom R. Semen manipulation: Improved semen recovery and function with a two layer Percoll gradient. *Fertil Steril* 1989; 51:874.
- Foot RH. Cryopreservation of spermatozoa and artificial insemination: Past, present and future, *J Androl* 1982; 3:85.
- IVF-ET in the United States: 1990 results from the IVF-ET Registry. *Medical Research International. Fertil Steril* 1992; 57(1): 15-24.