

Titel**Andrologi****Forfattere**

Michala Bluhm
Bettina Breitowicz
Elisabeth Carlsen (tovholder)
Jens Fedder
Mikkel Fode
Rita Jakubcionyte Laursen
Jens Sønksen

Korrespondance

Elisabeth Carlsen, Elisabeth.Carlsen@regionh.dk

Status

Denne guideline er en opdatering og sammenlægning af to tidligere guidelines om hhv udredning og behandling af mandlig infertilitet, reviewet og godkendt i 2006.

Første udkast til aktuel version:	29.11.2013
Diskuteret på DFS dato:	15.03.2014
Korrigeret udkast dato:	23.03.2014
Endelig guideline dato:	28.03.2014
Guideline skal revideres seneste dato:	

Indholdsfortegnelse

Indledning og definitioner	2
Litteratursøgning	3
Resume af kliniske rekommandationer	3
Årsager til mandlig infertilitet	5
Udredning af mandlig infertilitet	10
Behandling af mandlig infertilitet	15
Eliminering af miljø- og livstilsfaktorer	15
Medicinsk behandling	16
Behandling ved ejakulatorisk dysfunktion	19
Kirurgisk behandling af varicocele	20
Behandling af obstruktiv azoospermi	22
Behandling af non-obstruktiv azoospermi	23
Bilag 1 Flowchart	
Referencer	25

Indledning

Omkring 15 % af alle par er ufrivilligt barnløse og i halvdelen af tilfældene er årsagen helt eller delvist en mandlig faktor. Meget tyder på, at mænds sædkvalitet er blevet forringet indenfor de seneste årtier, og man må derfor forvente, at antallet af infertile eller subfertile mænd øges.

Selv om undersøgelsen af manden i mange tilfælde ikke vil resultere i et behandlingsforslag til forbedring af sædkvaliteten, er det vigtigt at stille diagnosen hos de mænd, hvor der er mulighed for enten medicinsk eller operativ behandling. Det er endvidere vigtigt at identificere de mænd, hvor der er genetiske årsager til infertiliteten samt de mænd, hvor der er tegn på testikelkræft eller øget risiko for forstadier til testikel kræft (CIS).

Definitioner

Sædkvaliteten kan vurderes ud fra WHO's retningslinier. I tabel 1 er anført WHO's referenceværdier, der angiver den nedre 5% percentil hos fertile mænd, dvs 95% af fertile mænd vil have værdier, der ligger over de anførte referenceværdier.

Der vil endvidere blive anvendt de i tabel 2 givne definitioner til beskrivelse af sædkvaliteten.

Tabel 1: Referenceværdier fra WHO laboratory manual [1]

Parameter	Reference værdi
Volumen	$\geq 1,5$ ml
pH	$\geq 7,2$
Spermatozo koncentration	≥ 15 mill/ml
Total antal spermatozoer	≥ 39 mill
Motilitet	$\geq 40\%$ motile (grad a+b) eller $\geq 32\%$ progressivt motile (grad a) 1 time efter ejakulation
Morfologi	$\geq 4\%$ normale former*
Vitale spermatozoer	$\geq 50\%$
Leucocytter	< 1 mill/ml

* Morfologi vurderes på basis af stricte kriterier [2]

Table 2: Definitioner til beskrivelse af sædkvaliteten

Begreb	Definition
Aspermi	Intet ejakulat
Azoospermi	Ingen sædceller i ejakulatet
Oligozoospermi	Nedsat antal sædceller i ejakulatet
Asthenozoospermi	Nedsat bevægelighed af sædcellerne
Teratozoospermi	Nedsat andel morfologisk normale sædceller

Afgrænsning af emnet

Denne guideline omhandler 1) dels årsager til mandlig infertilitet og rekommandationer for udredning ved nedsat sædkvalitet 2) dels anbefalinger for behandling ved mandlig infertilitet.

Literatursøgning

Der er i gennemgangen primært anvendt:

- PubMed
- WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen [1]
- De eksisterende Britiske guidelines: "Fertility. Assessment and treatment for people with fertility problems". Clinical Guidelines, February 2004, National Institute for Clinical Excellence, RCOG Press
<http://www.rcog.org.uk/guidelines.asp?PageID=108&GuidelineID=64>.

Resume af kliniske rekommandationer

Hvilke mænd bør tilbydes udredning (se flowchart bilag 1): Mænd med azoospermi eller svær oligozoospermi med spermatozokonzentration < 1 mill/ml i råsæden.	D
Mænd med faldende sædkvalitet over flere prøver (kan være udtryk for CIS)	√
Mænd med oligozoospermi (<15 mill/ml i råsæden) med anamnese med retentio testis.	C
Mænd med nedsat sædkvalitet bør spørges om urogenitale symptomer	√
Anamnesen hos den infertile mand bør indeholde oplysninger om retentio testis, fertilitet i tidligere forhold, uro-genitale infektioner, traumer eller operationer, parotitis, orchitis, kroniske sygdomme, samt ejakulationsforstyrrelser. Endvidere må det opklares, om manden indtager medicin, som kan påvirke dannelsen af sædceller eller om der er andre toksiske ekspositioner eller forhold i arbejdsmiljøet, der spiller en rolle.	D

Den andrologisk udredning bør inkludere en objektiv undersøgelse med en vurdering af kropsproportioner, kropsbehåring og specielt pubesbehåring, samt eventuel forekomst af gynækomasti. Testes lejrning, størrelse og konsistens vurderes, og der undersøges for forekomst af varicocele eller hernie.	D
Testisvolumen kan bestemmes enten med orkidometer eller ultralydscanning.	B
Findes der et varicocele , bør graden af dette beskrives af hensyn til overvejelse om behandlingsindikation	C
Sædanalysen kan foregå efter WHO-kriterier.	D
Ved lavt sædvolumen eller anamnese med aftagende ejakulatmængde eller anejakulation bør der foretages transrektal ultralydscanning af sædvejene (TRUS) med henblik på obstruerende processer samt undersøges for <i>retrograd ejakulation</i>	√
Der er ikke belæg for at undersøge for spermaantistoffer , da ingen af de tilgængelige analyser har bevist klinisk værdi	D
Hormonbestemmelser bør indgå i udredningen af mandlig infertilitet. Der bør foretages bestemmelse af FSH, LH, testosteron, SHBG, frit androgen index eller frit testosteron samt om muligt inhibin B.	B
Mænd med hypogonadotrop hypogonadisme bør henvises til nærmere udredning og eventuel behandling på specialafdeling	√
Ved lave FSH- og LH-værdier bør der foretages bestemmelse af serum prolaktin.	D
TSH bør bestemmes ved lav LH trods nedsat testosteron og ved nedsat SHBG samt klinisk mistanke om myxødem	D
Der er ikke indikation for rutinemæssig bestemmelse af TSH	D
Da testiscancer og forstadier dertil (CIS) forekommer hyppigere hos infertile mænd end i normalbefolkningen anbefales ultralydscanning af testes (scrotum) på mænd med azoospermi eller svær oligozoospermi med < 1 mill/ml eller hvor sædkvaliteten er markant faldende samt hos mænd med tidligere retentio testis.	D
Ultralydscanningen bør foretages af en person, som har erfaring med scanning af testis.	√
Der bør foretages karyotypebestemmelse og undersøgelse for mikrodeletioner på Y kromosomet hos mænd med non-obstruktiv azoospermi eller ved svær oligozoospermi med spermatozokonzentration <1 mill/ml	D
Testisbiopsi med henblik på diagnosticering af carcinoma in situ anbefales ved anamnese med retentio testis og oligo- eller azoospermi hos mænd med atrofiske testes og/eller ultrasoniske forandringer (f.eks uregelmæssigt testisparenchym eller mikrolithiasis). Testisbiopsi bør sædvanligvis udføres bilateralt.	D
Ved azoospermi og mistanke om obstruktion, bør der foretages undersøgelse for CF mutationer . Hvis der påvises en CF mutation hos manden, bør uxor også undersøges. Hvis begge er bærer af en CF mutation bør der tilbydes præimplantations genetisk diagnostik (PGD), hvis mandens sædceller anvendes.	D
Hvis der ved udredningen findes en årsag til infertiliteten bør den om muligt behandles forud for parrets infertilitetsbehandling	√

Livsstilefaktorer- der bør informeres om:	
Sædkvaliteten er signifikant lavere hos svært overvægtige.	B
Sædkvaliteten er signifikant nedsat hos rygere og forværres med stigende tobaksforbrug	B
Der er en tendens til faldende sædkvalitet ved stigende alkoholforbrug	B
Der er signifikant nedsat sædkvalitet ved indtagelse af store mængder cola, men ingen påvirkning ved moderate mængder koffein og cola	B

Årsager til mandlig infertilitet

Årsagerne til mandlig infertilitet kan opdeles i fire hovedgrupper (tabel 3)

- 1) ophævet eller hæmmet spermatogenese,
- 2) obstruktion af sædudførselsvejene,
- 3) ejakulationsforstyrrelser
- 4) andre årsager, der igen kan underinddeles afhængig af ætiologien

Hæmmet spermatogenese. Mange tilfælde af nedsat sædkvalitet skyldes formentlig en medfødt, nedsat funktion af testiklerne som led i testikulær dysgenese syndrom (TDS), der i sværere tilfælde også kan være associeret med retentio testis, hypospadi, CIS eller cancer testis [3] (*Evidensniveau 4*). Risikoen for CIS er 1,1% hos infertile mænd [4] (*Evidensniveau 2b*) og højere (standardiseret incidens rate 1,6) end hos fertile mænd [5] (*Evidensniveau 2a*). Ved retentio testis er risikoen for CIS 2-3% [6,7] (*Evidensniveau 2a*).

Obstruktion: Ved obstruktiv azoospermi kan der ikke påvises spermatozoer i ejakulatet men der kan være normal spermatogenese. Tilstanden skyldes en aflukning af sædvejene, som enten er erhvervet eller medfødt. Den hyppigste årsag til denne aflukning er vaskotomi udført i forbindelse med ønske om sterilisation, men også sequelae efter infektioner (*Chlamydia trachomatis*), traumer eller operationer kan forårsage aflukning af sædvejene [8] (*Evidens 3*). Genetiske faktorer kan spille en rolle [9,10], idet mænd som bærer genet for cystisk fibrose ofte mangler hele eller dele af ductus deferens, epididymis og/eller vesiculæ seminales. Endelig kan kronisk prostatitis, forkalkninger eller cyster i prostata eller vesikula seminales medføre delvis eller fuldstændig obstruktion af ductuli ejaculatorii og dermed aflukning af sædvejene [11].

Ejakulationsforstyrrelser. Den normale ejakulation består af seminal emission og projektil ejakulation. Ved den seminale emission bringes sædcellerne fra epididymis gennem ductus deferens til urethra posterior, hvor sædvæsken tilblendes. Ved den projektile ejakulation bringes sædceller og sædvæske (ejakulatet) fra urethra posterior til meatus urethra (antegrad ejakulation). Den seminale emission kontrolleres overvejende af det sympatiske nervesystem (Th11-L2), mens den projektile fase kontrolleres af somatiske og parasympatiske nervesystem (S2-S4) [12] (*Evidens 2a, 2b, 3*).

Ejakulatorisk dysfunktion eller forstyrrelser i den normale ejakulation skyldes hovedsagligt neurogene skader opstået i forbindelse med rygmarsskader, sklerose, diabetes eller

operationer. Disse neurogene skader forårsager enten retrograd ejakulation, hvor sædceller ender i urinblæren eller – i sværere tilfælde – en total mangel på ejakulation, såkaldt anejakulation.

Den største gruppe af mænd med ejakulatorisk dysfunktion og samtidigt fertilitetsønske udgøres af de traumatisk rygmærsskadede med tetraplegi eller paraplegi (RS). Omkring 95% af disse mænd er ikke i stand til at blive biologiske fædre på naturlig vis [12]. Hovedårsagen hertil er manglende evne til at frembringe antegrad ejakulation ved seksuel stimulation. Herudover findes sædkvaliteten nedsat specielt med hensyn til sædcellernes motilitet uden at årsagen til dette er kendt [12]. Ejakulatorisk dysfunktion kan også skyldes en psykologisk blokering [13].

Varicocele: Et varicocele er et anatomisk klinisk syndrom karakteriseret ved varikøs omdannelse af venerne i plexus pampiniformis i forbindelse med venøs reflux, formentlig pga. defekte veneklapper. De fleste varicoceler er venstresidige. Varicoceler opstår oftest under puberteten og ses hos ca. 15% af den voksne mandlige befolkning. Mulige symptomer omfatter ubehag og tyngdefornemmelse fra pågældende skrotalhalvdel og muligvis nedsat sædkvalitet. Således er forekomsten af varicoceler forhøjet hos infertile mænd, idet den er ca. 20-40% hos mænd med primær infertilitet og op til 80% hos mænd med sekundær infertilitet [14] (Evidens 3). Sædkvaliteten hos patienter med varicocele og infertilitet er karakteriseret ved nedsat sædcellekonzentration og- motilitet samt et øget antal morfologisk abnorme sædceller [15,16] (Evidens 2b). Der kan også hos nogle patienter påvises degenerative testisforandringer med påvirket Leydigcellefunktion [15,16]. Imidlertid er flertallet af mænd med et klinisk varicocele fertile, og det vides ikke hvordan et varicocele præcist kan påvirke sædkvaliteten. Disse forhold medfører betydelig uklarhed i forståelsen af sammenhængen mellem varicoceler, nedsat sædkvalitet og infertilitet. Dog antages varicocele størrelsen (graden) at spille en rolle ned hensyn til sædkvaliteten, idet de største varicoceler (grad II og III) medfører de største sædkvalitetsforringelser [17,18] (Evidens 2b).

Livsstilefaktorer, herunder overvægt og indtagelse af nydelsesstoffer samt exogene faktorer spiller også en rolle for mandlig infertilitet.

Overvægt: Undersøgelser tyder på, at særlig svær overvægt har betydning for sædkvaliteten, hvorimod data er inkonklusive, når det gælder mere moderat overvægt. Jensen et al fandt i en tværsnitsanalyse studie inkluderende 1558 mænd fra normalbefolkningen at et BMI over 25 var associeret med signifikant lavere sædcelle koncentration og totalt sædcelle antal sammenholdt med normalvægtige (BMI 20-25) [19]. Kontrolleret for andre variable fandtes en 21,6 % reduktion af sædcellekonzentrationen og 23,9% reduktion af det totale antal sædceller, men ingen signifikant forskel på øvrige parametre. Lignende men ikke signifikante resultater fandtes i et andet større studie [20]. MacDonald publicerede i 2009 et review og metaanalyse baseret på hhv 13 og 6 studier og fandt ingen væsentlig sammenhæng mellem BMI og sædcellekonzentration, total antal sædceller, motilitet eller morfologi [21]. De anbefalede imidlertid at alle overvægtige mænd i subfertile par vægtned på baggrund af øget morbiditet og mortalitet samt øget risiko for erektil dysfunktion [21]. Metaanalysen inkluderede kun mænd fra den normale befolkning og der var ikke korreleret for mulige confounders som rygning og alkohol. Hammiche et al fandt i et studie af 455 mænd en

negativ association mellem øget BMI og sædcellekonzentration og total antal sædceller. Kontrolleret for mulige confounders fandtes signifikant lavere sædkvalitet hos en subgruppe med BMI >30 signifikant sammenholdt med normalvægtige [22]

Tobak: Effekten af tobak på sædkvaliteten er blevet undersøgt i flere studier. Resultaterne er imidlertid ikke entydige. I en metaanalyse inkluderende 46 artikler med i alt 29.249 deltagere fandt Li et al [23] at rygning havde en signifikant negativ effekt på sædvolumen -0,25% (95% CI -0,32 , -0,8); sædkonzentrationen -7,07 % (95% CI -10,03 , -4,10); totalt antal sædceller -32,20 % (95% CI -43,28 , -21,11); motilitet -1,85 % (95% CI -3,27 , -0,43); normal sædcelle morfologi -4,92 % (95% CI -6,9 , -2,94). I en dansk tværsnits analyse fra 2006 med inklusion af i alt 2542 raske mænd fandtes ligeledes en påvirkning af rygning på sædkvaliteten [24]. Man undersøgte om der var en dosisafhængig sammenhæng mellem dagligt cigaret forbrug og sædkvaliteten og fandt en 29 % reduktion af sæd koncentrationen ved sammenligning af ikke rygere og mænd der røg > 20 cigaretter dagligt (57.5 mill/ml (p vs. 41.0 mill/ml, men efter kontrol for covariante faktorer var reduktionen kun på 19%. Storrygere (> 20 cigaretter dagligt) havde desuden et 29 % lavere total sædcelle antal og 13 % lavere andel motile sædceller sammenlignet med ikke-rygere. Mødres tobaksrygning i graviditeten er endvidere vist at medføre signifikant lavere sædcelle koncentration og total antal sædceller hos deres sønner [25].

Alkohol: I et dansk studie af Hansen et al med 347 inkluderede raske mænd undersøgte alkohols effekt på flere sædparametre. Man fandt ingen signifikant dosis afhængig association mellem sædparametre og alkoholindtag i en 5 dages periode (0 genstande, 1-5 genstande, 6-15 genstande og 16-120 genstande). Der var imidlertid en tendens mod lavere sædcellekonzentration og sædvolumen ved øget alkohol indtag, mens motiliteten og morfologien var stort set uændret. Li et al fandt lignende resultater [23] De fandt desuden at mænd, der både røg og drak, havde en signifikant reduktion af sædcelle koncentrationen og motilitet sammenlignet med mænd, der kun røg. Joo et al [26] fandt at andelen af morfologisk normale sædceller var signifikant lavere hos mænd med højt alkohol indtag sammenholdt med mænd med moderat alkohol forbrug, hvorimod der ikke var forskel i andelen af morfologisk normale sædceller hos mænd med meget lavt og lavt alkohol forbrug med mænd med højt alkoholforbrug. Generelt tyder det således på at alkohol ikke medfører signifikant reduktion af sædkvaliteten, men at der er en tendens til påvirkning af sædkvaliteten ved stigende alkohol indtag.

Koffein: I en tværsnitsanalyse af 2554 unge mænd undersøgte man koffeins indvirkning på sædkvaliteten [27]. Ved et stort indtag dagligt koffeinforgbrug (> 800 mg = > 7 kopper kaffe dagligt) faldt sædkvaliteten, men den var ikke signifikant reduceret. Mænd med højt koffein indtag havde generelt en dårligere livsstil vurderet ud fra diæt, alkoholindtag og rygning. Kontrolleret for disse faktorer fandt man stadig at mænd der havde lille (101-200 mg = 1 kop kaffe dagligt) eller moderat (201-800 mg = 2-7 kopper kaffe dagligt) koffeinforgbrug ikke havde en reduktion af sædkvaliteten, og ved stort indtag af koffein, var der en ikke signifikant reduktion af sædkvaliteten. I en subanalyse på de enkelte fødevarer indeholdende koffein fandtes, at mænd der drak cola havde signifikant lavere sædkvalitet end mænd der ikke drak cola. Indholdet af koffein i cola er imidlertid ikke særlig højt, så man kunne spekulere om andre stoffer i colaen var årsag til ovennævnte resultater.

Anabole steroider: (anabolic-androgenic steroids: AAS) er testosteron og analoge syntetiske derivater heraf med androgen-anabol effekt. Via negativ feedback på hypothalamus-hypofyseaksen hæmmes GNRH-produktionen og herved FSH og LH. LH stimulerer den intratestikulære testosteronproduktion i Leydigcellerne. Testosteronkoncentrationen i testes er normalt 25-100 så høj som i serum og denne høje koncentration er nødvendig for normal spermatogenese. Den eksogene tilførsel af AAS hæmmer således dannelsen af den intratestikulære testosteron, og derved spermatogenesisen med reduceret testisvolumen og infertilitet til følge. Der ses ofte azoo – eller oligozoospermi samt ændret morfologi [28](1). S-testosteron kan være lav, uændret eller høj, FSH og LH er lav.

Der er ofte tale om en reversibel tilstand afhængig af varigheden af misbruget. Allerede 3-4 mdr efter ophør kan spermatogenesisen være normaliseret, men der kan også gå op til 3-5 år [29-31].(Evidens 5). Såfremt der ikke ses reversibilitet efter 6 mdr. kan forsøges behandling med HCG, HMG, FSH, testosteron eller clomifencitrat [29], men det er en specialitopgave. Det anbefales at kontrollere hormonstatus 6 måneder efter ophør, og hvis den ikke er normaliseret, er behandling indiceret via specialafdeling. Såfremt den er normaliseret, da ny sædprøve for at vurdere spermatogenesisen [32,33] (Evidens 3a)

Arbejds miljøfaktorer: Visse arbejdsmiljø- og miljømæssige faktorer menes at have potentielle skadelige effekt på spermatogenesisen [34] (Evidens 3a). Et af de mest kendte veldokumenterede eksempler på arbejdsmiljøinduceret infertilitet er pesticidet Dibromochloropropan (DBCP), som blev benyttet på fx. banan- og ananasplantager på Costa Rica. Man observerede flere tilfælde af infertilitet blandt mænd, der arbejdede med disse pesticider [35,36] (Evidens 2b+3a). Andre eksempler på arbejdsmiljøpåvirkning er Glycol ethere (organiske opløsningsmidler) [37] og tungmetaller som bly, cadmium og kviksølv, metalstøv fra svejsning og carbon disulfid [38,39] (Evidens 3a). Varme påvirker spermatogenesisen [40] (Evidens 3a), og det er vist, at svejsere får reversibel nedsat sædkvalitet [41] (Evidens 3b). Betydningen af siddende arbejdsstilling [42], brug af mobiltelefon [43] og brug af bærbar computer i skødet [44] er ikke afklaret, dog anbefales det at sidde med let adspredte ben og med computeren så kort tid som muligt i skødet[45] (Evidens 2c). Et case-controlstudie med 92 fertile og 73 subfertile belyste forskellige risikofaktorer for oligozoospermi. Odds-ratioen for de mest markante var: 8,4 for pesticider, 2,8 for svejsning (ikke sign), 15,4 hvis man var blevet behandlet med antibiotika indenfor de sidste 3 måneder, 6,2 ved samtidige gastrointestinale problemer, 2,3 ved indtag af frugt <3/>4 ugentligt og 1,9 ved manglende indtag af grønt dagligt og 8,4 hvis der var et kvindeligt fertilitetsproblem i familien. I denne undersøgelse fandtes ikke øget risiko ved udsættelse for maling eller varme [46] (Evidens 3b).

Tabel 3: Årsager til mandlig infertilitet

Hovedgruppe	Subgrupper	
Ophævet eller hæmmet spermatogenese	Hypogonadotrop hypogonadisme	Hypofyse adenomer/tumorer (f.eks. prolaktinom) Kallmann's syndrom Hæmokromatose
	Testikulær dysgenese syndrom (TDS)	Hæmmet spermatogenese Spermatogenic arrest Sertoli cell only syndrome Retentio testis Carcinoma in situ testis Cancer testis
	Genetiske faktorer	Klinefelter syndrom (oftest karyotypen 47,XXY) Autosomale translokationer Androgen receptor genmutationer Mikrodeletioner på Y kromosomet
	Erhvervede årsager	Traumer Orchitis
	Exogene faktorer	Medikamentelle (fx salazopyrin, cytostatica, klorokinofosfat, anabole steroider) Stråling
Obstruktion	Sequelae til epididymitis	Chlamydia, gonorrhoea eller andre urogenitale infektioner
	Sequelae til tidligere operationer	Vasektomi, rekonstruktive indgreb, operationer i det lille bækken
	Sequelae til traumer	f.eks trafikuheld, skud og tortur
	Kongenit aplasi af vas deferens eller øvrige fraførende sædveje	Cystisk fibrose eller Cystisk fibrose genmutationer
Ejakulationsforstyrrelser	Retrograd ejakulation	Neuropati bl.a. ved diabetes mellitus Sequelae til operationer på blære-halsen og i det lille bækken i øvrigt
	Anejakulation	Neuropati
Andre årsager	Varicocele Immunologiske	Dannelse af antistoffer efter tidligere infektioner, traumer eller operationer

Udredning af mandlig infertilitet

Udredningen af den infertile mand inkluderer optagelse af relevant anamnese og objektiv undersøgelse og sædanalyser samt afhængig af disse ultralydskanning af skrotum samt blodprøver. Herefter kan der være behov for supplerende diagnostiske undersøgelser. Den nedre grænse for hvornår en mand bør have foretaget supplerende undersøgelser udover anamnese og objektiv undersøgelse, er dog arbitrær og afhænger af, om der er andre faktorer, der styrker indikationen for yderligere undersøgelse (se flowchart, bilag 1).

Anamnesen skal indeholde oplysninger om tidligere retentio testis, pubertetsudvikling, urogenitale operationer eller traumer, operationer i det lille bækken, urogenitale infektioner, tidligere fertilitet, parotitis med orchitis samt kroniske sygdomme og disses behandlinger. Der udspørges om eventuelle seksuelle dysfunktioner herunder ejakulationsforstyrrelser samt om medicinforbrug inklusiv forbrug af anabole steroider og eventuelle toksiske ekspositioner herunder tobak og alkohol.

Objektiv undersøgelse inkluderer vurdering af kropsproportioner, kropsbehåring og specielt pubesbehåring, samt eventuel forekomst af gynækomasti. Ved undersøgelse af genitalia vurderes testiklernes lejring, størrelse og konsistens samt forekomst af evt. hydrocele, spermatocele, varicocele eller hernie.

Varicocele kan være ledsaget af samsidig mindsket testikelstørrelse. Findes der et varicocele, bør det beskrives, idet man benytter følgende gradinddeling, som har betydning for beslutning om behandling. Varicocelet bedømmes med patienten i stående stilling. Grad 1: Kun palpabelt ved Valsalva manøvre; Grad 2: Palpabelt uden Valsalva manøvre; Grad 3: Synligt.

Testes størrelse bestemmes med et orkidometer (et instrument med modeller af testis i forskellige størrelser), eller ved ultralydundersøgelse. De fleste mænd med normal sædkvalitet har testes med volumen større end 12-15 ml. Der er en positiv korrelation mellem spermatozokonzentration og testisvolumen [47](Evidens 2b).

Forandringer i epididymis og vas deferens registreres. Kan man ikke føle ductus deferens, eller føles den meget tynd, og har patienten azoospermi, må man mistænke en total eller partiel agenesi, som kan forekomme hos mænd, der er heterozygot for en *cystisk fibrose (CFTR-) genmutation*.

Sædanalysen

Sædprøven kan vurderes i henhold til WHO's kriterier, der angiver referenceværdier baseret på undersøgelse af fertile mænd [1] (se tabel 1). Sædanalyse i henhold til WHO kriterier har relativ høj sensitivitet (89.6%), dvs. analysen diagnosticerer 9 ud af 10 mænd med sand nedsat sædkvalitet, men undersøgelsen har lav specificitet, idet en abnorm test ikke nødvendigvis er ensbetydende med nedsat sædkvalitet. Det skyldes bl.a. at sædens kvalitet (f.eks. antallet af sædceller) kan variere med tiden. Derfor bør der altid foretages en yderligere sædanalyse, hvis den første prøve viste nedsat sædkvalitet.

Der er en direkte sammenhæng mellem abstinensstiden og sædcellekonzentration og -volumen op til 6 døgns abstinensstid [48] (Evidensniveau 3). Sædkvaliteten påvirkes signifikant af

feber [49], forskellige medikamina samt andre exogene faktorer, og selv hos fertile mænd er der en betydelig fluktuation i sædkvaliteten [50] (*Evidensniveau 3*).

Flere sædprøver øger specificiteten [50,51](Evidens 3). WHO's nedre reference for **sædcellekoncentrationen** er 15 mill/ml. Undersøgelser har dog fundet aftagende fekunditet og længere 'time to pregnancy' (TTP) ved en sædcellekoncentration under 40 mill/ml [52] (*Evidensniveau 3*).

Sædcellemorfologi bestemmes ved "stricte criterier"[53]. Guzick et al [54]foretog en prospektiv undersøgelse af sædkvaliteten hos infertile og fertile mænd og fandt et fertilt niveau ved flere end 12 % morfologisk normale sædceller. Mænd med under 9 % morfologisk normale sædceller var subfertile, hvorimod mænd med 9-12 % morfologisk normale sædceller var i et "intermediært niveau" (*evidensniveau 1b*). Det er dog vist, at sandsynligheden for graviditet ved IUI er nedsat ved <5 % morfologisk normale spermatozoer [55] og i den seneste version af WHO's manual er grænsen sat til 4% [1]

Spermatozoantistoffer hos manden kan reducere motilitet og penetrationsevnen af sædcellen, foruden at de kan interferere med bindingen til oocytten, men ikke alle antistoffer påvirker fertiliteten. Chiu og Chambley konkluderede i et review af litteraturen, at ingen af de tilgængelige tests af spermatozoantistoffer kan anvendes til sikker diagnostisk og terapeutisk anvendelse[56].

Ved **leucocytospermi**, dvs et leucocytaltal i sædvæsken større end 1 mill/ml bør sædprøven gentages. Ved vedvarende leucocytospermi er det indiceret at foretage mikrobiologisk udredning i inklusive PCR undersøgelse af urin for Chlamydia samt urindyrkning og evt. dyrkning af sæd også selv om der ikke er symptomer på urethritis eller prostatitis.

Antibiotisk behandling er normalt kun indiceret, hvis der er symptomer på urogenital infektion eller der foreligger positiv podning hos manden eller kvinden [57](*evidensniveau 3*).

Ved lavt **sædvolumen** eller anamnese med aftagende ejakulatmængde eller anejakulation bør der foretages transrektal ultralydskanning (TRUS) med henblik på obstruerende processer samt undersøges for *retrograd ejakulation*, hvor man i en postejakulatorisk urinprøve kan påvise spermatozoer

Ved lavt sædvolumen (typisk <1 ml) og azospermi bestemmes pH og fruktoseindhold i sædvæsken. Et lavt pH og et lavt fruktoseindhold tyder på manglende funktion/agenesi af vesiculae seminales eller obstruktion i de øvre dele af sædvejene, idet fruktose primært secernerer af vesiculae seminales.

Flow-cytometriske undersøgelser til vurdering af spermatozo DNA fragmentering og integritet er ikke rutineundersøgelser. Der findes flere forskellige måder at undersøge for DNA integritet, bl.a. SCSA, Comet, Halo og Tunel analyserne. Undersøgelser tyder på, at øget DNA fragmentering kan være associeret med nedsat fertilitet, ringere embryoudvikling og spontane aborter[58]. Imidlertid er der ikke konsensus om den kliniske anvendelighed af analyserne og i en ESHRE workshop blev det konkluderet, at da analyserne ikke måler de samme parametre, er det ikke muligt at foretage en standardisering og det kan være vanskeligt at vurdere om de fundne forandringer er reelle [59]. Den kliniske anvendelighed af undersøgelse for spermatozo DNA fragmentering og efterfølgende rådgivning bør derfor afvente kontrollerede prospektive studier.

Hormonanalyser

Der bør foretages hormonanalyser som led i udredningen af mandlig infertilitet dels for at belyse årsagsfaktorer dels for at diagnosticere en eventuel hormonal årsag til den nedsatte sædkvalitet. Spermatogenesis vurderes ud fra FSH og inhibin B, mens Leydigcelle-funktionen vurderes ud fra LH, testosteron, SHBG, og frit androgen index (eller frit testosteron).

Et *lavt inhibin B niveau* indikerer oftest Sertolicelle dysfunktion, og dermed en defekt spermatogenese. Således vil mænd med *azoospermi* pga. manglende sædcelle-produktion have meget lave eller umålelige inhibin B værdier ledsaget af kraftigt forhøjede FSH værdier, som det f.eks. ses hos patienter med *Klinefelter syndrom*. Sandsynligheden for at udhente testikulære sædceller falder med aftagende inhibin B [60] (*evidensniveau 3*)

Normale værdier af FSH og Inhibin B hos en patient med azoospermi tyder derimod på normal spermatogenese med obstruktion af de fraførende sædveje som årsag til manglende sædceller i ejakulatet.

Hos mænd med *spermatogenic arrest* (modningsstop i spermatogenesisen) kan der forekomme normale FSH og Inhibin B værdier (Tabel 4). Kombinationen af både Inhibin B og FSH har vist sig at give en bedre diagnostisk styrke, end hvis de bruges hver for sig [61] (*evidensniveau 2a*).

Mænd med infertilitet har som gruppe betragtet tendens til lavere testosteron (og højere LH) end en fertil kontrolgruppe, om end størsteparten af mænd med nedsat sædkvalitet har testosteron- og LH-værdier indenfor normalområdet [62] (Evidens 3).

Umålelige FSH og LH-værdier ses hos patienter med primær hypofysær eller hypothalamisk hypogonadisme samt hos patienter med HCG producerende testistumor men ses også hos patienter med aktuelt eller tidligere *misbrug af anabole steroider*, som kan medføre både lave, normale eller forhøjede testosteronniveauer. Misbrug af anabole steroider vil ofte afstedkomme nedsat eller ophævet fertilitet, ligesom nedsat testikelstørrelse og gynækomasti kan ses ved længerevarende misbrug [63]

Ved hypogonadotrop hypogonadisme bør patienten henvises til specialafdeling med henblik på MR skanning af hypofyse/hypothalamus til udelukkelse af tumor samt udredning på de øvrige hypofysehormonakser. Der bør endvidere bestemmes se-ferritin samt se-transferrin til udelukkelse af hæmokromatose. Ved partiel hypogonadotrop hypogonadisme bør der bestemmes prolaktin niveau, idet hyperprolaktinæmi supprimerer gonadotropinerne.

I en undersøgelse fandt man ingen forskel på TSH, frit thyroxin og thyroidea peroxidase antistoffer ved sammenligning af 253 mænd med nedsat sædkvalitet og 19

kontrolpersoner [64], og forfatterne konkluderer derfor, at der ikke er indikation for *rutinemæssig screening* for thyroidealidelser hos subfertile mænd (*evidensniveau 4*).

Thyreoideaprøver (TSH, T4 og frit T4) er derimod indiceret i følgende situationer:

- a) Manglende forhøjelse af FSH trods nedsat inhibin B.
- b) Manglende stigning af LH trods nedsat testosteron
- c) Nedsat SHBG
- d) Klinisk mistanke om myxødem

Tabel 4: Tolkning af kønshormoner ved ændret spermatogenese og obstruktion

	FSH	Inhibin B	Spermatozo koncentration
Normal sæcellekonzentration	N	N	≥ 15 mill/ml
Obstruktion	N	N	0
Nedsat spermatogenese	↑	↓	< 15mill/ml
Spermatogenic arrest	N eller ↑	N eller ↓	0-få mill/ml

Ultralydsscanning af scrotum anbefales hos mænd med azoospermi eller svær oligozoospermi med < 1 mill/ml eller hvor sædkvaliteten er markant faldende samt hos mænd med anamnese med tidligere retentio testis eller testis atrofi.

Formålet med ultralydskanningen er dels at vurdere strukturen af testisparenchymet dels at få et mål for testis størrelse samt at undersøge for eventuelle forandringer i epididymis

Ultralydskanningen bør foretages med en lineær eller mekanisk sektor probe med frekvens på 7,5 mHz eller større og foretages af personer med særlig oplæring heri.

Med henblik på carcinoma in situ diagnostik vurderes testisparenkymets struktur og der gives et *score* fra 1-5 afhængig af regelmæssigheden, hvor 1 er det helt regelmæssige mønster, 2-3 stigende grader af uregelmæssighed, 4 ses ved meget uregelmæssigt mønster eventuelt med mikrolithiasis (> 5 forkalkninger pr skanningsfelt) og 5 repræsenterer en testis tumor[65].

Den prædiktive værdi af score 4 for CIS er i to prospektivt kontrollerede studier af henholdsvis 192 mænd med retentio testis og 78 mænd med kontralateral testikel cancer fundet til 18,2% [66] (evidensgrad 3) og 22, 2% [67] (*evidensniveau 3*). I en tilsvarende prospektiv undersøgelse blandt 95 infertile mænd fandtes ved scanning af 190 testes, 53 testes med score 4, men ingen havde CIS[65].

Lavere score end 4 udelukker ikke CIS [68,69] (*evidensniveau 4*). Betydningen af *mikrolithiasis* er uafklaret, idet det også ses hos asymptomatiske mænd. I reviews er der fundet en prævalens s af mikrolithiasis på 0,6-9,0% afhængig af population og studiedesign [70,71] (Evidens 3). Ved bilateral mikrolithiasis hos infertile mænd fandtes CIS hos 20% [72] (*evidensniveau 2a*).

Blandt mænd med anamnese med retentio testis og mikrolithiasis udviklede 10% c. testis inden for 8 år [73] (*evidensniveau 4*). Endvidere synes risikoen for CIS at være forøget, hvis der findes mikrolithiasis i en atrofisk testikel [74] (*evidensniveau 2a*).

Transrektal ultralydskanning af sædvejene (TRUS) er indiceret hos mænd med lavt sædvolumen (ca < 1 ml) eller stærkt vekslende sædkvalitet. Skanningen foretages af personer med særlig erfaring heri. Der anvendes en endoskopisk probe, f.eks vaginal probe med frekvens på 7,5 mHZ eller større.

Ved skanningen visualiseres de øvre sædveje, vesiculae seminales samt prostata og eventuelle kongenitte misdannelser (fx. agenesi af vesiculae seminales) eller obstruktioner. En cyste i prostata kan være et tilfældigt fund, men betydende prostatacyste kan give anledning til

partiel/komplet obstruktion og kan ses hos mænd med vekslende og lavt sædvolumen, lavt pH og fruktose i sædvæsken [75](*evidensniveau 3*).

Genetiske undersøgelser

Karyotype

Genetiske afvigelser er hyppige årsager til svært nedsat sædkvalitet. Udredning er nødvendig for at man kan påvise mulige aneuploidier (numeriske kromosom-afvigelser) og strukturelle kromosomafvigelser samt give parret rådgivning med hensyn til risiko for genetisk betinget nedsat sædkvalitet hos potentielle drengebørn og sikre, at børnene ikke har en øget risiko for udvikling af cystisk fibrose. En genetisk forklaring udelukker dog ikke, at fertilitetsbehandling kan gennemføres. Azoospermi kan forklares genetisk i op til 25-30% af tilfældene [76,77] (*Evidensniveau 2a*). Karyotype-analyse anbefales hos mænd med non-obstruktiv azoospermi eller svær oligozoospermi med < 1 mill/ml. Hyppigheden af abnorm karyotype hos mænd med oligozoospermi i flere studier er fundet at ligge på 5-7% svarende til en frekvens, der er 10 gange højere end i den normale population [78-80]. Såvel aneuploidier som strukturelle kromosomafvigelser er væsentligt forøget blandt mænd med svært nedsat sædkvalitet [81,82] (*evidensniveau 2a*).

Den hyppigste numeriske kromosomafvigelse, *Klinefelters syndrom* (47, XXY) ses især hos mænd med azoospermi og små testikler. Hos mænd med oligozoospermi er Klinefelters syndrom sjældent, medmindre der er tale om en mosaik [83,84] (*Evidens 1a/3*). Klinefelters syndrom er blevet estimeret at forekomme hos ca. 1:667 mænd i Danmark, men kun ca. ¼ af disse diagnosticeres [85]. Udover numeriske kromosomafvigelser er strukturelle kromosomafvigelser i form af translokationer hyppige årsager til til oligozoospermi. Karyotypebestemmelse kan også være indiceret i tilfælde af manglende fertilisation ved IVF, men en mere detaljeret redegørelse herfor ligger udenfor denne guidelines rammer.

Y kromosom mikrodeletioner

En Y-kromosom deletion kan enten påvises ved almindelig karyotype undersøgelse (strukturel kromosomafvigelse) eller ved DNA-undersøgelse. Små deletioner, der kun kan påvises ved DNA-undersøgelse, betegnes Y kromosom mikrodeletioner.

Simoni et al. [86] fandt ved opgørelse af den samlede relevante litteratur *Y kromosom mikrodeletioner* hos 125 af i alt 1897 mænd med svært nedsat sædkvalitet (~6,6%) (*evidensniveau 1b*). Heraf havde ⅓ -½ af mændene azoospermi. Til sammenligning havde man i studierne kun fundet *Y kromosom mikrodeletioner* hos fire af 1097 normale, fertile mænd (~0,4%). De fleste *Y kromosom mikrodeletioner* findes i AZFc-regionen. Mænd med deletioner svarende til de mest proximale områder (AZFa og/eller AZFb) har sædvanligvis azoospermi [86]. Internationale arbejdsgrupper anbefaler ofte Y-mikrodeletions diagnostik ved svær oligozoospermi med < 5 mio/ml spermatozoer i råsæd [86]. Erfaringsmæssigt er Y-mikrodeletioner dog sjældne, hvis der er ≥ 1 mio/ml spermatozoer i råsæd, hvorfor Y-mikrodeletions diagnostik kan begrænses til denne patientgruppe (*evidensniveau 4*). Andre foretrækker – af praktiske grunde – at foretage Y-mikrodeletions diagnostik, når der er indikation for ICSI pga. azoospermi eller svær oligozoospermi. Y deletioner (herunder mikrodeletioner) videregives fra far til søn [87], og en af konsekvenserne ved at påvise en Y-deletion er derfor i nogle tilfælde, at parrene vælger behandling med donorsæd.

CFTR genmutationer

Obstruktion af sædvejene er heller ikke sjældent genetisk betinget. Mænd, der er heterozygote for en *cystisk fibrose (CFTR-) mutation* har således ofte komplet eller partiel agenesi af *vas deferens* og *vesiculae seminales*.

Det anbefales derfor, at mænd med obstruktiv azoospermi (eller mistanke herom) undersøges for de hyppigst forekommende CFTR genmutationer. Sandsynligheden for at påvise en CFTR mutation er speciel stor, hvis *vas deferens* ikke kan palperes ved objektiv undersøgelse. Påvisning af CFTR genmutation hos manden nødvendiggør, at også kvinden undersøges for de hyppigst forekommende CFTR mutationer [88,89] (*evidensniveau 2a/2a*). CFTR mutationer kan påvises hos 3-4% af den danske befolkning [90] (*evidensniveau 3*), og hvis begge forældre er heterozygote for en CFTR mutation, er der omkring 25% risiko for, at et barn vil få cystisk fibrose (medmindre behandlingen kombineres med præimplantations- eller prænatal diagnostik). Der findes en lang række forskellige CFTR genmutationer. Hyppigheden af disse udviser stor geografisk variation, hvorfor man må være opmærksomme på patienternes etnicitet ved CFTR-diagnostik.

Testisbiopsi

Testisbiopsi med henblik på diagnosticering af eventuel carcinoma in situ testis bør foretages hvis der ved ultralydskanning er påvist score 3 eller 4 hos mænd med svær oligozoospermi eller azoospermi og prædisponerende faktor som f.eks. testisatrofi eller en anamnese med testis retention (*evidensniveau 4*)

Ved azoospermi hos en ikke-vasektomeret mand tilrådes det at foretage diagnostisk testisbiopsi eller TESA for at vurdere spermatogenesisen, hvis man planlægger at udføre ICSI med spermatozoer udhentet fra testis.

Behandling af mandlig infertilitet

Behandling af mandlig infertilitet vil blive beskrevet i 5 underafsnit:

- 1.) Eliminering af miljø- og livstilsfaktorer
- 2.) Medicinsk behandling
- 3.) Behandling ved ejakulatorisk dysfunktion
- 4.) Kirurgisk behandling af varicocele
- 5.) Behandling af obstruktiv azoospermi
- 6.) Behandling af non-obstruktiv azoospermi

Eliminering af miljø-og livsstilsfaktorer

Det er hensigtsmæssigt at manden behandles så kausalt som muligt, hvilket indebærer at man primært bør eliminere medicinske og miljø-og livsstilsmæssige årsager til infertilitet (se ovenfor).

Medicinsk behandling af mandlig infertilitet

Resume af kliniske rekommandationer

Mænd med hypogonadotrop hypogonadisme kan behandles med gonadotropiner til stimulation af spermatogenesis med god effekt på fertiliteten. Denne behandling bør foregå på specialafdelinger eller af speciallæger med særlig erfaring heri.	B
Det kan ikke anbefales, at behandle mænd med idiopatisk infertilitet med gonadotropiner, cabergolin, bromocriptin eller anti-østrogener, da der ikke er dokumenteret positiv effekt på fertiliteten	A
Glucocorticoider kan ikke anbefales ved spermatozoantistoffer	A
Antibiotisk behandling ved leukocytospermi uden ledsagende infektion kan ikke anbefales, da der ikke er påvist effekt på fertiliteten	A
Behandling med antioxidanter ved idiopatisk mandlig infertilitet er fortsat ikke tilstrækkelig dokumenteret.	D

Hypogonadotrop hypogonadisme

Mænd med primær eller sekundær hypogonadotrop hypogonadisme kan behandles med *gonadotropiner* til stimulation af spermatogenese og opnåelse af fertilitet. Behandlingen kan gives som HCG injektioner alene (1500-3000 IU s.c eller i.m. 2-3 gange ugentligt) afhængig af serum testosteron niveau, men ofte må behandlingen specielt ved primær hypogonadotrop hypogonadisme suppleres med HMG eller FSH injektioner (75-200 IU s.c. eller i.m. 3 gange ugentligt) [91-94] (Evidens 2b). Ved denne behandling er i mindre serier beskrevet henholdsvis spermatogenese hos 80% (60 mænd) [94] og fertilitet hos 92% (21 mænd) [92]. Blandt fertile opnåedes graviditet hos 16% ved spermatozokonzentration under 1 mill/ml [92]. Hos mænd med tidligere uni- eller bilateral kryptorkisme blev significant færre fertile [91] (Evidens 2b).

Mænd med primær hypogonadotrop hypogonadisme kan også behandles med *pulsatil GnRH* til stimulation af spermatogenesis og opnåelse af fertilitet. Begge behandlingsprincipper er formentlig lige effektive [95-97] (Evidens 2b), men spermatogenese opnås hurtigst med pulsatil GnRH behandling (12 vs. 20 mdr) [96] (Evidens 2b). GnRH kan gives s.c. eller i.v. i doser fra 2-20 ug hver 90-120. min afhængig af serum testosteron og klinisk respons [95-98] (Evidens 2b). Spermatogenese opnås hos 40-87% af patienterne [95-97]. Efter induktion af spermatogenese kan den vedligeholdes med HCG alene [98]. De fleste graviditeter forekommer ved selv lave spermatozokonzentrationer [92,97] (Evidens 2b). Pulsatil GnRH behandling kan også stimulere spermatogenesis hos de fleste patienter med primær hypogonadotrop hypogonadisme og ledsagende uni- eller bilateral kryptorkisme efter orchiopexi [97] (Evidens 2b).

Ved hypogonadotrop hypogonadisme sekundært til hyperprolactinæmi opnås bedring i sædkvaliteten allerede efter 2 måneders behandling med cabergolin og efter 6 måneders

behandling med bromocriptin [99,100], men normal sædkvalitet opnås først efter 12-24 måneders behandling [101] (Evidens 2a).

I et tidligere Cochrane review fra 1996 fandtes ingen evidens for at behandling med bromocriptin har effekt ved nedsat sædkvalitet uden ledsagende hyperprolactinæmi.

Empirisk hormonbehandling ved idiopatisk mandlig infertilitet

Gonadotropiner

To tidligere randomiserede placebokontrollerede undersøgelser fandt ingen signifikant effekt af gonadotropinbehandling på graviditetsrater ved idiopatisk mandlig infertilitet [102,103] (Evidens 1b). I en nyere prospektiv randomiseret undersøgelse fandtes at FSH behandling (100 IU i.m. hver 2. dag) i 3 måneder signifikant øgede spermatozo-koncentrationen hos en gruppe meget selekterede mænd med idiopatisk infertilitet [104] (Evidens 1b). Der var ingen spontane graviditeter i de tre måneder behandlingen varede, men i de følgende 3 måneder fandtes 16.7% spontane graviditeter mod 3.1% og 4.1% i to patient kontrolgrupper. Ved efterfølgende fertilitetsbehandling var det hos disse selekterede par muligt at anvende IUI-H frem for ICSI.

Androgener

I en metaanalyse af 10 randomiserede kontrollerede studier fandtes ingen significant forbedring af graviditetsrater ved behandling af idiopatisk mandlig infertilitet (Odds ratio 1.07; 95% CI 0.75-1.53) [105] (Evidens 1a).

Østrogen blokerende behandling

Østrogenblokada på receptor niveau (anti-østrogener) eller som aromatasehæmmer øger den endogene gonadotropin produktion. En metaanalyse af 10 randomiserede kontrollerede undersøgelser af antiøstrogenbehandling med clomifen citrat (6) og tamoxifen (4) fandt ingen signifikant effekt på graviditetsrater ved behandling af idiopatisk mandlig infertilitet (Odds ratio 1,54; 95% CI 0.99-2.40) om end der var en moderat forbedring af spermatozokoncentration og -motilitet [105] (Evidens 1a). I en ukontrolleret undersøgelse af 140 subfertile mænd med nedsat testosteron-østrogen ratio fandtes en signifikant stigning i spermatozokoncentration, -motilitet og -morfologi ved behandling med aromatasehæmmere (testolacton/anastrozol) [106] (Evidens 2a).

Kombineret androgen- og anti-østrogen behandling

I en placebokontrolleret randomiseret undersøgelse af 212 mænd med idiopatisk infertilitet, der blev behandlet med tamoxifen (20 mg dgl) og testosteronundecanoat (120 mg dgl) i 6 måneder, fandtes en signifikant bedring i spermatozokoncentration, -motilitet og -morfologi samt en signifikant højere forekomst af spontane graviditeter (Odds ratio 3.2; 95% CI 2.6-3.8) [107] (Evidens 1b).

Anti-oxidanter

Oxidativt stress menes at spille en rolle for nedsat spermatozofunktion, og forskellige anti-oxidanter har været forsøgt til behandling af mandlig infertilitet. I en randomiseret undersøgelse af 30 mænd fandtes at vitamin E (600 mg/dg i 3 måneder) havde en positiv effekt på zona binding assay, men ingen forbedring af graviditetsraten [108] (Evidens 1b). Suleiman [109] fandt i en randomiseret undersøgelse af 87 mænd med asthenozoospermi en forbedring i motiliteten og graviditetsraten efter behandling med vitamin E (100 mg/dg) i 6 måneder [109] (Evidens 1b). I en randomiseret placebokontrolleret undersøgelse fandtes

ingen effekt på sædparametre eller graviditetsrater ved behandling af mænd med astenozoospermi med vitamin C (1000 mg/dg) og vitamin E (800 mg/dg) i 2 måneder [110] (Evidens 1b). Kombineret behandling med vitamin C (1000 mg/dg) og vitamin E (1000 mg/dg) fandtes dog i et andet randomiseret kontrolleret studie at øge graviditetsraten ved ICSI hos en gruppe mænd med påvist øget spermatozo DNA fragmentation (48,2% vs 6,9% kliniske graviditeter) [111] (Evidens 1b).

Mindre undersøgelser har vist en mulig positiv effekt af behandling med *glutathion* [112], *carnitin* [112], *selen* [113], *Q10*[114]), *zink* og *folinsyre* [115]) samt *granatæble* og *galangarod* [116] på visse sædparametre, men der er ikke oplysninger om graviditetsrater. Sammenfattende mangler der fortsat dokumentation for disse behandlings effekt.

Effekten af Q10 på sædkvaliteten er uafklaret, idet en randomiseret undersøgelse fandt forbedret sædkvalitet [117] mens en anden ikke fandt effekt [118]. Andre randomiserede undersøgelser har vist en positiv effekt af pentoxifylline [119] og omega-3 fedt syre [120] (Evidens 1b).

Mindre undersøgelser har vist en positive effekt af behandling med L-carnitine [121] på spermatozo motilitet og graviditetsrate (31,1% v.s 3,8%), og phosphodiesterase-5 inhibitors på visse sædparametre [122] (Evidens 1b). Der er endvidere beskrevet positiv effekt af herbo-mineral tilskud [123] (Evidens 1b) og kinesiske urter medicin [124](Evidens 2a).

I et Cohranereview [125] (Evidens 1a) baseret på 34 randomiserede, kontrollerede undersøgelser fandtes en signifikant øget forekomst af levendefødte børn (OR:4,85; 95% CI: 1,92-12,24; p = 0,0008) og øget graviditetsrate (OR:4,18 ;95% CI: 2,65-6,59; p < 0,00001) hos subfertile par, hvor manden indtog forskellige antioxidanter under fertilitetsbehandling (Evidens 1a). Dette cochrane review er dog blevet kritiseret for selektionsbias [126].

Sammenfattende mangler der multicentrer studier til at dokumentere effekt af antioxidanter. Det skal endvidere bemærkes, at et højt vitamin E kost tilskud (>11 mg/d) øgede risikoen for seminom udvikling (OR = 2,94; 95% CI: 0,99-8,78) i et case- control studie [127] (Evidens 2a).

Glucocorticoid behandling ved anti-spermatozo autoantistoffer

Behandling af immunologisk infertilitet i form af spermatozoantistoffer med glucocorticoider er beskrevet i flere undersøgelser. I British Fertility Guideline er beskrevet fem små placebo-kontrollerede randomiserede undersøgelser. Tre af disse fandt ingen effekt af glucocorticoid-behandling på graviditetsrater. I en af undersøgelserne fandtes signifikant effekt (27% vs. 7% graviditetsrate) efter prednisolonbehandling versus placebo, og i en anden undersøgelse en graviditetsrate på 18% vs 3% efter prednisolonbehandling vs ingen behandling (Evidens 1b). Behandling med glucocorticoider har imidlertid hyppige og svære bivirkninger (Britisk guideline) (Evidens 3) og kan ikke anbefales. Førstevalgsbehandling ved svær immunologisk infertilitet er ICSI, hvorved opnås stort set samme graviditetsrater som ved ikke-immunologisk infertilitet, men formentlig en lidt højere frekvens af 1. trimester aborter [128] (Evidens 3).

Antibiotisk behandling ved leukocytospermi

Antibiotisk behandling af leukocytospermi uden ledsagende påvist infektion har været forsøgt i flere randomiserede kontrollerede undersøgelser med meget varierende resultat, og de fleste undersøgelser indeholder ikke oplysninger om graviditetsrater. I en placebokontrolleret undersøgelse fandtes ingen signifikant effekt på sædparametre eller graviditetsrater, hvorimod

en anden placebokontrolleret undersøgelse fandt signifikant flere graviditeter efter antibiotisk behandling (Britisk guideline) (Evidens 1b).

Der er således ingen holdepunkter for at antibiotika behandling ved isoleret leukocytospermi forbedrer graviditetschancen. Såfremt der påvises en infektion ved dyrkning eller PCR skal denne behandles.

Behandling ved ejakulatorisk dysfunktion

Resume af kliniske rekommandationer

Penil vibratorisk stimulation bør tilbydes som førstevalgsbehandling med henblik på at fremkalde antegrad ejakulation hos rygmærskadede mænd med bevaret ejakulationsrefleks (læsionsniveau ved eller over Th10).	A
Ved retrograd ejakulation kan imipramin-behandling med fordel forsøges uafhængigt af den bagvedliggende årsag.	A
Ved manglende effekt af imipramin kan brugbare spermatozoer ofte oprenses fra postejakulatorisk urin.	D
Penil vibratorisk stimulation kan anvendes hjemme af den rygmærskadede mand og fertil partner med henblik på opnåelse af graviditet efter vaginal selv-insemination, når sædanalyse har vist mere end 10 millioner bevægelige sædceller per antegrad ejakulat.	B
Rektal elektroejakulation kan tilbydes rygmærskadede mænd efter svigt af penil vibration. Denne behandling foregår på urologiske specialafdelinger.	A
Penil vibratorisk stimulation eller elektroejakulation kan tilbydes rygmærskadede mænd med ringe sædkvalitet i kombination med assisteret befrugtning af partner.	B

Behandling

Retrograd ejakulation kan i milde tilfælde modvirkes ved medikamentel behandling med alfa-receptor-agonister som f.eks. imipramin (25 mg x 2-3 dagligt i mindst 3 dage forud for ejakulation) [129] (Evidens 1a). Denne behandling får blærehalsen til at trække sig sammen så ejakulatet ikke løber op i blæren. Hvis medikamentel behandling ikke har effekt kan spermatozoerne opsamles fra urinblæren efter sædafgang forudgået af vandladning. Primært forsøges ejakulation på næsten tom blære med efterfølgende fuldstændig blæretømning. Såfremt spermatozoer ikke påvises, foretages blærekateterisation med instillation af 50 ml dyrkningsmedium inden masturbation og efterfølgende fornyet kateterisation mhp. udhentning af ejakulat og medium [130]. Det er vigtigt der benyttes gel uden spermatocid effekt og at man benytter et plastikkateter, idet spermatozoer kan sidde fast på silikone. Ved anejakulation er førstevalget penil vibratorisk stimulation (PVS). Dette kan forsøges ved alle former for neurologisk skade men succesraten er højest hos RS mænd, idet næsten 90% med skader over T10 vil kunne få ejakulation med metoden [131](Evidens 1b). Ved skader under dette niveau er den refleksbue der udløser ejakulationen påvirket og succesraten falder til ca. 15 %. Stimulationen foregår ved at placere en vibrerende plade på frenulum preputii idet der stimuleres med en amplitude på 2.5 mm ved en frekvens på 100 Hz. Ejakulation opnås oftest indenfor ca. 2 min. Hvis dette ikke sker holder man en pause og forsøger med

yderligere 2 minutters stimulationsintervaller. Er det fortsat ikke muligt at frembringe ejakulation kan man stimulere på begge sider af glans penis samtidig med 2 vibratores. Hos RS mænd med >10 millioner motile sædceller per ejakulat, og en gynækologisk rask partner er det muligt at anvende PVS hjemme med efterfølgende selvinsemination. Efter PVS opsamles ejakulatet og sprøjtes ind i vagina. Et nyligt studie har vist at ca. halvdelen af de par der forsøger metoden i hjemmet vil opnå en graviditet [132] (Evidens 2b).

Rektal elektroejakulation (EEJ) anvendes i hospitalsregi hos RS mænd som ikke har opnået ejakulation ved PVS. Der kræves universel anæstesi hos RS med følesans. EEJ kan også benyttes hos mænd med anejakulation af andre årsager, men vil i disse tilfælde altid kræve universel anæstesi. Ved EEJ indføres en probe i rektum, og der stimuleres i bølger med en svag strøm i op til 5-10 minutter. Det antegrade ejakulat opsamles, og evt. retrogradt ejakulat udhentes. Succesraten ved EEJ er tæt på 100 % men der er større ubehag forbundet med metoden end ved PVS [133] (Evidens 1b).

Selvom der ved PVS/EEJ i nogle tilfælde kan opnås sædkvaliteter egnet til insemination eller konventionel IVF, er ICSI ofte indiceret [134]. Den gennemsnitlige graviditetsrate per behandling efter anvendelse af de forskellige assisterede befrugtningemetoder er ca. 25% [12]. Såfremt man ikke kan komme igennem med ovennævnte metoder, kan spermatozoer udhentes fra testis eller epididymis.

Kirurgisk behandling ved varicocele og infertilitet

Resume af kliniske rekommandationer

Hvis manden i det infertile par har betydelige gener af et varicocele, er det i sig selv indikation for at tilbyde operation.	A
Infertile mænd med klinisk varicocele (grad 1, 2 eller 3) og nedsat sædkvalitet kan/bør tilbydes operation med henblik på forbedring af sædkvaliteten.	A
Par der har oplevet spontane aborter uden kendt årsag og hvor manden har et varicocele kan tilbydes behandling.	B
Mikrokirurgisk varicoceleoperation er den metode der har de laveste komplikations- og recidivrater. Den mest afgørende faktor synes dog at være den kirurgiske ekspertise hos behandlende læge.	B

Behandlingsmetoder

Behandlingen af varicoceles er primært kirurgisk, og kan udføres vha. høj retroperitoneal ligering, inguinal ligering, laparoskopisk ligering, eller ved mikrokirurgisk subinguinal ligering af venerne i plexus pampiniformis. Også retrograd sklerosering af vena spermatica interna samt vene-injektion af sklerosantia i plexus pampiniformis (gennem skrotal incision) anvendes i behandlingen af varicoceles [135]. Endelig kan embolisering af v. spermatica interna sinistra foretages i gennemlysning via v. cava og v. renalis sinistra [136] (Evidens 2a). Der findes kun få randomiserede undersøgelser der har sammenlignet behandlingsmetoderne. Overordnet set viser litteraturen dog, at antallet af patienter med varicocele-recidiv eller

patienter som udvikler hydrocele postoperativt er væsentligt reduceret efter anvendelse af mikrokirurgisk teknik i forhold til de resterende metoder [137]. Årsagen er, at der arbejdes med veneligering under stor forstørrelse og at a. testicularis og lymfekar kan bevares ved metoden. Skleroseringsmetoderne har den fordel at de er mindre invasive end de kirurgiske metoder, men samtidig rapporteres recidivraterne generelt at være højere end ved kirurgi [137]. Specifikt har randomiseret kontrolleret studie vist, at antallet af patienter med varicocele-recidiv eller patienter som udvikler hydrocele postoperativt er væsentligt reduceret efter anvendelse af mikrokirurgisk teknik (1% og 2%) i forhold til operation med høj ligatur af v. spermatica interna (16% og 9%) [138] (Evidens 1b). Et andet randomiseret studie fandt ligeledes at forekomsten af hydroceledannelse og varicocele-recidiv var signifikant lavere ved mikrokirurgi sammenlignet med både åben ligering og laparoskopi [139] (Evidens 1b). Til gengæld er operationstiden længere ved mikrokirurgi. Det skal bemærkes, at recidiv og komplikationsrater varierer betydeligt i litteraturen og at man derfor må antage, at den væsentligste overordnede faktor er behandlende læges ekspertise med en given behandling.

Behandlingseffekt af varicoceleoperation

Det er veldokumenteret at 80-90% af mænd med smerter og tyngdefornemmelse opnår symptomlindring ved en varicoceleoperation. Derimod diskuteres effekten på fertilitet og graviditetsrater. I et cochrane review [140] (Evidens 1a) baseret på 9 randomiserede, kontrollerede undersøgelser [141-148] (Alle evidens 1b) konkluderedes, at kirurgisk behandling af varicocele ikke forbedrer mulighederne for at opnå naturlig graviditet blandt subfertile par. Studierne, som indgik i metaanalysen, var imidlertid ganske uensartede med hensyn til deltagernes sædkvalitet. Herudover havde 3 studier [142,147,148] kun inkluderet mænd med subkliniske varicocele, som næppe spiller nogen rolle med hensyn til påvirkning af sædkvaliteten [17] (Evidens 2b). Cochrane analysen er derfor siden blevet kritiseret og dens konklusioner draget alvorligt i tvivl. Således har nyere metaanalyse vist, at der i de studier der udelukkende ser på mænd med kliniske varicocele og påvirkede sædparametre formentlig er en forøget graviditetsrate efter varicocelebehandling [149,150] (Evidens 1a). Endvidere har en senere stor og veltilrettelagt randomiseret kontrolleret undersøgelse fundet en klar effekt af varicocelebehandling. Her inkluderede man 145 mænd fra infertile par med et klinisk varicocele og mindst en påvirket sædparameter og randomiserede dem til mikrokirurgisk varicoceleoperation eller observation [151]. Studiet viste, en spontan 1-års graviditetsrate i den behandlede gruppe på 32,9 % mod 13,9 % i kontrolgruppen (oddsratio 3,04, 95% CI 1,33-6,95). Desuden fandt man forbedrede sædparametre i den behandlede gruppe.

Et andet stort randomiseret studie (n=136) har desuden fundet, at varicocelebehandling forbedrer sædkvaliteten, øger graviditetsraten (fra 19,1 % pr. år i kontrolgruppen til 44,1 % i den behandlede gruppe) og reducerer risikoen for spontan abort hos par, hvor manden har et klinisk varicocele og normale sædparametre [152]. Baseret på disse studier må varicocelebehandling betragtes som en tilrådelig mulighed hos patienter med klinisk varicocele og nedsat sædkvalitet, og hvor partneren er fertil. Desuden kan behandling overvejes hos par der har oplevet spontane aborter efter graviditet.

Behandling ved obstruktiv azospermi

Resume af kliniske rekommandationer

Mikrokirurgisk vasovasotomi kan tilbydes ufrivilligt barnløse par, hvor manden har obstruktiv azospermi på ductus deferens-niveau af mindre end 15 års varighed, og kvinden er under 40 år gammel og fertil. Under disse forudsætninger kan graviditet opnås hos ca. 50%.	B
Ved obstruktiv azospermi på epididymis-niveau kan mænd tilbydes mikrokirurgisk vasoepididymostomi under forudsætning af, at partner er fertil og under 40 år gammel. Naturlig graviditet kan opnås hos ca. 40%	B
Ved obstruktiv azospermi på prostataniveau findes der ikke dokumentation for at udføre transurethral resektion af de ejakulatoriske ductuli (TUR-ED) med henblik på at genskabe sædcellepassagen således, at graviditet kan opnås.	D
Hvis kausal behandling ikke er mulig/tilrådelig og det er nødvendigt at udhente spermatozoer fra testikel eller bitestikel, må man tilstræbe så få udhentningsforsøg som muligt, og evt. overskydende udhentet testisvæv/spermatozoer bør forsøges nedfrosset.	√

Behandling

Obstruktiv azospermi foreslås i flere tilfælde behandlet med enten mikrokirurgisk rekonstruktion (vaso-vasostomi/vasoepididymostomi) eller transurethral resektion af de ejakulatoriske ductuli (TUR-ED) [8] (Evidens 3). Imidlertid findes der ingen randomiserede, kontrollerede undersøgelser af mænd med obstruktiv azospermi, som sammenligner behandlingseffekten m.h.t. opnåelse af graviditet hos fertil partner efter anvendelse af henholdsvis kirurgisk behandling/naturlig konception og spermatozo-udhentning fra f.eks. testiklerne i kombination med ICSI.

Behandlingseffekt

Flere opgørelser påviser dog, at man efter vaso-vasostomi kan skabe sædcellepassage hos næsten alle [153] (Evidens 2a); [8] (Evidens 3). Ved anvendelse af de nyeste mikrokirurgiske teknikker kan der opnås sædcellepassage hos op til 80% af mændene efter vaso-epididymostomi [154] (Evidens 2a). En afgørende faktor for opnåelse af graviditet er tiden fra obstruktionens indtræden til genetablering af sædcellepassage.

En stor multicenter opgørelse [155] (Evidens fra 2a til 3) med 1.469 opererede mænd viste, at vaso-vasostomi udført mindre end 3 år efter vasektomi medførte en naturlig graviditetsrate på 75%. Vaso-vasotomi udført mellem 3-8 år, 9-14 år og mere end 15 år efter vasektomi har vist naturlige graviditetsrater på henholdsvis 53%, 44% og 30%. De naturlige graviditetsrater efter vasoepididymostomi er opgjort til ca. 40% [154] (Evidens 2a). En forudsætning for opnåelse af de her beskrevne naturlige graviditetsrater efter kirurgi er, at partner er fertil og under 40 år gammel.

Der findes kun få og små studier af effekten af TUR-ED, som dog viser, at det er muligt at opnå sædcellepassage hos 50-75% af mændene og naturlige graviditetsrater på ca. 25% [156,157] (Evidens 3). I forbindelse med TUR-ED findes en række mulige komplikationer herunder retrograd ejakulation, reflux af urin til sædvejene og efterfølgende risiko for

infektioner i prostata og epididymis. Der savnes større kontrollerede undersøgelser af mulige komplikationer og effekt på fertiliteten efter TUR-ED.

Man opnår sædvanligvis lige så høje graviditetsrater ved ICSI med testikulære og epididymale spermatozoer fra mænd med obstruktiv azoospermi, som hvis der gøres ICSI med ejakulerede spermatozoer. I et studium omfattende 196 cykli hos par, hvor der i langt de fleste tilfælde var tale om obstruktiv azoospermi fandtes i alle tilfælde brugbare spermatozoer ved PESA/TESA, og der opnåedes en graviditetsrate på 37% per transfer [158] (Evidens 3). I nævnte studium var der i 76 tilfælde tale om repetitiv behandling med fornyet udhentning af spermatozoer. Intervallerne mellem to successive behandlinger varierede fra 63 til 588 dage, og man kunne ikke se nogen association mellem intervallets længde og graviditetschance. Det kan ikke helt udelukkes at en bedre oocyt-kvalitet hos de som valgte de korteste intervaller kan have kompenseret for en relativt dårligere spermatozo-kvalitet [158] (Evidens 3).

Ved azoospermi udhentes spermatozoer sædvanligvis med kanyle/"sommerfugl" fra epididymis (PESA = Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration) eller fra testis med enten kanyle (TESA = TESticular Sperm Aspiration) eller TruCut/skalpel (TESE = TESticular Sperm Extraction). Før man aspirerer fra epididymis skal man være afklaret med at efterfølgende forsøg på rekonstruktion af sædvejene er udelukket, da epididymis kan ødelægges ved indgrebet [159]. Efter indgreb på testis kan man observere UL-forandringer. Disse synes at repræsentere inflammation og små hæmatomer, som senere afløses af fibrose og småforkalkninger [160].

Behandling ved non-obstruktiv azoospermi

Resume af kliniske rekommandationer

Ved non-obstruktiv azoospermi er der i visse tilfælde mulighed for testikulær udhentning af sædceller til ICSI. I disse tilfælde er diagnostisk testisbiopsi tilrådelig som led i udredningen.	√
Par, hvor manden har non-obstruktiv azoospermi, bør – før behandling med testikulære spermatozoer – være informeret om, at behandling med donorsæd er en alternativ mulighed	√

Non-obstruktiv azoospermi (NOA) kan skyldes enten komplet (Sertoli cell only syndrom) eller meget svær hæmning af spermatogenesisen. Hos nogle mænd med meget svær hæmning af spermatogenesisen vil der i nogle ejakulater være enkelte sædceller (cryptozoospermi).

Ved NOA kan man eventuelt forsøge TESE/TESA i forbindelse med ICSI efter forudgående relevant udredning. Det er tilrådeligt ved diagnostisk testisbiopsi at vurdere spermatogenesisen forud for denne behandling, ligesom det er vigtigt, at der på specialistplan i øvrigt tages hånd om udredning og opfølgning af denne gruppe mænd, hvoraf nogle vil have behov for androgen-substitution som f.eks mænd med Klinefelter Syndrom [161].

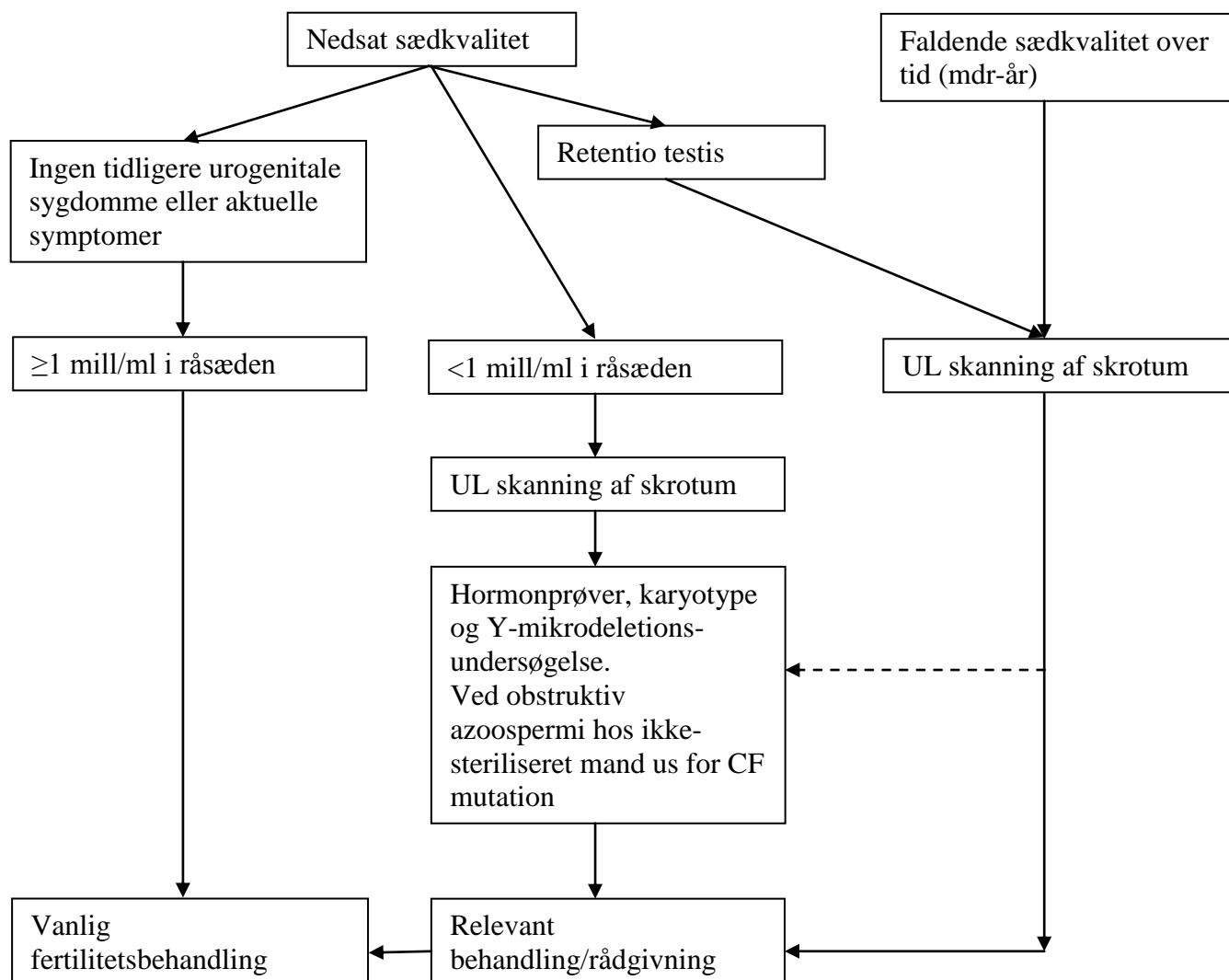
Sammenlignet med TESA/TESE har man ved micro-TESE eller lup-brille-kirurgi bedre mulighed for at finde områder med 'voluminøse' tubuli, som med større sandsynlighed indeholder spermatozoer og samtidig identificere testikulære kar [162,163]. Micro-TESE er imidlertid et mere tidskrævende indgreb, og nogle steder tilbydes derfor ensidig subcapsulær

orchiectomi med henblik på nedfrysning af testikulære spermatozoer som alternativ til den sub-gruppe af mænd med NOA, der har Klinefelter Syndrom og dermed alligevel med stor sandsynlighed skal testosteron substitueres [164,165].

I retrospektive opgørelser har man fundet lavere graviditets- og implantationsrater, når man anvender testikulære spermatozoer fra mænd med non-obstruktiv azoospermi, sammenlignet med testikulære spermatozoer fra mænd med obstruktiv azoospermi, epididymale eller ejakulerede spermatozoer [166-168] (Evidens 3). Hertil kommer, at der ved non-obstruktiv azoospermi er større risiko, for at man ikke opnår spermatozoer egnet til ICSI, end hvis vir har obstruktiv azoospermi [169] (Evidens 3). Enkelte nyere retrospektive studier tyder på, at man hos mænd med cryptozoospermi kan opnå højere graviditets-og implantationsrater ved at anvende testikulære frem for ejakulerede spermatozoer [170] (Evidens 2)

Ved behandling af par hvor manden har NOA eller få sædceller i ejakulatet anbefales, at der orienteres om mulighed for donor-back-up. Enkelte danske fertilitetsklinikker foretages ikke ICSI-behandling med spermatozoer fra mænd med non-obstruktiv azoospermi.

Bilag 1

Hvilke mænd bør tilbydes udredning

Reference List

1. **WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen, 5 edn.** World Health Organization; 2010.
2. **Menkveld R, Stander FS, Kotze TJ, Kruger TF, van Zyl JA: The evaluation of morphological characteristics of human spermatozoa according to stricter criteria. *Hum Reprod* 1990, 5: 586-592.**
3. **Skakkebaek NE, Rajpert-De ME, Main KM: Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001, 16: 972-978.**
4. **Skakkebaek NE: Carcinoma in situ of the testis: frequency and relationship to invasive germ cell tumours in infertile men. *Histopathology* 1978, 2: 157-170.**
5. **Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G, Hansen J, Olsen JH, Skakkebaek NE *et al.*: Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. *BMJ* 2000, 321: 789-792.**
6. **Giwercman A, Bruun E, Frimodt-Moller C, Skakkebaek NE: Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism. *J Urol* 1989, 142: 998-1001.**
7. **Moller H, Prener A, Skakkebaek NE: Testicular cancer, cryptorchidism, inguinal hernia, testicular atrophy, and genital malformations: case-control studies in Denmark. *Cancer Causes Control* 1996, 7: 264-274.**
8. **Hopps CV, Goldstein M, Schlegel PN: The diagnosis and treatment of the azoospermic patient in the age of intracytoplasmic sperm injection. *Urol Clin North Am* 2002, 29: 895-911.**
9. **Oates RD, Amos JA: The genetic basis of congenital bilateral absence of the vas deferens and cystic fibrosis. *J Androl* 1994, 15: 1-8.**
10. **Fedder J, Cruger D, Oestergaard B, Petersen GB: Etiology of azoospermia in 100 consecutive nonvasectomized men. *Fertil Steril* 2004, 82: 1463-1465.**
11. **Cornel EB, Dohle GR, Meuleman EJ: Transurethral deroofing of midline prostatic cyst for subfertile men. *Hum Reprod* 1999, 14: 2297-2300.**
12. **Biering-Sorensen F, Sonksen J: Sexual function in spinal cord lesioned men. *Spinal Cord* 2001, 39: 455-470.**
13. **Rowland DL: Psychophysiology of ejaculatory function and dysfunction. *World J Urol* 2005, 23: 82-88.**
14. **Pryor JL, Howards SS: Varicocele. *Urol Clin North Am* 1987, 14: 499-513.**
15. **Schlesinger MH, Wilets IF, Nagler HM: Treatment outcome after varicocelectomy. A critical analysis. *Urol Clin North Am* 1994, 21: 517-529.**

16. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. World Health Organization. *Fertil Steril* 1992, 57: 1289-1293.
17. Jarow JP, Ogle SR, Eskew LA: Seminal improvement following repair of ultrasound detected subclinical varicoceles. *J Urol* 1996, 155: 1287-1290.
18. Steckel J, Dicker AP, Goldstein M: Relationship between varicocele size and response to varicocelectomy. *J Urol* 1993, 149: 769-771.
19. Jensen TK, Andersson AM, Jorgensen N, Andersen AG, Carlsen E, Petersen JH *et al.*: Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril* 2004, 82: 863-870.
20. Aggerholm AS, Thulstrup AM, Toft G, Ramlau-Hansen CH, Bonde JP: Is overweight a risk factor for reduced semen quality and altered serum sex hormone profile? *Fertil Steril* 2008, 90: 619-626.
21. MacDonald AA, Herbison GP, Showell M, Farquhar CM: The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010, 16: 293-311.
22. Hammiche F, Laven JS, Twigt JM, Boellaard WP, Steegers EA, Steegers-Theunissen RP: Body mass index and central adiposity are associated with sperm quality in men of subfertile couples. *Hum Reprod* 2012, 27: 2365-2372.
23. Li Y, Lin H, Li Y, Cao J: Association between socio-psycho-behavioral factors and male semen quality: systematic review and meta-analyses. *Fertil Steril* 2011, 95: 116-123.
24. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Jensen MS, Toft G, Bonde JP: Is smoking a risk factor for decreased semen quality? A cross-sectional analysis. *Hum Reprod* 2007, 22: 188-196.
25. Jensen TK, Jorgensen N, Punab M, Haugen TB, Suominen J, Zilaitiene B *et al.*: Association of in utero exposure to maternal smoking with reduced semen quality and testis size in adulthood: a cross-sectional study of 1,770 young men from the general population in five European countries. *Am J Epidemiol* 2004, 159: 49-58.
26. Joo KJ, Kwon YW, Myung SC, Kim TH: The effects of smoking and alcohol intake on sperm quality: light and transmission electron microscopy findings. *J Int Med Res* 2012, 40: 2327-2335.
27. Jensen TK, Swan SH, Skakkebaek NE, Rasmussen S, Jorgensen N: Caffeine intake and semen quality in a population of 2,554 young Danish men. *Am J Epidemiol* 2010, 171: 883-891.
28. Bonetti A, Tirelli F, Catapano A, Dazzi D, Dei CA, Solito F *et al.*: Side effects of anabolic androgenic steroids abuse. *Int J Sports Med* 2008, 29: 679-687.

29. Menon DK: Successful treatment of anabolic steroid-induced azoospermia with human chorionic gonadotropin and human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril* 2003, 79 Suppl 3: 1659-1661.
30. Schurmeyer T, Knuth UA, Belkien L, Nieschlag E: Reversible azoospermia induced by the anabolic steroid 19-nortestosterone. *Lancet* 1984, 1: 417-420.
31. Turek PJ, Williams RH, Gilbaugh JH, III, Lipshultz LI: The reversibility of anabolic steroid-induced azoospermia. *J Urol* 1995, 153: 1628-1630.
32. Dohle GR, Smit M, Weber RF: Androgens and male fertility. *World J Urol* 2003, 21: 341-345.
33. Moss JL, Crosnoe LE, Kim ED: Effect of rejuvenation hormones on spermatogenesis. *Fertil Steril* 2013, 99: 1814-1820.
34. Sharpe RM: Environmental/lifestyle effects on spermatogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2010, 365: 1697-1712.
35. Whorton D, Krauss RM, Marshall S, Milby TH: Infertility in male pesticide workers. *Lancet* 1977, 2: 1259-1261.
36. Whorton D, Foliart D: DBCP: eleven years later. *Reprod Toxicol* 1988, 2: 155-161.
37. Cherry N, Moore H, McNamee R, Pacey A, Burgess G, Clyma JA *et al.*: Occupation and male infertility: glycol ethers and other exposures. *Occup Environ Med* 2008, 65: 708-714.
38. Figa-Talamanca I, Traina ME, Urbani E: Occupational exposures to metals, solvents and pesticides: recent evidence on male reproductive effects and biological markers. *Occup Med (Lond)* 2001, 51: 174-188.
39. Bonde JP, Storgaard L: How work-place conditions, environmental toxicants and lifestyle affect male reproductive function. *Int J Androl* 2002, 25: 262-268.
40. Thonneau P, Bujan L, Multigner L, Mieusset R: Occupational heat exposure and male fertility: a review. *Hum Reprod* 1998, 13: 2122-2125.
41. Bonde JP: Semen quality in welders exposed to radiant heat. *Br J Ind Med* 1992, 49: 5-10.
42. Stoy J, Hjollund NH, Mortensen JT, Burr H, Bonde JP: Semen quality and sedentary work position. *Int J Androl* 2004, 27: 5-11.
43. Tas M, Dasdag S, Akdag MZ, Cirit U, Yegin K, Seker U *et al.*: Long-term effects of 900 MHz radiofrequency radiation emitted from mobile phone on testicular tissue and epididymal semen quality. *Electromagn Biol Med* 2013.
44. Sheynkin Y, Jung M, Yoo P, Schulsinger D, Komaroff E: Increase in scrotal temperature in laptop computer users. *Hum Reprod* 2005, 20: 452-455.

45. Sheynkin Y, Welliver R, Winer A, Hajimirzaee F, Ahn H, Lee K: Protection from scrotal hyperthermia in laptop computer users. *Fertil Steril* 2011, 95: 647-651.
46. Wong WY, Zielhuis GA, Thomas CM, Merkus HM, Steegers-Theunissen RP: New evidence of the influence of exogenous and endogenous factors on sperm count in man. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003, 110: 49-54.
47. Wang C, Chan SY, Leung A, Ng RP, Ng M, Tang LC *et al.*: Cross-sectional study of semen parameters in a large group of normal Chinese men. *Int J Androl* 1985, 8: 257-274.
48. Carlsen E, Swan SH, Petersen JH, Skakkebaek NE: Longitudinal changes in semen parameters in young Danish men from the Copenhagen area. *Hum Reprod* 2005, 20: 942-949.
49. Carlsen E, Andersson AM, Petersen JH, Skakkebaek NE: History of febrile illness and variation in semen quality. *Hum Reprod* 2003, 18: 2089-2092.
50. Carlsen E, Petersen JH, Andersson AM, Skakkebaek NE: Effects of ejaculatory frequency and season on variations in semen quality. *Fertil Steril* 2004, 82: 358-366.
51. Opsahl MS, Dixon NG, Robins ER, Cunningham DS: Single vs. multiple semen specimens in screening for male infertility factors. A comparison. *J Reprod Med* 1996, 41: 313-315.
52. Bonde JP, Ernst E, Jensen TK, Hjollund NH, Kolstad H, Henriksen TB *et al.*: Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners. *Lancet* 1998, 352: 1172-1177.
53. Kruger TF, Menkveld R, Stander FS, Lombard CJ, Van der Merwe JP, van Zyl JA *et al.*: Sperm morphologic features as a prognostic factor in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1986, 46: 1118-1123.
54. Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Coutifaris C *et al.*: Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med* 2001, 345: 1388-1393.
55. Ombelet W, Deblaere K, Bosmans E, Cox A, Jacobs P, Janssen M *et al.*: Semen quality and intrauterine insemination. *Reprod Biomed Online* 2003, 7: 485-492.
56. Chiu WW, Chamley LW: Clinical associations and mechanisms of action of antisperm antibodies. *Fertil Steril* 2004, 82: 529-535.
57. Fedder J: Nonsperm cells in human semen: with special reference to seminal leukocytes and their possible influence on fertility. *Arch Androl* 1996, 36: 41-65.
58. Lewis SE, John AR, Conner SJ, Iuliis GD, Evenson DP, Henkel R *et al.*: The impact of sperm DNA damage in assisted conception and beyond: recent advances in diagnosis and treatment. *Reprod Biomed Online* 2013, 27: 325-337.

59. Barratt CL, Aitken RJ, Bjorndahl L, Carrell DT, de BP, Kvist U *et al.*: Sperm DNA: organization, protection and vulnerability: from basic science to clinical applications--a position report. *Hum Reprod* 2010, 25: 824-838.
60. Grunewald S, Glander HJ, Paasch U, Kratzsch J: Age-dependent inhibin B concentration in relation to FSH and semen sample qualities: a study in 2448 men. *Reproduction* 2013, 145: 237-244.
61. Andersson AM, Petersen JH, Jorgensen N, Jensen TK, Skakkebaek NE: Serum inhibin B and follicle-stimulating hormone levels as tools in the evaluation of infertile men: significance of adequate reference values from proven fertile men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 2873-2879.
62. Andersson AM, Jorgensen N, Frydelund-Larsen L, Rajpert-De ME, Skakkebaek NE: Impaired Leydig cell function in infertile men: a study of 357 idiopathic infertile men and 318 proven fertile controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 3161-3167.
63. Nieschlag E, Behre HM: *Andrology. Male reproductive health and dysfunction*, 2 edn. Springer; 2000.
64. Poppe K, Glinoe D, Tournaye H, Maniewski U, Haentjens P, Velkeniers B: Is systematic screening for thyroid disorders indicated in subfertile men? *Eur J Endocrinol* 2006, 154: 363-366.
65. Lenz S, Thomsen JK, Giwercman A, Hertel NT, Hertz J, Skakkebaek NE: Ultrasonic texture and volume of testicles in infertile men. *Hum Reprod* 1994, 9: 878-881.
66. Lenz S, Giwercman A, Skakkebaek NE, Bruun E, Frimodt-Moller C: Ultrasound in detection of early neoplasia of the testis. *Int J Androl* 1987, 10: 187-190.
67. Lenz S, Skakkebaek NE, Hertel NT: Abnormal ultrasonic pattern in contralateral testes in patients with unilateral testicular cancer. *World J Urol* 1996, 14: S55-S58.
68. Lenz S, Skakkebaek NE, Hertel NT: Abnormal ultrasonic pattern in contralateral testes in patients with unilateral testicular cancer. *World J Urol* 1996, 14 Suppl 1: S55-S58.
69. Petersen PM, Giwercman A: Testicular cancer and infertility. In *Gonadal function-genetics to physiology*. Edited by Hillensjö T, Ahrén K. Rome: Ares-Serono Symposia Publications; 1996:179-191.
70. Rashid HH, Cos LR, Weinberg E, Messing EM: Testicular microlithiasis: a review and its association with testicular cancer. *Urol Oncol* 2004, 22: 285-289.
71. van Casteren NJ, Looijenga LH, Dohle GR: Testicular microlithiasis and carcinoma in situ overview and proposed clinical guideline. *Int J Androl* 2009, 32: 279-287.

72. De Gouveria Brazao CA, Pierik FH, Oosterhuis JW, Dohle GR, Looijenga LHJ, Weber RFA: Bilateral testicular microlithiasis predicts the presence of the precursor of testicular germ cell tumors in subfertile men. *J Urol* 2004, 171: 158-160.
73. Husmann DA: Cryptorchidism and its relationship to testicular neoplasia and microlithiasis. *Urology* 2005, 66: 424-426.
74. von Eckardstein S, Tsakmakidis G, Kamischke A, Rolf C, Nieschlag E: Sonographic testicular microlithiasis as an indicator of premalignant conditions in normal and infertile men. *J Androl* 2001, 22: 818-824.
75. Turek PJ, Magana JO, Lipshultz LI: Semen parameters before and after transurethral surgery for ejaculatory duct obstruction. *J Urol* 1996, 155: 1291-1293.
76. Fedder J, Cruger D, Oestergaard B, Petersen GB: Etiology of azoospermia in 100 consecutive nonvasectomized men. *Fertil Steril* 2004, 82: 1463-1465.
77. Dul EC, van Ravenswaaij-Arts CM, Groen H, van Echten-Arends J, Land JA: Who should be screened for chromosomal abnormalities before ICSI treatment? *Hum Reprod* 2010, 25: 2673-2677.
78. Bourrouillou G, Dastugue N, Colombies P: Chromosome studies in 952 infertile males with a sperm count below 10 million/ml. *Hum Genet* 1985, 71: 366-367.
79. Retief AE, Van Zyl JA, Menkveld R, Fox MF, Kotze GM, Brusnicki J: Chromosome studies in 496 infertile males with a sperm count below 10 million/ml. *Hum Genet* 1984, 66: 162-164.
80. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in 2006: evidence and evolution. *Hum Reprod Update* 2007, 13: 515-526.
81. Baschat AA, Kupker W, al HS, Diedrich K, Schwinger E: Results of cytogenetic analysis in men with severe subfertility prior to intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1996, 11: 330-333.
82. Johnson MD: Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril* 1998, 70: 397-411.
83. Denschlag D, Tempfer C, Kunze M, Wolff G, Keck C: Assisted reproductive techniques in patients with Klinefelter syndrome: a critical review. *Fertil Steril* 2004, 82: 775-779.
84. Cruger D, Toft B, Agerholm I, Fedder J, Hald F, Bruun-Petersen G: Birth of a healthy girl after ICSI with ejaculated spermatozoa from a man with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Hum Reprod* 2001, 16: 1909-1911.
85. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH: Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 622-626.

86. **Simoni M, Kamischke A, Nieschlag E: Current status of the molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions in the work-up of male infertility. Initiative for international quality control. *Hum Reprod* 1998, 13: 1764-1768.**
87. **Silber SJ, Repping S: Transmission of male infertility to future generations: lessons from the Y chromosome. *Hum Reprod Update* 2002, 8: 217-229.**
88. **Dayangac D, Erdem H, Yilmaz E, Sahin A, Sohn C, Ozguc M *et al.*: Mutations of the CFTR gene in Turkish patients with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Hum Reprod* 2004, 19: 1094-1100.**
89. **Grangeia A, Niel F, Carvalho F, Fernandes S, Ardalan A, Girodon E *et al.*: Characterization of cystic fibrosis conductance transmembrane regulator gene mutations and IVS8 poly(T) variants in Portuguese patients with congenital absence of the vas deferens. *Hum Reprod* 2004, 19: 2502-2508.**
90. **Schwartz M: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-genet: mutationer og kliniske fænotyper. *Ugeskr Læger* 2003, 165: 912-916.**
91. **Finkel DM, Phillips JL, Snyder PJ: Stimulation of spermatogenesis by gonadotropins in men with hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med* 1985, 313: 651-655.**
92. **Burris AS, Clark RV, Vantman DJ, Sherins RJ: A low sperm concentration does not preclude fertility in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism after gonadotropin therapy. *Fertil Steril* 1988, 50: 343-347.**
93. **Burgues S, Calderon MD: Subcutaneous self-administration of highly purified follicle stimulating hormone and human chorionic gonadotrophin for the treatment of male hypogonadotropic hypogonadism. Spanish Collaborative Group on Male Hypogonadotropic Hypogonadism. *Hum Reprod* 1997, 12: 980-986.**
94. **Burgues S, Calderon M: Subcutaneous self-administration of highly purified follicle stimulating hormone and human chorionic gonadotrophin for the treatment of male hypogonadotropic hypogonadism. Spanish Collaborative Group on Male Hypogonadotropic Hypogonadism. *Hum Reprod* 1997, 12: 980-986.**
95. **Liu L, Banks SM, Barnes KM, Sherins RJ: Two-year comparison of testicular responses to pulsatile gonadotropin-releasing hormone and exogenous gonadotropins from the inception of therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, 67: 1140-1145.**
96. **Schopohl J, Mehlretter G, von Zumbusch R, Eversmann T, von Werder K: Comparison of gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin therapy in male patients with idiopathic hypothalamic hypogonadism. *Fertil Steril* 1991, 56: 1143-1150.**
97. **Buchter D, Behre HM, Kliesch S, Nieschlag E: Pulsatile GnRH or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment**

- for men with hypogonadotropic hypogonadism: a review of 42 cases. *Eur J Endocrinol* 1998, 139: 298-303.
98. Delemarre- van de Waal HA: Application of gonadotropin releasing hormone in hypogonadotropic hypogonadism - diagnostic and therapeutic aspects. *Eur J Endocrinol* 2004, 151: U89-U90.
99. De Rosa M, Colao A, Di Sarno A, Ferone D, Landi ML, Zarrilli S *et al.*: Cabergoline treatment rapidly improves gonadal function in hyperprolactinemic males: a comparison with bromocriptine. *Eur J Endocrinol* 1998, 138: 286-293.
100. De Rosa M, Zarrilli S, Di Sarno A, Milano N, Gaccione M, Boggia B *et al.*: Hyperprolactinemia in men: clinical and biochemical features and response to treatment. *Endocrine* 2003, 20: 75-82.
101. Colao A, Vitale G, Cappabianca P, Briganti F, Ciccarelli A, De Rosa M *et al.*: Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 1704-1711.
102. Kamischke A, Behre HM, Bergmann M, Simoni M, Schafer T, Nieschlag E: Recombinant human follicle stimulating hormone for treatment of male idiopathic infertility: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Hum Reprod* 1998, 13: 596-603.
103. Matorras R, Perez C, Corcostegui B, Pijoan JI, Ramon O, Delgado P *et al.*: Treatment of the male with follicle-stimulating hormone in intrauterine insemination with husband's spermatozoa: a randomized study. *Hum Reprod* 1997, 12: 24-28.
104. Foresta C, Bettella A, Garolla A, Ambrosini G, Ferlin A: Treatment of male idiopathic infertility with recombinant human follicle-stimulating hormone: a prospective, controlled, randomized clinical study. *Fertil Steril* 2005, 84: 654-661.
105. Liu PY, Handelsman DJ: The present and future state of hormonal treatment for male infertility. *Hum Reprod Update* 2003, 9: 9-23.
106. Raman JD, Schlegel PN: Aromatase inhibitors for male infertility. *J Urol* 2002, 167: 624-629.
107. Adamopoulos DA, Pappa A, Billa E, Nicopoulou S, Koukkou E, Michopoulos J: Effectiveness of combined tamoxifen citrate and testosterone undecanoate treatment in men with idiopathic oligozoospermia. *Fertil Steril* 2003, 80: 914-920.
108. Kessopoulou E, Powers HJ, Sharma KK, Pearson MJ, Russell JM, Cooke ID *et al.*: A double-blind randomized placebo cross-over controlled trial using the antioxidant vitamin E to treat reactive oxygen species associated male infertility. *Fertil Steril* 1995, 64: 825-831.
109. Suleiman SA, Ali ME, Zaki ZM, el-Malik EM, Nasr MA: Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E. *J Androl* 1996, 17: 530-537.

110. Rolf C, Cooper TG, Yeung CH, Nieschlag E: Antioxidant treatment of patients with asthenozoospermia or moderate oligoasthenozoospermia with high-dose vitamin C and vitamin E: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Hum Reprod* 1999, 14: 1028-1033.
 111. Greco E, Romano S, Iacobelli M, Ferrero S, Baroni E, Minasi MG *et al.*: ICSI in cases of sperm DNA damage: beneficial effect of oral antioxidant treatment. *Hum Reprod* 2005, 20: 2590-2594.
 112. Lenzi A, Lombardo F, Sgro P, Salacone P, Caponecchia L, Dondero F *et al.*: Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind crossover trial. *Fertil Steril* 2003, 79: 292-300.
 113. Scott R, MacPherson A, Yates RW, Hussain B, Dixon J: The effect of oral selenium supplementation on human sperm motility. *Br J Urol* 1998, 82: 76-80.
 114. Balercia G, Mosca F, Mantero F, Boscaro M, Mancini A, Ricciardo-Lamonica G *et al.*: Coenzyme Q(10) supplementation in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: an open, uncontrolled pilot study. *Fertil Steril* 2004, 81: 93-98.
 115. Wong WY, Merkus HM, Thomas CM, Menkveld R, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RP: Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor subfertility: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2002, 77: 491-498.
 116. Kaspersen MD, Jakobsen HB, Giversen I, Christensen LP, Fedder J. Punalpin increases the numbers of motile sperm in men with reduced serum quality; A prospective randomized controlled double-blind trial. ESHRE . 2013.
- Ref Type: Abstract
117. Safarinejad MR, Safarinejad S, Shafiei N, Safarinejad S: Effects of the reduced form of coenzyme Q10 (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol* 2012, 188: 526-531.
 118. Nadjarzadeh A, Sadeghi MR, Amirjannati N, Vafa MR, Motevalian SA, Gohari MR *et al.*: Coenzyme Q10 improves seminal oxidative defense but does not affect on semen parameters in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: a randomized double-blind, placebo controlled trial. *J Endocrinol Invest* 2011, 34: e224-e228.
 119. Safarinejad MR: Effect of pentoxifylline on semen parameters, reproductive hormones, and seminal plasma antioxidant capacity in men with idiopathic infertility: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Int Urol Nephrol* 2011, 43: 315-328.
 120. Safarinejad MR: Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on semen profile and enzymatic anti-oxidant capacity of seminal plasma in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratospermia: a double-blind, placebo-controlled, randomised study. *Andrologia* 2011, 43: 38-47.

121. Wang YX, Yang SW, Qu CB, Huo HX, Li W, Li JD *et al.*: [L-carnitine: safe and effective for asthenozoospermia]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2010, 16: 420-422.
122. Dimitriadis F, Tsambalas S, Tsounapi P, Kawamura H, Vlachopoulou E, Haliasos N *et al.*: Effects of phosphodiesterase-5 inhibitors on Leydig cell secretory function in oligoasthenospermic infertile men: a randomized trial. *BJU Int* 2010, 106: 1181-1185.
123. Kumar R, Saxena V, Shamsi MB, Venkatesh S, Dada R: Herbo-mineral supplementation in men with idiopathic oligoasthenoteratospermia : A double blind randomized placebo-controlled trial. *Indian J Urol* 2011, 27: 357-362.
124. Sun ZG, Lian F, Jiang KP, Zhang JW, Ma FM, Zhang N *et al.*: [Shengjing prescription improves semen parameters of oligoasthenozoospermia patients: efficacy and mechanism]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2012, 18: 764-767.
125. Showell MG, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ: Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, CD007411.
126. Jensen TK, Skakkebaek NE, Jorgensen N, Jensen MB, Juul A: [Antioxidants and male subfertility--a survey of a Cochrane review]. *Ugeskr Laeger* 2011, 173: 3253-3255.
127. Bonner MR, McCann SE, Moysich KB: Dietary factors and the risk of testicular cancer. *Nutr Cancer* 2002, 44: 35-43.
128. Lombardo F, Gandini L, Lenzi A, Dondero F: Antisperm immunity in assisted reproduction. *J Reprod Immunol* 2004, 62: 101-109.
129. Kamischke A, Nieschlag E: Update on medical treatment of ejaculatory disorders. *Int J Androl* 2002, 25: 333-344.
130. Yavetz H, Yogev L, Hauser R, Lessing JB, Paz G, Homonnai ZT: Retrograde ejaculation. *Hum Reprod* 1994, 9: 381-386.
131. Sonksen J, Biering-Sorensen F, Kristensen JK: Ejaculation induced by penile vibratory stimulation in men with spinal cord injuries. The importance of the vibratory amplitude. *Paraplegia* 1994, 32: 651-660.
132. Sonksen J, Fode M, Lochner-Ernst D, Ohl DA: Vibratory ejaculation in 140 spinal cord injured men and home insemination of their partners. *Spinal Cord* 2012, 50: 63-66.
133. Ohl DA, Sonksen J, Menge AC, McCabe M, Keller LM: Electroejaculation versus vibratory stimulation in spinal cord injured men: sperm quality and patient preference. *J Urol* 1997, 157: 2147-2149.
134. Sønksen J: *Ejaculation induced by penile vibratory stimulation in men with spinal cord injuries*. Copenhagen: 1995.
135. Tauber R, Johnsen N: Antegrade scrotal sclerotherapy for the treatment of varicocele: technique and late results. *J Urol* 1994, 151: 386-390.

136. Gat Y, Bachar GN, Everaert K, Levinger U, Gornish M: Induction of spermatogenesis in azoospermic men after internal spermatic vein embolization for the treatment of varicocele. *Hum Reprod* 2005, 20: 1013-1017.
137. Cayan S, Shavakhabov S, Kadioglu A: Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta-analysis to define the best technique. *J Androl* 2009, 30: 33-40.
138. Cayan S, Kadioglu TC, Tefekli A, Kadioglu A, Tellaloglu S: Comparison of results and complications of high ligation surgery and microsurgical high inguinal varicocelectomy in the treatment of varicocele. *Urology* 2000, 55: 750-754.
139. Al-Said S, Al-Naimi A, Al-Ansari A, Younis N, Shamsodini A, Sadiq K *et al.*: Varicocelectomy for male infertility: a comparative study of open, laparoscopic and microsurgical approaches. *J Urol* 2008, 180: 266-270.
140. Evers JL, Collins JA: Surgery or embolisation for varicocele in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, CD000479.
141. Breznik R, Vlaisavljevic V, Borko E: Treatment of varicocele and male fertility. *Arch Androl* 1993, 30: 157-160.
142. Grasso M, Lania C, Castelli M, Galli L, Franzoso F, Rigatti P: Low-grade left varicocele in patients over 30 years old: the effect of spermatic vein ligation on fertility. *BJU Int* 2000, 85: 305-307.
143. Krause W, Muller HH, Schafer H, Weidner W: Does treatment of varicocele improve male fertility? results of the 'Deutsche Varikozelenstudie', a multicentre study of 14 collaborating centres. *Andrologia* 2002, 34: 164-171.
144. Madgar I, Weissenberg R, Lunenfeld B, Karasik A, Goldwasser B: Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men. *Fertil Steril* 1995, 63: 120-124.
145. Nieschlag E, Hertle L, Fishedick A, Behre HM: Treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica. *Hum Reprod* 1995, 10: 347-353.
146. Nilsson S, Edvinsson A, Nilsson B: Improvement of semen and pregnancy rate after ligation and division of the internal spermatic vein: fact or fiction? *Br J Urol* 1979, 51: 591-596.
147. Unal D, Yeni E, Verit A, Karatas OF: Clomiphene citrate versus varicocelectomy in treatment of subclinical varicocele: a prospective randomized study. *Int J Urol* 2001, 8: 227-230.
148. Yamamoto M, Hibi H, Hirata Y, Miyake K, Ishigaki T: Effect of varicocelectomy on sperm parameters and pregnancy rate in patients with subclinical varicocele: a randomized prospective controlled study. *J Urol* 1996, 155: 1636-1638.

149. Ficarra V, Cerruto MA, Liguori G, Mazzoni G, Minucci S, Tracia A *et al.*: Treatment of varicocele in subfertile men: The Cochrane Review--a contrary opinion. *Eur Urol* 2006, 49: 258-263.
150. Marmar JL, Agarwal A, Prabakaran S, Agarwal R, Short RA, Benoff S *et al.*: Reassessing the value of varicocelectomy as a treatment for male subfertility with a new meta-analysis. *Fertil Steril* 2007, 88: 639-648.
151. Abdel-Meguid TA, Al-Sayyad A, Tayib A, Farsi HM: Does varicocele repair improve male infertility? An evidence-based perspective from a randomized, controlled trial. *Eur Urol* 2011, 59: 455-461.
152. Mansour GM, Asgari SA, Dadrass N, Allahkhah A, Iran-Pour E, Safarinejad MR: Effects of varicocele repair on spontaneous first trimester miscarriage: a randomized clinical trial. *Urol J* 2012, 9: 505-513.
153. Goldstein M, Li PS, Matthews GJ: Microsurgical vasovasostomy: the microdot technique of precision suture placement. *J Urol* 1998, 159: 188-190.
154. Chan PT, Brandell RA, Goldstein M: Prospective analysis of outcomes after microsurgical intussusception vasoepididymostomy. *BJU Int* 2005, 96: 598-601.
155. Belker AM, Thomas AJ, Jr., Fuchs EF, Konnak JW, Sharlip ID: Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group. *J Urol* 1991, 145: 505-511.
156. Jarow JP: Diagnosis and management of ejaculatory duct obstruction. *Tech Urol* 1996, 2: 79-85.
157. Fisch H, Kang YM, Johnson CW, Goluboff ET: Ejaculatory duct obstruction. *Curr Opin Urol* 2002, 12: 509-515.
158. Fedder J, Gabrielsen A, Petersen K: Pregnancy rates in relation to time intervals between repeat sperm-retrieval procedures. *Arch Androl* 2001, 46: 141-144.
159. Fedder J: [Infertility due to azoospermia. Causes, examination methods and therapeutic strategies]. *Ugeskr Laeger* 1999, 161: 6472-6477.
160. Schlegel PN, Su LM: Physiological consequences of testicular sperm extraction. *Hum Reprod* 1997, 12: 1688-1692.
161. Aksglaede L, Link K, Giwercman A, Jorgensen N, Skakkebaek NE, Juul A: 47,XXY Klinefelter syndrome: clinical characteristics and age-specific recommendations for medical management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2013, 163C: 55-63.
162. Schlegel PN: Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod* 1999, 14: 131-135.
163. Dabaja AA, Schlegel PN: Microdissection testicular sperm extraction: an update. *Asian J Androl* 2013, 15: 35-39.

- 164. Fedder J, Gravholt CH, Kristensen SG, Andersen CY. Testicular sperm sampling by subcapsular orchiectomy in Klinefelter patients; A new treatment approach. ASRM . 2013.**

Ref Type: Abstract

- 165. Fullerton G, Hamilton M, Maheshwari A: Should non-mosaic Klinefelter syndrome men be labelled as infertile in 2009? *Hum Reprod* 2010, 25: 588-597.**
- 166. Vernaev V, Tournaye H, Osmanagaoglu K, Verheyen G, Van SA, Devroey P: Intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa is less successful in men with nonobstructive azoospermia than in men with obstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2003, 79: 529-533.**
- 167. Nicopoulos JD, Gilling-Smith C, Almeida PA, Ramsay JW: The results of 154 ICSI cycles using surgically retrieved sperm from azoospermic men. *Hum Reprod* 2004, 19: 579-585.**
- 168. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Fahmy I, Kamal A, Tawab NA *et al.*: Fertilization and pregnancy rates after intracytoplasmic sperm injection using ejaculate semen and surgically retrieved sperm. *Fertil Steril* 1997, 68: 108-111.**
- 169. Friedler S, Raziel A, Strassburger D, Schachter M, Soffer Y, Ron-El R: Factors influencing the outcome of ICSI in patients with obstructive and non-obstructive azoospermia: a comparative study. *Hum Reprod* 2002, 17: 3114-3121.**
- 170. Ben-Ami I, Raziel A, Strassburger D, Komarovsky D, Ron-El R, Friedler S: Intracytoplasmic sperm injection outcome of ejaculated versus extracted testicular spermatozoa in cryptozoospermic men. *Fertil Steril* 2013, 99: 1867-1871.**