

# Erkek infertilitesinin medikal yönetimi

## Medical management of male infertility

Ekrem Akdeniz<sup>1</sup>, Abdullah Açıkgöz<sup>2</sup>, Fikret Erdemir<sup>3</sup>

### ÖZ

İnfertilite dünya genelinde görülen önemli bir sağlık problemidir. İnfertilitenin nedeni biliniyor ise nedene yönelik tedaviler yapılmaktadır. Ancak infertil çiftlerin önemli bir bölümünde infertiliteyi açıklayacak herhangi bir neden bulunamamaktadır. Bu hastalara ise ampirik medikal tedaviler verilmektedir. Bu derleme, erkek infertilitesinde kullanılan medikal tedavi yöntemlerinin gözden geçirilmesi amacıyla yapılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** erkek, medikal tedavi, gebelik, infertilite, semen

### ABSTRACT

Infertility is an important global health problem. If the cause of infertility is known, then that cause is treated. However, no cause capable of accounting for infertility can be established in a significant proportion of infertile couples. Such patients instead receive empiric medical treatment. The purpose of this study is to review the medical treatments employed in male infertility.

**Keywords:** male, medical treatment, pregnancy, infertility, semen

## GİRİŞ

Normal bir kadın partner ile düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen birinci yılın sonunda çocuk sahibi olama durumuna infertilite denir. Çiftler arasında infertilite görülme oranı %9 ile %15 arasında değişmektedir.<sup>[1]</sup> İnfertilite etiolojisinde izole kadın faktörü %40–50, izole erkek faktörü %30 ve her iki cinse ait ortak faktörler %20 oranında yer almaktadır. Buna göre erkeğe ait faktörler doğrudan ve dolaylı olarak %50'ye kadar çıkmaktadır.<sup>[2]</sup> Özgüven kaybı, sosyal çekilme ve çiftler arasında çatışmalara yol açan infertilite etiolojisinde %30'luk payı idiyopatik nedenler almaktadır.<sup>[2]</sup> İdiyopatik olmayan ve erkek faktör kaynaklı nedenler arasında varikosel, infeksiyonlar, genetik nedenler, konjenital nedenler, ilaç kullanımı, radyoterapi, kemoterapi, metabolik ve sistemik hastalıklar, ejakülatuar kanal obstrüksiyonları ile yaşam tarzı alışkanlıkları olarak sıralanabilir. İnfertiliteye yol açan bu nedenlerin tedavileri farklıdır ve bu tedaviler cerrahi, medikal ve yardımcı üreme yöntemleri olarak üç alt gruba ayrılır.<sup>[3]</sup>

<sup>1</sup>Gazi Hastanesi, Üroloji Kliniği, Samsun, Türkiye

<sup>2</sup>Samsun Medicalpark Hastanesi, Üroloji Kliniği, Samsun, Türkiye

<sup>3</sup>Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

### Yazışma Adresi/ Correspondence:

Uzm. Dr. Ekrem Akdeniz

Aziziye Blv. No: 86 55070 İlkadım, Samsun, Türkiye

Tel: +90 362 311 30 30

E-mail: ekrem.akdeniz@saglik.gov.tr

**Geliş/ Received:** 23.11.2020

**Kabul/ Accepted:** 06.12.2020

İnfertilitenin medikal tedavisi ise spesifik ve non-spesifik tedavi olmak üzere iki ayrı gruba ayrılır. Spesifik tedaviler hipogonadotropik hipogonadizm, infeksiyonlar ve retrograd ejakülasyona yönelik tedavileri kapsamaktadır. Non-spesifik tedavi yaklaşımları ise üç gruptur. Bunlar hormonal yöntemler (folikül stimüle hormon (FSH) ve aromataz inhibitörleri gibi), antioksidanlar gibi hormonal olmayan tedaviler ve antiöstrojenlerdir.

## HORMONAL TEDAVİLER

Hipotalamusta spesifik nöronlardan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salgılanmakta ve ön hipofize ulaşarak burada bazofil hücrelerden FSH ve lüteinleştirici hormon (LH) gibi gonadotropinlerin salgılanmasına yol açmaktadır.<sup>[4]</sup> Gonadotropinlerin hedefi sistemik dolaşıma katılarak hedef doku olan testise ulaşmaktır. LH, Leydig hücrelerine etki ederek testosteronun üretilmesini sağlamakta ve salgılanan bu testosteron seminifer tübülüsler androjen bağlayıcı protein tarafından taşınarak spermatogeneze kullanılmaktadır. FSH ise seminifer tübülüsler etki ederek spermatogenezi sağlamaktadır. FSH ve LH'nin salınımındaki konjenital ve akkiz nedenler hipogonadotropik hipogonadizme (HH) yol açmaktadır.<sup>[5]</sup> Tedavide temel yaklaşım bu düşünceden hareketle eksik olan hormonun uzun süreli yerine konulmasını içermektedir. Spesifik yaklaşımlardan olan HH tedavisi infertilitenin medikal tedavisinde en başarılı olunan grubu oluşturmaktadır. Bu tür olgularda standart olarak LH ile tedaviye başlanması önerilmektedir. LH

analoğu olan human koryonik gonadotropin (HCG) haftada 3000 ünite kadar verilebilmektedir. Haftada iki ya da üç kez tek başına verilen bu tedavi ile %14,28–70 oranında sperm elde edilebilmektedir.<sup>[6–8]</sup> Tek başına bu tedaviden başarı sağlanamadığı durumlarda FSH analoğu olan human menopozal gonadotropin (HMG) ya da rekombinant FSH (rFSH) tedaviye eklenebilmektedir. Sonuçta tek başına ya da kombine hormonal tedaviler ile %60–100 oranında canlı sperm elde edilebilmekte ve %55–92 oranında gebelik oluşmaktadır.<sup>[9–12]</sup> Literatür incelendiği zaman sperm elde etme zamanlarının ikinci aydan itibaren artmaya başladığı görüldü de bu sürenin iki hafta ile 48 ay arasında değişebileceği bildiren çalışmalar mevcuttur.<sup>[13–16]</sup> Sperm elde etme ile ilişkili olarak pekçok prediktif faktör tanımlanmıştır. Bunlar içerisinde araştırmacıların üzerinde en çok çalıştığı ve ortak görüş bildirdiği nokta ise tedavi öncesi testis volümüdür. Bununla ilişkili olarak Burris ve ark. idiyopatik HH'li hastaları inceledikleri çalışmalarında ortalama yaşları 24,2±3,7 yıl olan toplam 22 olguyu, testis volümü 4 mL ve altında olan (n=11) ve 4 mL'nin üzerinde olan (n=11) olmak üzere iki gruba ayırarak değerlendirilmişlerdir. Tedavi sonrası testis volümü ortalamasının 5,5±1,1 mL'den 10,8±1,6 mL'ye çıkmış ve ilk grupta altı, ikinci grupta ise dokuz hastada canlı sperm saptanmıştır.<sup>[17]</sup> Farhat ve ark., ortalama yaşları 28 yıl olan 47 olgunun konjenital, 40 olgunun ise akkiz HH'ye sahip olan 87 evli erkeği inceledikleri çalışmalarında ortalama 26 ay süreyle hastalara HCG/HMG tedavisi vermişler ve medikal tedaviye pozitif cevap verenlerin ortalama testis volümleri 9±3,6 mL, cevap vermeyenlerin ise 5,7±2 mL olarak bildirmişlerdir.<sup>[18]</sup> Başka bir yaklaşıma göre ise tedavi ile birlikte testis volümü ya da testosteron artışı yavaş olan bireylerde sperm üretiminin ve gebelik şansının daha az olduğu görülmüştür.<sup>[19]</sup> Ancak testis volümü 4 mL ve altında ya da tedavi sonrası sperm sayısı 2,5 milyon ve altında olan hastalarda bile gebelik sağlanabileceği gösterilmiştir.<sup>[7]</sup> Bundan başka bazal inhibin düzeyi ile LH seviyelerinde tedavide prediktif bir değer olduğu da bildirilmiştir.<sup>[20]</sup> Tedavi sonrası sperm parametreleri normal değerlere ulaşabilmektedir ancak bu sınırlı sayıda hastada oluşmaktadır. Matsumoto ve ark., yaşları 20 ile 40 yıl arasında değişen HH olgularını inceledikleri çalışmalarında kombine tedavi sonunda hastaların %80'inde sperm sayısı 1,5 milyon ve üzerindeyken sadece %27,5'lik kısmında sperm sayısı 20 milyon ve üzerine çıktığını bildirmiştir.<sup>[21]</sup> HH'li olgularda infertilite tedavisi için GnRH ya da gonadotropinler kullanılmaktadır. Bu tedavilerin fertilité ya da semen parametreleri üzerine etkilerini karşılaştıran çalışmalar bulunmaktadır. Rastrelli ve ark., HH ve azospermi nedeniyle tedavi edilen hastaları karşılaştırdıkları meta-analizlerinde gonadotropin tedavisi verilen 44 çalışma ile GnRH tedavisi verilen 16

çalışmayı karşılaştırmışlardır. Bu metaanalizde spermatogenez oranı iki grupta sırasıyla %75 (69–81) ve %75 (60–85) olarak bulunmuştur. Sperm konsantrasyonu ise sırasıyla 5,92 (4,72–7,13) ve 4,27 (1,80–6,74) mil/mL olarak tespit edilmiştir. Bu metaanalize göre farklı tedavi verilen iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktur. Testis volümlerinin 0,8 mL ile 8 mL arasında değiştiği bu çalışmada ortalama gebelik oranı ise %30 olarak belirtilmiştir.<sup>[22]</sup> Gonadotropin, HH olgulara ek olarak oligospermik olgularda da kullanılmıştır. Zhao ve ark., 2015–2017 yılları arasında randomize çift kör, plasebo kontrollü çalışmasında 316 normogonadotropik idiyopatik oligospermik olguları değerlendirdikleri çalışmalarında ortalama yaşları 32,2±2,8 yıl, ortalama sperm sayısı <15 milyon/mL ve ortalama testis volümü 17,39±1,68 cm<sup>3</sup> olan olguları iki gruba ayırmışlardır. Yüz elli sekiz olgudan oluşan ilk gruba plasebo olarak fizyolojik salin verilirken 150 kişilik diğer gruba kombine intramusküler 2000 IU hCG haftada iki kez ve 150 IU hMG haftada üç kez üç ay boyunca verilmiştir. Her iki grup inhibin düzeylerine göre <82, 92–316 ve >316 pg/mL olacak şekilde hafif, orta ve yüksek olmak üzere üç alt gruba ayrılmıştır. Tedavi sonunda özellikle inhibin seviyesi orta ve yüksek olan gruplarda sperm sayısının plaseboya göre anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Sperm sayısı orta grupta ortalama 11,57±1,78'den 16,65±2,21 milyona; yüksek grupta ise 12,79±1,86'den 18,63±2,33 milyona çıktığı görülmüştür. Bu gruplardaki gebelik oranları ise %28,57 ve %18,75'tir. Plasebo grubunda ise orta ve yüksek grupta ki gebelik oranı sırasıyla %7,4 ve %11,11 olarak saptanmıştır.<sup>[23]</sup> İdiyopatik erkek infertilitesinde FSH tedavisinin semen parametreleri ve gebeliğe olan etkisinin incelendiği prospektif randomize çalışmalarda deoksiribo nükleik asit (DNA) kondansasyonu, sperm matürasyonu, testis volumleri ve total motil sperm sayısının arttığı gösterilmiştir.<sup>[24,25]</sup> İdiyopatik erkek infertilitesinde FSH tedavisi ile ilgili kanıt düzeyi yüksek çalışmaların sınırlı sayıda olduğu görülmektedir. Ding ve ark. yaptıkları randomize kontrollü çalışmada FSH seviyesinin normal ya da düşük, inhibin seviyesinin normal olduğu oligozoospermik olgulara verdiği rekombinant FSH tedavisi sonrası sperm sayısının 5,1 milyondan 19,1 milyona çıktığı, sperm motilite ve morfolojisinde belirgin düzelme olduğunu belirtmiştir. Spontan ve yardımcı üreme ile gebelik oranları %30 ve %50 olarak bildirilirken bu oranlar plaseboda sırasıyla %6,8 ve %18,5 olarak bildirilmiştir.<sup>[26]</sup> Rekombinant FSH'nın infertil normogonadotropik oligoasteneospermisi olan hastalara etkisinin araştırıldığı çalışmada dört aydan uzun süre 45 hastaya rFSH ve 15 hastaya plasebo verilmiş ve rFSH'nın sperm sayısını ve spontan gebelik oranını artırdığı bulunmuştur.<sup>[27]</sup> Colacurci'nin 2012 yılında oligoastenoteratospermisi olan

olguları incelediği randomize kontrollü çalışmasında ise 65 olguya 150 IU FSH ve 64 olguluk kontrol grubuna vitamin verilmiştir. Bu çalışmada sadece sperm DNA fragmantasyonunun tedavi kolunda anlamlı azaldığı bildirilmiştir.<sup>[28]</sup> Paradisi ve ark. 2006 yılında yaptıkları randomize kontrollü çalışmada idiyopatik infertilitesi olan 15 hastaya rFSH ve 15 hastaya plasebo vermiş ve sperm sayısının 26,2'den 43,2 milyona çıktığını ve gruplardaki gebelik oranının sırasıyla %17,8 ve %0 olarak belirtmişlerdir.<sup>[29]</sup> Attia ve ark., 2007 yılında yaptıkları metaanalizlerinde dört randomize kontrollü çalışmayı incelemişler ve idiyopatik infertilitede tedavisi için HMG/HCG tedavisi alan 142 olgu ile FSH tedavisi alan 150 olguyu değerlendirilmişler ve gebelik oranını birinci ve ikinci grupta sırasıyla %13,4 ve %4,4 olarak belirtmişlerdir.<sup>[30]</sup> Aynı araştırmacıların 2013 yılında altı randomize kontrollü çalışmayı dahil ettiği diğer metaanalizinde ise gebelik oranlarını sırasıyla %16 ve %7 olarak saptamışlardır.<sup>[31]</sup> Oka ve ark., yaptıkları çalışmalarında yaş ortalaması 33,2 yıl, ortalama LH seviyesi 9,6 IU/L ve ortalama FSH seviyesi 19,1 IU/L olan nonobstrüktif azospermili olgulara ilk testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) girişimi sonrası iki ay süreyle haftada üç kez 150 IU dozunda HCG vermişler ve ikinci TESE sonrası testis dokusundan aldıkları biyopside HCG'nin Leydig hücre çapını artırıp, fibrozisi azaltarak testis dokusunu koruyucu etki yaptığını görmüşlerdir.<sup>[32]</sup> Benzer şekilde Shinjo ve ark., nonobstrüktif azospermili 35 olguya ilk TESE sonrası üç ay süreyle HCG/rFSH tedavisi verilmişler ve sperm elde etme oranını %15 olarak belirtmişlerdir.<sup>[33]</sup>

## ANTIÖSTROJENLER

Erkek infertilitesinin medikal tedavisinde kullanılan bir diğer grup klomifen sitrat ya da tamoksifen olarak bilinen antiöstrojenlerdir. 1990'lı yıllardan beri kullanılan bu ajanların hipotalamus ve hipofizer bölgedeki östrojen reseptörlerine bağlanarak *negative feedback*'i engellediği ve buna bağlı olarak GnRH, FSH ve LH seviyelerini artırarak sertoli ve Leydig hücrelerini uyarıp spermatogeneze pozitif etki ettikleri bilinmektedir.<sup>[34,35]</sup> Ancak klinik pratikte bu ilaçların kullanılması ile elde edilen spermatogenez ve gebelik oranları ile ilişkili kanıt düzeyi yüksek bilgiler ve elde edilen olumlu sonuçlar sınırlıdır. Paulson ve ark. 1977 yılındaki randomize olmayan çalışmalarında gebelik başarı oranını %42 olarak belirttiler de sonraki çalışmaların hemen hiçbirinde bu orana ulaşamamıştır.<sup>[36]</sup> Micic ve ark., 1985 yılında yaptıkları çalışmada oligospermik toplam 101 hastanın 56'sına 50 mg klomifen sitrat vererek 45 hastaya ise tedavi vermeyerek takip etmişlerdir. Klomifen sitrat ile tedavi edilen hastaların total sperm sayıları 8,3 milyondan 16 milyona, tedavisiz takip edilen hastalarda

ise 7 milyondan 8,5 milyona yükseldiğini belirtmişlerdir. Gebelik oranlarını ise birinci ve ikinci grupta sırasıyla %12,5 ve %6,6 olarak bildirilmiştir.<sup>[37]</sup> Klomifen sitratın fertilitte üzerine etkisini araştıran ilk randomize kontrollü çalışmalardan biri Sokol ve ark. tarafından 1988 yılında yapılmıştır. Bu çalışmada tedavi grubuna 25 mg klomifen sitrat verilirken, kontrol grubuna plasebo verilmiştir. Klomifen sitrat grubunda total sperm sayısı 17 milyondan 31 milyona, plasebo grubunda 17 milyondan 21 milyona çıkmasına rağmen gebelik açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir.<sup>[38]</sup> Dünya Sağlık Örgütü'nün 1992 yılında yaptığı çok merkezli randomize kontrollü çalışmasında idiyopatik infertilitesi olan hastalara altı ay süreyle 25 mg klomifen sitrat ve plasebo verilmiş ve tedavi sonunda gebelik oranları anlamlı olmayacak şekilde plasebo grubunda %11,7 ve klomifen sitrat grubunda %8,1 olarak saptanmıştır. Semen parametrelerinde ise herhangi bir farklılık bulunamamıştır.<sup>[39]</sup> Daha iyi düzenlenmiş ve organize edilmiş randomize kontrollü çalışmalarda hastalara tamoksifen ve klomifen sitrat verilmesi ile semende total sperm sayısının, sperm morfolojisinin, sperm konsantrasyonunun ve sperm motilite artışının anlamlı olarak yükselmesine rağmen gebelik sonuçları açısından tatmin edici sonuçların olmadığı görülmüştür.<sup>[40-43]</sup>

Vandekerckhove ve ark., 2007 yılında 10 çalışmada toplam 738 olguyu inceledikleri Cochrane veri tabanlı çalışmada klomifen sitrat ya da tamoksifen tedavisi sonrası tedavi kolunda gebelik oranını %15,4 ve plasebo kolunda %12,5 olduğunu bildirmişler ancak aradaki bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtmişlerdir.<sup>[44]</sup> Bu çalışmadan sonra klomifen sitrat hakkında yapılan kanıt düzeyi yüksek çalışmalar son derece sınırlı olduğu görülmektedir. Chua ve ark., 11 çalışmayı değerlendirdikleri meta-analizlerinde farklı dozlarda klomifen sitrat veya tamoksifen verilen 317 olguya plasebo verilen 273 olguyu karşılaştırmışlardır. Tedavi grubunda sperm konsantrasyonu 5,24 milyon ve sperm motilite oranının %4,5 arttığı görülmüş ve gebelik oranları gruplarda sırasıyla %17,9 ve %7,6 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada hastalar alt gruplara ayrılarak ayrıntılı olarak incelenmişlerdir. Yirmi beş miligram klomifen sitrat verilen grupla plasebo grubu arasında gebelik oranları açısından fark saptanmamıştır. Elli miligram klomifen sitrat verilen grupla plasebo grubu karşılaştırıldığı zaman gebelik oranları istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde sırasıyla %13,8 ve %1,2 olarak tespit edilmiştir.<sup>[45]</sup> Oligoastenoteratozospemisi olan idiyopatik infertil olguları içeren bir çalışmada 30 hastaya altı ay süreyle günde bir kez 25 mg klomifen sitrat + 400 mg E vitamini verilmiş ve 30 hastalık plasebo grubuyla karşılaştırılmıştır. Özellikle total sperm sayısının kombine tedavi alan grupta anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Ayrıca

bu çalışmada gebelik oranları sırasıyla %36,7 ve %13,3 olarak belirtilmiştir.<sup>[46]</sup> Bu çalışmaya benzer şekilde Elsheikh ve ark., idiyopatik oligoastenospermik hastaları değerlendirdikleri çalışmalarında hastaları üç gruba ayırmışlar ve birinci gruba 400 mg vitamin E, ikinci gruba 25 mg klomifen sitrat ve üçüncü gruba 400 mg vitamin E + 25 mg klomifen sitrat kombinasyonu vermişlerdir. Altı aylık tedavi sonrasında kombine tedavi alan grupta total sperm sayısının ve sperm motilitesinin istatistiksel olarak diğer iki gruba göre daha fazla arttığı görülmüştür.<sup>[47]</sup> Sınırlı sayıda da olsa literatürde antiöstrojenlerle ekzojen testosteron kombinasyonlarının idiyopatik infertilite tedavisinde kullanıldığı görülmektedir.<sup>[48]</sup> Bu düşünceye göre gonadotropinlere ek olarak çevresel testosteron seviyesinin yükseltilmesi fertilitate şansını önemli derecede artırabilir. 2003 yılında Adamopoulos ve ark., toplam 212 idiyopatik oligozospermili hastaya altı ay süreyle günde bir kez 20 mg tamoksifen + 120 mg testosteron undekanoat vermişler ve bu kombine tedaviyi plasebo ile karşılaştırmışlardır. Tedavi sonrasında total sperm sayısı, sperm motilitesi, sperm morfolojisi ve gebe kalma oranı anlamlı olarak arttığı görülmüştür.<sup>[48]</sup> Aynı kombinasyonu daha düşük dozlarla yapan farklı bir çalışmada ise kombinasyon tedavisinin sperm konsantrasyonu ve sperm motilitesini artırdığı ve %21,1 oranında gebelik oluşturduğu bildirilmiştir.<sup>[49]</sup>

Literatürde azospermik hastalara klomifen sitrat veya tamoksifen tedavisi uygulanması oldukça sınırlıdır. Hussein ve ark. çok merkezli çalışmalarında idiyopatik azospermisi olan 42 hastaya klomifen sitrat vermiş ve hastaların %64,3'ünde semende sperm görüldüğünü bildirmişlerdir. Azoospermik kalan diğer olgularda ise ICSI ile sperm elde etme başarısının arttığını ve histolojik olarak matürasyon arrestinde düzelme olduğunu göstermişlerdir.<sup>[50]</sup> Moein ve ark., 32 nonobstrüktif azospermik hastaya üç ay süreyle tamoksifen vererek yaptıkları çalışmaya göre tedavi sonrasında 6 (%18,7) hastada ejakülatta sperm görülmüştür. Ayrıca tamoksifen sitrat tedavis ile ikinci biyopside hipospermatogenezi olan hastaların tamamında ve matürasyon arresti olan hastaların %75'inde spermatozoa saptanmıştır.<sup>[51]</sup>

## AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ

Aromataz inhibitörleri testosteronun östrojene dönüşümünü bloke ederek östrojen seviyesini azaltıp intratestiküler testosteron seviyesini artırarak etki ederler ve bu özellikleri nedeniyle infertilite tedavisinde kullanılırlar.<sup>[52,53]</sup> Yapılan çalışmaların çoğunda testosteron/östrojen (T/Ö) oranının 10'un üzerinde olması normal değer olarak kabul edilmektedir. Bu konuda ilk çalışmalardan birini Clarc ve ark., 1989 yılında yapmışlardır. Randomize çift kör olarak yapılan bu çalışmada idiyopatik oligozoospermili 25 olguya bir

aromataz inhibitörü olan testolakton günde iki gram sekiz ay süreyle verilmiş ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonunda hastaların FSH ve LH değerlerinin arttığı ancak semen kalitesi ve gebelik oranı açısından anlamlı sonuçların çıkmadığını bildirmişlerdir.<sup>[54]</sup> Yapılan bir olgu sunumunda T/Ö oranı düşük infertil morbid obez hastaya aromataz inhibitörü verilmiş ve hastada spermatogenez artarak semen kalitesi artmış ve gebelik sağlanmıştır.<sup>[55]</sup> Ülkemizde yapılan prospektif bir çalışmada Saylam ve ark., T/Ö oranı düşük 10 oligospermik ve 17 azospermik toplam 27 hastaya altı ay süreyle günde 2,5 mg letrozol başlamışlar ve tedavi sonrasında semen hacminin, sperm konsantrasyonunun, sperm motilitesinin arttığı, ejakülatta %24 oranında sperm saptandığı ve gebelik oranının %7,4 olduğunu bildirilmişlerdir.<sup>[56]</sup> Gregoriou ve ark., prospektif çalışmalarında T/Ö oranı düşük şiddetli oligospermik hastalarda aromataz inhibitörlerinin etkisini araştırdıkları çalışmalarında hastalara altı ay süreyle günlük 2,5 mg Letrozol veya 1 mg Anastrozol vermişlerdir. Tedavi sonrası her iki grupta semen kalitesinin ve serum hormon düzeylerinin (FSH, LH, testosteron) arttığı bulunmuştur.<sup>[57]</sup> Yaptıkları randomize kontrollü çalışmalarında Cavallini ve ark., T/Ö oranı düşük azospermik ve kriptoospermisi olan hastalara Letrozol vermiş ve plasebo ile karşılaştırmışlardır. Yirmi iki hastaya altı ay süreyle verilen günlük 2,5 mg Letrozolün, sperm sayısını ve motilitesini, ve hormon düzeylerini (FSH, LH ve testosteron) artırdığı bulunmuştur. Bu hastalardaki sperm motilite artışı %18 ve total sperm sayı artışı ise 1,38 milyondur.<sup>[58]</sup> Yapılan başka bir çalışmada ise varikosel ya da kromozomal bozukluğu olmayan, FSH seviyeleri normal olan, nonobstrüktif azospermisi olan dört hastaya 2,5 mg letrozol verilmiş ve tedavi sonrasında ejakülatta spermatozoa elde edilmiş ve serum gonadotropinleri ve testosteronu artırdığı görülmüştür.<sup>[59]</sup> Ramasamy ve ark., nonmozaik Klinefelter sendromu olan 68 olguyu inceledikleri çalışmalarında hastalara klomifen sitrat, aromataz inhibitörü ve HCG tedavisi vermişlerdir. Çalışmanın sonunda serum testosteron seviyesi artan hastaların %77'sinde ve artmayan hastaların %55'inde TESE ile sperm elde edilmiştir.<sup>[60]</sup> Aromataz inhibitörleri genelde T/Ö oranı düşük olguların tedavisinde kullanılsa da bazı çalışmalarda T/Ö oranının normal olduğu idiyopatik ciddi oligospermik (<5 milyon) hastalarda da kullanılmıştır. Shuling ve ark., idiyopatik infertilitesi olan 15 hastaya dört ay süreyle günlük 2,5 mg letrozol verdikleri prospektif çalışmalarında, tedavi sonrasında sperm konsantrasyonunun 1,9 milyondan 10,4 milyona, total sperm sayısının 6,6 milyondan 28,3 milyona ve sperm motilite oranının %20,4'ten %28,7'ye çıktığını bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada testosteronun anlamlı olarak artması ve östradiolün azalması nedeniyle tedavi öncesi normal olan T/Ö oranının tedavi sonrası artması ile sonuçlandığı görülmektedir.<sup>[61]</sup>



## RETROGRAD EJAKÜLASYONA YÖNELİK TEDAVİLER

Retrograd ejakülasyon spinal kord patolojileri, diabetes mellitus, batın içi cerrahi girişimler, üriner sisteme yönelik cerrahi girişimler gibi pekçok nedene bağlı olarak ortaya çıkmakta ve infertiliteye neden olabilmektedir.<sup>[62-64]</sup> Retrograd ejakülasyon nedeniyle infertil olan hastaların geleneksel medikal tedavisi semptomatik ajanların kullanılmasıdır. Bu anlamda tedavide psödoefedrin oldukça yaygın olarak kullanılmakta ve psödoefedrinle ejakülatta sperm elde edilme oranı %58'lere kadar ulaşmaktadır.<sup>[65]</sup> Psödoefedrin dışında retrograd ejakülasyonlu hastalarda midodrin, alfa agonist metoksamın ya da bir antihipotansif olan amezinyum ve teofilin kullanılmasıyla sperm elde edildiği ve başarılı gebelikler oluştuğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.<sup>[66-68]</sup> Yakın dönemde Hu ve ark., retrograd ejakülasyonu olan hastalarda nörepinefrin geri alım inhibitörü olan amoksapinin etkisini araştırdıkları çalışmalarında 13 hastaya vitamin B<sub>12</sub> ve 13 hastaya amoksapin vermişler ve gruplarda sperm elde edilme oranını sırasıyla %16 ve %80 olarak bulmuşlardır.<sup>[69]</sup> Başka bir çalışmada ise diabetes mellitusa bağlı retrograd ejakülasyonu olan hastalar üç gruba ayrılmış ve gruplara günde iki kez 25 mg imipramin, günde iki kez 120 mg psödoefedrin ve günde iki kez bu iki ajanın kombine şekli verilmiştir. Gruplarda sperm elde etme oranı sırasıyla %38,5, %47,8 ve %61,5 olarak bulunmuştur.<sup>[70]</sup>

## HİPERPROLAKTİNEMİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Prolaktin spermatozoayı intrinsek yolla etkileyerek spermatozoanın yaşlanmasını engeller ve sperm fonksiyonlarının işleyişinde direk olarak rol alır.<sup>[71,72]</sup> Prolaktinemi androloji pratiğinde %1 oranında görülür. Orta derecede hiperprolaktinemi olan 30 hastanın incelendiği bir çalışmada bromokriptin verilmesi ile prolaktin seviyesinin düşmesine rağmen semen parametrelerinde bir gelişme olmadığı bildirilmiştir.<sup>[73]</sup> Ancak yapılan bir olgu sunumunda prolaktin seviyesi 37,5 ng/ml olan mikroadenomal oligospermik infertil hastaya altı ay boyunca bromokriptin tedavisi uygulanmış ve tedavi sonunda mikroadenomun küçüldüğü, sperm dansitesinin ve sperm motilitesinin arttığı ve spontan gebelik elde edildiği bildirilmiştir.<sup>[74]</sup> Yine benzer bir olgu sunumunda prolaktin seviyesi 79,3 ng/mL, T seviyesi 107 ng/mL'den düşük oligostenospermik hastaya bromokriptin verilmiş ve tedaviden üç ay sonra hastanın prolaktin seviyesinin düştüğü, T seviyesinin anlamlı olarak arttığı, sperm konsantrasyonunun 80 milyon, sperm motilitesini %30 ve sperm morfolojisinin %12 olduğu

bildirilmiştir.<sup>[75]</sup> Kabergolin ergot türevi bir dopamin agonisti olup hiperprolaktinoma tedavisinde kullanılan başka bir ajandır. De Rosa ve ark., semen parametreleri bozuk 43 hiperprolaktinomalı (32 makroadenom ve 11 mikroadenom) hastaya kabergolin vererek 24 ay süreyle tedavi etmişler ve tedavi sonunda sağlıklı 60 erkek ile sonuçları karşılaştırmışlardır. Prolaktin seviyesi normale gelen hastalarda semen kalitesinde anlamlı düzelmeler sağlanmıştır. Seminal sıvı karakteristik değerlerinin kontrol grubuna yakın bulunmuştur. Ancak canlı spermatozoa sayısı, sperm membran fonksiyonu, sperm kinetik indeksi ve sperm nükleer DNA bütünlüğü hastaların %9,3-53'ünde anormal olarak kalmıştır.<sup>[76]</sup> Hiperprolaktinemili hastalarda kabergolin ve bromokriptin kullanımının seksüel fonksiyonlar ve semen parametreleri üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada altı ay süreyle yedi hastaya kabergolin ve 10 hastaya bromokriptin verilmiş ve etkileri karşılaştırılmıştır. Çalışma sonunda her iki grupta da cinsel fonksiyonların, total sperm sayısının, sperm motilitesinin ve sperm morfolojisinin belirgin olarak düzeldiği ancak kabergolinin bu etkileri bromokriptine göre daha erken sürede çıktığı bulunmuştur.<sup>[77]</sup>

## ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARI TEDAVİSİ

Üriner sistem infeksiyonları doğrudan sperm fonksiyonlarını bozarak, reaktif oksijen radikalleri üretimi yaparak, sperm fonksiyonlarına destek sekresyonları azaltarak, infeksiyon ve inflamasyon sürecinde anatomik bölgelerde skar ve obstrüksiyon yaparak infertiliteye neden olur.<sup>[78-82]</sup> Yapılan çalışmalarda infertil erkeklerde Chlamydia trachomatis, Ureoplazma urealiticum ve Mycoplasma gibi enfektif etkenlerin fertil erkeklere kıyasla daha yüksek oranda bulunduğu saptanmıştır.<sup>[83-85]</sup> Bu etkenlerin infertiliteye neden olduğu düşünülmesine ve uygun antibiyotik tedavisi yapılmasına rağmen üriner sistem infeksiyonlarının sperm parametreleri ve gebelik üzerine olan etkisini inceleyen kanıt düzeyi yüksek çalışmalar son derece sınırlıdır. Yapılan bazı çalışmalar sperm motilitesi üzerine, bazı çalışmalar ise sperm motilitesi, semen lökosit ve bakteri değerleri üzerine anlamlı sonuçlar alındığını bildirmesine rağmen bu çalışmalarda gebelik ile ilgili sonuçlar çoğu zaman bildirilmemiştir.<sup>[86-88]</sup> Bu çalışmaların birinde infertilitesi ve prostatiti olan hastalar 3 gruba ayrılmış ve birinci gruba sadece trimetoprim sülfametaksazol, ikinci gruba trimetoprim sülfametaksazol + sık ejakülasyon ve üçüncü gruba tedavisiz izlem verilerek bir ay süreyle takip edilmiştir. Toplam 30 günlük tedavi sonrası tedavisiz izlem grubunda gebelik oranı %6,6 iken tedavi kolunda %14,28 olarak saptanmıştır.<sup>[89]</sup> Vicari ve ark., 2000 yılında yapmış oldukları

çalışmalarında erkek aksesuar bez enfeksiyonu olan hastalara ofloksasin ya da doksisisiklin tedavisi vermişler ve bu hastaları tedavi verilmeyen hastalarla karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonunda tedavi alan ve almayan hastalarda gebelik oranı sırasıyla %28,23 ve %5,40 olarak bulunmuştur.<sup>[90]</sup> Ayrıca abakteriyel lökositospermi hastalarında non-steroid anti-inflamatuvar tedavi ile %15,8 oranında gebelik sağlandığı bildirilmiştir.<sup>[91]</sup>

## ANTIOKSİDAN TEDAVİLER

Dokularda meydana gelen reaktif oksijen spesmenleri (ROS) ve serbest radikaller insan metabolizmasının doğal bir ürünüdür. ROS'un vücutta pek çok görevi vardır ve bunlardan biri de spermelere yöneliktir. ROS spermelerin kapasitesini, akrozom reaksiyonu, sperm motilitesi ve fertilizasyon için gereklidir. Vücutta oksidan ve antioksidan sistemler bir denge halindedir. Seminal plazmanın antioksidan aktivitesi enzimatik ve non-enzimatik sistemlerle sağlanır. Enzimatik antioksidan sistemler superoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidazdır. Non-enzimatik antioksidan sistemler ise vitaminler (A, B, C, E), glutatyon, karnitin, koenzim Q10, pantotenik asit ve çinko, selenyum, bakır gibi minerallerdir. Normalde ROS üretimi ile antioksidan sistemler denge halinde olması gerekirken infertil erkeklerde ileri yaş, alkol, sigara, stres, obezite ve kronik hastalıkları gibi nedenlerle seminal antioksidan kapasite azalır ve ROS miktarı artar. Yapılan çalışmalarda infertil erkeklerin semen ROS ve serbest radikal düzeyinin, fertil erkeklere göre %25–87 oranında arttığı görülmüştür. Yüksek ROS miktarı toksiktir ve hücre yapısını ve fonksiyonlarını bozar. ROS özellikle lipid membranlarına olumsuz etki etmektedir. Spermin yapısında yüksek miktarda doymamış yağ asitleri olduğu için oksidanlar buralara etki ederek hücre bütünlüğünü bozar ve DNA'ya etki ederek DNA fragmentasyonuna neden olur. Bunlara bağlı olarak sperm ve oosit füzyon yetersizliği gelişir ve sonuçta infertilite oluşur.<sup>[92–97]</sup> Huang ve ark., 2018 yılında yaptıkları metaanalizde 3819 infertil hastanın semen antioksidan değerlerini 2012 fertil hastayla karşılaştırmış ve infertil grupta malondialdehit, nitrik oksit, glutatyon, vitamin C, vitamin E, katalaz ve glutatyon peroksidaz seviyesinin ve total antioksidan kapasitesinin düşük olduğunu bildirmiştir.<sup>[98]</sup> Yüksek oksidatif hasarın olumsuz etkisine karşı temel strateji antioksidan aktiviteyi artırmaktır. Bugüne kadar çinko, koenzim Q<sub>10</sub>, vitamin C, vitamin E, folik asit, n-asetil sistein, selenyum ve karnitin gibi oldukça iyi bilinen antioksidan ajanlar infertilite tedavisinde ampirik olarak kullanılmıştır.<sup>[99–104]</sup> Erkek infertilitesinin ampirik tedavisi için antioksidan tedavilerin semen parametrelerine etkisi üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Özellikle son beş

yılda kanıt düzeyi yüksek klinik çalışmalar giderek artmaktadır. Yakın zamanda yapılan prospektif, çift kör, randomize kontrollü bir çalışmada infertilitesi ve oligoastenoteratospermisi olan 175 hastaya antioksidan tedavi verilmiş ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. Sperm motilite oranı <%5, toplam sperm sayısı <1 milyon/mL, inmemiş testisi ve lökositospermisi olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Tedavi olarak L-karnitin (LC), L-asetil karnitin (LAC), fumarat, fruktoz, sitrik asit, çinko, koenzim Q<sub>10</sub>, selenyum, vitamin C, folat, ve vitamin B<sub>12</sub> kombinasyonu verilmiştir. Altıncı ayın sonunda semen hacmi hariç DNA fragmentasyon indeksi, progresif motilite, vitalite, seminal glikozidaz seviyeleri ve karnitin düzeylerinde anlamlı artışlar sağlanmıştır.<sup>[105]</sup> İnfertilite ve antioksidanlar arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda deneysel ve klinik çalışma yapılmış olmakla beraber genelde bu çalışmaların kanıt düzeyi düşüktür. Çalışmalarda hasta sayısının sınırlı olması, çalışma kriterlerinin net olarak ortaya konulmaması, prospektif, randomize ve kontrollü çalışmaların sınırlı olması bu çalışmaların en büyük eksiklikleridir. Kanıt düzeyi yüksek randomize kontrollü çalışmaların sayısı ise oldukça azdır. Lenzi ve ark., prospektif ancak kontrol grubu olmayan çalışmalarında idiyopatik astenozoospermili hastalara L-karnitin ve L-asetil karnitin vermişler ve bu ajanların özellikle sperm motilitesini artırdığını bildirmişlerdir.<sup>[106]</sup> Aynı etken maddelerle yapılan benzer bir prospektif çalışmada ise hastalarda sadece sperm konsantrasyonu arttığı ancak sperm motilite, sperm morfolojisi ve doğum oranlarında herhangi bir değişiklik olmadığı görülmüştür.<sup>[41]</sup> Sigman ve ark., 2006 yılında yaptıkları randomize kontrollü çalışmada astenozoospermili hastaları değerlendirmişler ve hastalara LC + LAC kombinasyonu ile plasebo vermişler ve 24 haftalık tedavinin sonunda semen parametrelerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadığı bildirmişlerdir.<sup>[107]</sup> Balercia ve ark. ise astenozoospermili hastaları LC, LAC, LC+LAC ve plasebo olmak üzere dört gruba randomize etmişlerdir. Bu çalışmanın sonunda sadece sperm kinetikleri anlamlı olarak artarken diğer semen parametrelerinde bir değişiklik olmadığı görülmüştür.<sup>[108]</sup> Bu çalışmaların tersine Galimov ve ark., prospektif ancak kontrol grubunun olmadığı çalışmalarında LAC kullanımı sonrası gebelik oranlarının arttığını belirtmişlerdir. Sperm motilitesinin anlamlı olarak arttığı bu çalışmada gebelik oranı %23 olarak bildirilmiştir.<sup>[109]</sup> Zhou ve ark., yaptıkları sistematik derlemede idiyopatik oligoastenoteratospermili olguları içeren dokuz randomize kontrollü çalışmayı değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada LC + LAC alan 386 olgu plasebo olan 268 olgu ile karşılaştırılmış ve gebelik oranları tedavi grubunda anlamlı olarak yüksek (%14,24 ve %3,3) bulunmuştur.<sup>[110]</sup> Nadjarzadeh ve ark., 2011 yılında 47 hastaya 200 mg/gün dozunda 12 hafta süreyle hastalara koenzim Q<sub>10</sub> vermişler ve hastalarda

sadece antioksidan kapasitenin arttığı buna karşılık semen parametrelerinde anlamlı artış olmadığı bildirmişlerdir.<sup>[111]</sup> Nadjarzadeh ve ark., retrospektif ancak kontrol grubu olmayan çalışmalarında ise koenzim Q<sub>10</sub> tedavisinin sperm motilitesini, morfolojisini ve gebelik oranlarını artırdığı bildirmişlerdir.<sup>[112,113]</sup> Safarinejad ve ark. ise koenzim Q<sub>10</sub> ve plaseboyu karşılaştırmışlardır. Bu randomize kontrollü çift kör çalışmada 114 hastaya günde 200 mg koenzim Q<sub>10</sub> ve 114 hastaya plasebo vermişlerdir. Altı haftalık tedavinin sonunda koenzim Q<sub>10</sub> tedavisinin sperm konsantrasyonu, motilitesini ve morfolojisini anlamlı olarak artırdığı gösterilmiştir.<sup>[114]</sup> Bu konuda yapılan tek metaanalizde üç randomize kontrollü çalışma incelenmiş ve koenzim Q<sub>10</sub> tedavisinin gebelik oranlarını anlamlı olarak artırmadığı ancak sperm motilitesini 4,5 kat ve sperm konsantrasyonunu 5,33 kat artırdığı bulunmuştur.<sup>[115]</sup> Bu konu ile ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmalar 2019 yılında Smits ve ark. tarafından Cochrane incelemesinde değerlendirilmiştir. Bu çalışmada toplam 61 çalışma incelenmiş, 18 farklı antioksidan değerlendirilmiş ve yaş aralığı 18–65 yıl olan 6254 hasta değerlendirilmiştir. Plasebo ya da tedavisiz gruplarda gebelik oranı %12 iken tedavi alan gruplarda bu oran %14 ile %26 arasında değiştiği bildirilmiştir ve antioksidan tedavilerin doğum oranını 1,7 kat artırdığı vurgulanmıştır.<sup>[116]</sup> Bu çalışmadan daha eski bir çalışmada, 2010 yılında Ross ve ark., toplam 17 çalışmadaki 1665 erkek hastayı incelemiş ve antioksidan kullanımı sonrası sperm sayısı, motilitesi ve morfolojisinde sırasıyla %33, %63 ve %16,6 artış saptandığı bulunmuştur. Aynı çalışmada 17 çalışmanın 14 (%82)'ünde toplam sperm sayısının arttığı ve gebelik oranları verilen 10 çalışmanın 6'sında gebelik artışı sağlandığı bildirilmiştir.<sup>[117]</sup> Gebelik bildiren çalışmaların ayrıntısına bakıldığında birden fazla antioksidanın kullanıldığı çalışmaların daha anlamlı sonuçlar verdiği dikkat çekmektedir.

Varikosel gibi cerrahi tedaviler sonrası antioksidan uygulamaları yeni bir klinik yaklaşım olup literatürde bu konuda son derece sınırlı sayıda çalışma yer almaktadır. Varikosektomi sonrası LC tedavisi verilen ve verilmeyen hastalar değerlendirilmiş ve gruplarda semen parametreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.<sup>[118]</sup> Aynı şekilde yapılan başka bir randomize kontrollü çalışmada hastalara vitamin E, 12 ay süreyle verilmiş ve çalışma sonunda ilaç kullanmayan hastalarla kontrol grubu hastaları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.<sup>[119]</sup> Bu çalışmaların tersine Barekat ve ark. ise varikoelektomi sonrası hastalara N-asetil sistein vermiş ve bu tedavinin semen parametrelerini etkilemediği ancak anlamlı olarak DNA fragmentasyonunu düzelttiği ve gebelik oranlarını artırdığını bildirmişlerdir.<sup>[120]</sup>

## SONUÇ

Erkek infertilitesinin tedavisi nedene yönelik ya da ampirik şekilde yapılmaktadır. Eğer infertilitenin nedeni belli ise nedene yönelik tedavi yapılır. Ancak infertil erkeklerin büyük kısmında infertilitenin nedeni belli değildir. Bu hastalara uygulanacak tedaviler ise tartışmalıdır ve nasıl olacağı belli değildir. Bu grup hastaların tedavisinde her ne kadar etkinlikleri tam olarak kanıtlanmasa da oral antioksidanlar önerilmektedir.

### Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız

### Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmişlerdir.

### Finansal Destek

Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

### Peer-review

Externally peer-reviewed.

### Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

### Financial Disclosure

No financial disclosure was received.

## KAYNAKLAR

1. Greenhall E, Vessey M. The prevalence of subfertility: a review of the current confusion and a report of two new studies. *Fertil Steril* 1990;54:978–83. [CrossRef]
2. Jungwirth A, Diemer T, Kopa Z, Krausz C, Minhas S, Tournaye H. EAU Guidelines on Male Infertility. European Association of Urology; 2019. <https://uroweb.org/guideline/male-infertility/>
3. Winters BR, Walsh TJ. The epidemiology of male infertility. *Urol Clin North Am* 2014;41:195–204. [CrossRef]
4. Smith LB, Walker WH. The regulation of spermatogenesis by androgens. *Semin Cell Dev Biol* 2014;30:2–13. [CrossRef]
5. Lombardo F, Sgrò P, Salacone P, Gilio B, Gandini L, Dondero F, et al. Androgens and fertility. *J Endocrinol Invest* 2005;28(3 Suppl):51–5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16042361/>
6. Zhang M, Tong G, Liu Y, Mu Y, Weng J, Xue Y, et al. Sequential Versus Continual Purified Urinary FSH/hCG in Men With Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2449–55. [CrossRef]
7. Vicari E, Mongioi A, Calogero AE, Moncada ML, Sidoti G, Polosa P, d'Agata R. Therapy with human chorionic gonadotrophin alone induces spermatogenesis in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism –long-term follow-up. *Int J Androl* 1992;15:320–9. [CrossRef]
8. Zacharin M, Sabin MA, Nair VN, Dabadghao P. Addition of recombinant follicle-stimulating hormone to human chorionic gonadotropin treatment in adolescents and young adults with hypogonadotropic hypogonadism promotes normal testicular growth and may promote early spermatogenesis. *Fertil Steril* 2012;98:836–42. [CrossRef]
9. Bouloux P, Warne DW, Loumaye E; FSH Study Group in Men's Infertility. Efficacy and safety of recombinant human follicle-stimulating hormone in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 2002;77:270–3. [CrossRef] [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(01\)02973-9](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(01)02973-9)
10. Milsom S, Duggan K, O'sullivan S, Ogilvie M, Gunn AJ. Treatment of infertility with hypogonadotropic hypogonadism: 10-year experience in Auckland, New Zealand. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012;52:293–8. [CrossRef]



11. Kliesch S, Behre HM, Nieschlag E. High efficacy of gonadotropin or pulsatile gonadotropin-releasing hormone treatment in hypogonadotropic hypogonadal men. *Eur J Endocrinol* 1994;131:347–54. [CrossRef]
12. Aulitzky W, Frick J, Galvan G. Pulsatile luteinizing hormone-releasing hormone treatment of male hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 1988;50:480–6. [CrossRef]
13. Fuse H, Akashi T, Kazama T, Katayama T. Gonadotropin therapy in males with hypogonadotropic hypogonadism: factors affecting induction of spermatogenesis after gonadotropin replacement. *Int Urol Nephrol* 1996;28:367–74. [CrossRef]
14. Büchter 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. [CrossRef]
15. Saa W, Happ J, Cordes U, Baum RP, Schmidt M. Subcutaneous gonadotropin therapy in male patients with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 1991;56:319–24. [CrossRef]
16. Schopohl J. Pulsatile gonadotrophin releasing hormone versus gonadotrophin treatment of hypothalamic hypogonadism in males. *Hum Reprod* 1993;8 Suppl 2:175–9. [CrossRef]
17. Burris AS, Rodbard HW, Winters SJ, Sherins RJ. Gonadotropin therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism: the response to human chorionic gonadotropin is predicted by initial testicular size. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:1144–51. [CrossRef]
18. Farhat R, Al-zidjani F, Alzahrani AS. Outcome of gonadotropin therapy for male infertility due to hypogonadotropic hypogonadism. *Pituitary* 2010;13:105–10. [CrossRef]
19. Varimo T, Miettinen PJ, Käsäkoski J, Raivio T, Hero M. Congenital hypogonadotropic hypogonadism, functional hypogonadotropism or constitutional delay of growth and puberty? An analysis of a large patient series from a single tertiary center. *Hum Reprod* 2017;32:147–53. [CrossRef]
20. Nachtigall LB, Boepple PA, Seminara SB, Khoury RH, Sluss PM, Lecain AE, Crowley WF Jr. Inhibin B secretion in males with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) deficiency before and during long-term GnRH replacement: relationship to spontaneous puberty, testicular volume, and prior treatment—a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3520–5. [CrossRef]
21. Matsumoto AM, Snyder PJ, Bhasin S, Martin K, Weber T, Winters S, et al. Stimulation of spermatogenesis with recombinant human follicle-stimulating hormone (follitropin alfa; GONAL-f): long-term treatment in azospermic men with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 2009;92:979–90. [CrossRef]
22. Rastrelli G, Corona G, Mannucci E, Maggi M. Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study. *Andrology* 2014;2:794–808. [CrossRef]
23. Zhao N, Lu XL, Li JT, Zhang JM. Treatment of idiopathic oligozoospermia with combined human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotrophin: A randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical study. *Andrologia* 2019;51:e13271. [CrossRef]
24. Ruvolo G, Roccheri MC, Bruccheri AM, Longobardi S, Cittadini E, Bosco L. Lower sperm DNA fragmentation after r-FSH administration in functional hypogonadotropic hypogonadism. *J Assist Reprod Genet* 2013;30:497–503. [CrossRef]
25. Santi D, Granata AR, Simoni M. FSH treatment of male idiopathic infertility improves pregnancy rate: a meta-analysis. *Endocr Connect* 2015;4:46–58. [CrossRef]
26. Ding YM, Zhang XJ, Li JP, Chen SS, Zhang RT, Tan WL, Shi XJ. Treatment of idiopathic oligozoospermia with recombinant human follicle-stimulating hormone: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study in Chinese population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;83:866–71. [CrossRef]
27. Paradisi R, Natali F, Fabbri R, Battaglia C, Seracchioli R, Venturoli S. Evidence for a stimulatory role of high doses of recombinant human follicle-stimulating hormone in the treatment of male-factor infertility. *Andrologia* 2014;46:1067–72. [CrossRef]
28. Colacurci N, Monti MG, Fornaro F, Izzo G, Izzo P, Trotta C, et al. Recombinant human FSH reduces sperm DNA fragmentation in men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *J Androl* 2012;33:588–93. [CrossRef]
29. Paradisi R, Busacchi P, Seracchioli R, Porcu E, Venturoli S. Effects of high doses of recombinant human follicle-stimulating hormone in the treatment of male factor infertility: results of a pilot study. *Fertil Steril* 2006;86:728–31. [CrossRef]
30. Attia AM, Al-Inany HG, Farquhar C, Proctor M. Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005071. [CrossRef]
31. Attia AM, Abou-Setta AM, Al-Inany HG. Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD005071. [CrossRef]
32. Oka S, Shiraishi K, Matsuyama H. Effects of human chorionic gonadotropin on testicular interstitial tissues in men with non-obstructive azoospermia. *Andrology* 2017;5:232–9. [CrossRef]
33. Shinjo E, Shiraishi K, Matsuyama H. The effect of human chorionic gonadotropin-based hormonal therapy on intratesticular testosterone levels and spermatogonial DNA synthesis in men with non-obstructive azoospermia. *Andrology* 2013;1:929–35. [CrossRef]
34. Roth LW, Ryan AR, Meacham RB. Clomiphene citrate in the management of male infertility. *Semin Reprod Med* 2013;31:245–50. [CrossRef]
35. Schiff JD, Ramírez ML, Bar-Chama N. Medical and surgical management male infertility. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:313–31. [CrossRef]
36. Paulson DF. Clomiphene citrate in the management of male hypofertility: predictors for treatment selection. *Fertil Steril* 1977;28:1226–9. [CrossRef]
37. Mičić S, Dotlić R. Evaluation of sperm parameters in clinical trial with clomiphene citrate of oligospermic men. *J Urol* 1985;133:221–2. [CrossRef]
38. Sokol RZ, Steiner BS, Bustillo M, Petersen G, Swerdloff RS. A controlled comparison of the efficacy of clomiphene citrate in male infertility. *Fertil Steril* 1988;49:865–70. [CrossRef]
39. World Health Organization. A double-blind trial of clomiphene citrate for the treatment of idiopathic male infertility. *Int J Androl* 1992;15:299–307. [CrossRef]
40. Moradi M, Moradi A, Alemi M, Ahmadnia H, Abdi H, Ahmadi A, Bazargan-Hejazi S. Safety and efficacy of clomiphene citrate and L-carnitine in idiopathic male infertility: a comparative study. *Urol J* 2010;7:188–93. <https://journals.sbm.ac.ir/urolj/index.php/uj/article/view/750/488>
41. Nada EA, El Taieb MA, Ibrahim HM, Al Saied AE. Efficacy of tamoxifen and l-carnitine on sperm ultrastructure and seminal oxidative stress in patients with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Andrologia* 2015;47:801–10. [CrossRef]
42. Guo L, Jing J, Feng YM, Yao B. Tamoxifen is a potent antioxidant modulator for sperm quality in patients with idiopathic oligoasthenospermia. *Int Urol Nephrol* 2015;47:1463–9. [CrossRef]
43. Patankar SS, Kaore SB, Sawane MV, Mishra NV, Deshkar AM. Effect of clomiphene citrate on sperm density in male partners of infertile couples. *Indian J Physiol Pharmacol* 2007;51:195–8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18175667/>
44. Vandekerckhove P, Lilford R, Vail A, Hughes E, Hafez M. Clomiphene or tamoxifen for idiopathic oligo/asthenospermia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD000151. [CrossRef]
45. Chua ME, Escusa KG, Luna S, Tapia LC, Dofitas B, Morales M. Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a meta-analysis. *Andrology* 2013;1:749–57. [CrossRef]



46. Ghanem H, Shaer O, El-Segini A. Combination clomiphene citrate and antioxidant therapy for idiopathic male infertility: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2010;93:2232–5. [CrossRef]
47. ElSheikh MG, Hosny MB, Elshenoufy A, Elghamrawi H, Fayad A, Abdelrahman S. Combination of vitamin E and clomiphene citrate in treating patients with idiopathic oligoasthenozoospermia: A prospective, randomized trial. *Andrology* 2015;3:864–7. [CrossRef]
48. 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;80:914–20. [CrossRef]
49. Tang KF, Zhao YL, Ding SS, Wu QF, Wang XY, Shi JQ, et al. Genetic polymorphisms of CYP2D6\*10 and the effectiveness of combined tamoxifen citrate and testosterone undecanoate treatment in infertile men with idiopathic oligozoospermia. *J Zhejiang Univ Sci B* 2015;16:191–7. [CrossRef]
50. Hussein A, Ozgok Y, Ross L, Niederberger C. Clomiphene administration for cases of nonobstructive azoospermia: a multicenter study. *J Androl* 2005;26:787–91. [CrossRef]
51. Moein MR, Tabibnejad N, Ghasemzadeh J. Beneficial effect of tamoxifen on sperm recovery in infertile men with nonobstructive azoospermia. *Andrologia* 2012;44 Suppl 1:194–8. [CrossRef]
52. Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. *Fertil Steril* 2012;98:1359–62. [CrossRef]
53. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibitors for the treatment of infertility. *Expert Opin Investig Drugs* 2003;12:353–71. [CrossRef]
54. Clark RV, Sherins RJ. Treatment of men with idiopathic oligozoospermic infertility using the aromatase inhibitor, testolactone. Results of a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial with crossover. *J Androl* 1989;10:240–7. [CrossRef]
55. Roth MY, Amory JK, Page ST. Treatment of male infertility secondary to morbid obesity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:415–9. [CrossRef]
56. Saylam B, Efesoy O, Cayan S. The effect of aromatase inhibitor letrozole on body mass index, serum hormones, and sperm parameters in infertile men. *Fertil Steril* 2011;95:809–11. [CrossRef]
57. Gregoriou O, Bakas P, Grigoriadis C, Creatsa M, Hassiakos D, Creatsas G. Changes in hormonal profile and seminal parameters with use of aromatase inhibitors in management of infertile men with low testosterone to estradiol ratios. *Fertil Steril* 2012;98:48–51. [CrossRef]
58. Cavallini G, Biagiotti G, Bolzon E. Multivariate analysis to predict letrozole efficacy in improving sperm count of non-obstructive azoospermic and cryptozoospermic patients: a pilot study. *Asian J Androl* 2013;15:806–11. [CrossRef]
59. Cavallini G, Beretta G, Biagiotti G. Preliminary study of letrozole use for improving spermatogenesis in non-obstructive azoospermia patients with normal serum FSH. *Asian J Androl* 2011;13:895–7. [CrossRef]
60. Ramasamy R, Ricci JA, Palermo GD, Gosden LV, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome. *J Urol* 2009;182:1108–13. [CrossRef]
61. Shuling L, Kuei MLS, Saffari SE, Jiayun Z, Yeun TT, Leng JPW, et al. Do men with normal testosterone-oestradiol ratios benefit from letrozole for the treatment of male infertility? *Reprod Biomed* 2019;38:39–45. [CrossRef]
62. Birch N, Shaw M. Retrograde ejaculation after anterior lumbar interbody fusion. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004;29:106–7. [CrossRef]
63. Ellenberg M, Weber H. Retrograde ejaculation in diabetic neuropathy. *Ann Intern Med* 1966;65:1237–46. [CrossRef]
64. Yavetz H, Yogev L, Hauser R, Lessing JB, Paz G, Homonnai ZT. Retrograde ejaculation. *Hum Reprod* 1994;9:381–6. [CrossRef]
65. Shoshany O, Abhyankar N, Elyaguov J, Niederberger C. Efficacy of treatment with pseudoephedrine in men with retrograde ejaculation. *Andrology* 2017;5:744–8. [CrossRef]
66. Soler JM, Previnaire JG, Plante P, Denys P, Chartier-Kastler E. Midodrine improves ejaculation in spinal cord injured men. *J Urol* 2007;178:2082–6. [CrossRef]
67. Ichihanagi O, Sasagawa I, Suzuki Y, Matsuki S, Itoh K, Miura M, Tomita Y. Successful treatment of retrograde ejaculation with amezinium. *Arch Androl* 2003;49:215–7. [CrossRef]
68. Ebner T, Shebl O, Mayer RB, Moser M, Costamoling W, Oppelt P. Healthy live birth using theophylline in a case of retrograde ejaculation and absolute asthenozoospermia. *Fertil Steril* 2014;101:340–3. [CrossRef]
69. Hu J, Nagao K, Tai T, Kobayashi H, Nakajima K. Randomized Crossover Trial of Amoxapine Versus Vitamin B12 for Retrograde Ejaculation. *Int Braz J Urol* 2017;43:496–504. [CrossRef]
70. Arafa M, Tabie OE. Medical treatment of retrograde ejaculation in diabetic patients: a hope for spontaneous pregnancy. *J Sex Med* 2008;5:194–8. [CrossRef]
71. Pujianto DA, Curry BJ, Aitken RJ. Prolactin exerts a pro-survival effect on human spermatozoa via mechanisms that involve the stimulation of Akt phosphorylation and suppression of caspase activation and capacitation. *Endocrinology* 2010;151:1269–79. [CrossRef]
72. Sueldo CE, Berger T, Kletzky O, Marrs RP. Seminal prolactin concentration and sperm reproductive capacity. *Fertil Steril* 1985;43:632–5. [CrossRef]
73. Nishimura K, Matsumiya K, Tsuboniwa N, Yamanaka M, Koga M, Miura H, Tsujimura A. Bromocriptine for infertile males with mild hyperprolactinemia: hormonal and spermatogenic effects. *Arch Androl* 1999;43:207–13. [CrossRef]
74. Kawano M, Yasumoto R, Tsujino T, Masuda C, Sakakura T, Nishisaka N, Kishimoto T. A case of oligozoospermia with marginal hyperprolactinemia due to pituitary microadenoma. *Hinyokika Kyo* 1996;42:319–21. <https://repository.kulib.kyoto-u.ac.jp/dspace/handle/2433/115702>
75. Saie DJ, Sills ES. Hyperprolactinemia presenting with encephalomalacia-associated seizure disorder and infertility: a novel application for bromocriptine therapy in reproductive endocrinology. *Neuro Endocrinol Lett* 2005;26:533–5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16264405/>
76. De Rosa M, Ciccarelli A, Zarrilli S, Guerra E, Gaccione M, Di Sarno A, et al. The treatment with cabergoline for 24 month normalizes the quality of seminal fluid in hyperprolactinaemic males. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:307–13. [CrossRef]
77. 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;138:286–93. [CrossRef]
78. Schuppe HC, Pilatz A, Hossain H, Diemer T, Wagenlehner F, Weidner W. Urogenital Infection as a Risk Factor for Male Infertility. *Dtsch Arztebl Int* 2017;114:339–46. [CrossRef]
79. Cunningham KA, Beagley KW. Male genital tract chlamydial infection: implications for pathology and infertility. *Biol Reprod* 2008;79:180–9. [CrossRef]
80. Alshahrani S, McGill J, Agarwal A. Prostatitis and male infertility. *J Reprod Immunol* 2013;100:30–6. [CrossRef]
81. Purvis K, Christiansen E. Infection in the male reproductive tract. Impact, diagnosis and treatment in relation to male infertility. *Int J Androl* 1993;16:1–13. [CrossRef]
82. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility—a clinical perspective. *Hum Reprod Update* 2008;14:243–58. [CrossRef]
83. Custo GM, Lauro V, Saitto C, Frongillo RE. Chlamydial infection and male infertility: an epidemiological study. *Arch Androl* 1989;23:243–8. [CrossRef]
84. Zhang L, Zhang KP, Liang CZ. *Ureaplasma urealyticum* in male genital tract: a hidden risk factor for male infertility. *Andrologia* 2016;48:1077–9. [CrossRef]

85. Beeton ML, Payne MS, Jones L. The Role of *Ureaplasma* spp. in the Development of Nongonococcal Urethritis and Infertility among Men. *Clin Microbiol Rev* 2019;32:e00137–18. [CrossRef]
86. Pajovic B, Radojevic N, Vukovic M, Stjepcevic A. Semen analysis before and after antibiotic treatment of asymptomatic Chlamydia and *Ureaplasma*-related pyospermia. *Andrologia* 2013;45:266–71. [CrossRef]
87. Branigan EF, Muller CH. Efficacy of treatment and recurrence rate of leukocytospermia in infertile men with prostatitis. *Fertil Steril* 1994;62:580–4. [CrossRef]
88. Yamamoto M, Hibi H, Katsuno S, Miyake K. Antibiotic and ejaculation treatments improve resolution rate of leukocytospermia in infertile men with prostatitis. *Nagoya J Med Sci* 1995;58:41–5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7659146/>
89. Lackner JE, Lakovic E, Waldh r T, Schatzl G, Marberger M. Spontaneous variation of leukocytospermia in asymptomatic infertile males. *Fertil Steril* 2008;90:1757–60. [CrossRef]
90. Vicari E. Effectiveness and limits of antimicrobial treatment on seminal leukocyte concentration and related reactive oxygen species production in patients with male accessory gland infection. *Hum Reprod* 2000;15:2536–44. [CrossRef]
91. Gambera L, Serafini F, Morgante G, Focarelli R, De Leo V, Piomboni P. Sperm quality and pregnancy rate after COX-2 inhibitor therapy of infertile males with abacterial leukocytospermia. *Hum Reprod* 2007;22:1047–51. [CrossRef]
92. Agarwal A, Rana M, Qiu E, AlBunni H, Bui AD, Henkel R. Role of oxidative stress, infection and inflammation in male infertility. *Andrologia* 2018;50:e13126. [CrossRef]
93. Aitken RJ, Smith TB, Jobling MS, Baker MA, De Iulius GN. Oxidative stress and male reproductive health. *Asian J Androl* 2014;16:31–8. [CrossRef]
94. Atan A, Polat F, Yeşil S, Ünsal A. Erkek infertilitesinin medikal tedavisi. *Yeni Üroloji Derg* 2017;12:58–62. <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/658739>
95. Mayorga-Torres BJM, Camargo M, Cadavid  P, du Plessis SS, Cardona Maya WD. Are oxidative stress markers associated with unexplained male infertility? *Andrologia* 2017;49:e12659. [CrossRef]
96. Saleh RA, Agarwal A, Nada EA, El-Tonsy MH, Sharma RK, Meyer A, et al. Negative effects of increased sperm DNA damage in relation to seminal oxidative stress in men with idiopathic and male factor infertility. *Fertil Steril* 2003;79:1597–605. [CrossRef]
97. Sikka SC, Rajasekaran M, Hellstrom WJ. Role of oxidative stress and antioxidants in male infertility. *J Androl* 1995;16:464–8. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/j.1939-4640.1995.tb00566.x?sid=nlm%3Apubmed>
98. Huang C, Cao X, Pang D, Li C, Luo Q, Zou Y, et al. Is male infertility associated with increased oxidative stress in seminal plasma? A meta analysis. *Oncotarget* 2018;9:24494–513. [CrossRef]
99. Beigi Harchegani A, Dahan H, Tahmasbpour E, Bakhtiari Kaboutaraki H, Shahriary A. Effects of zinc deficiency on impaired spermatogenesis and male infertility: the role of oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Hum Fertil (Camb)* 2020;23:5–16. [CrossRef]
100. Buhling K, Schumacher A, Eulenburg CZ, Laakmann E. Influence of oral vitamin and mineral supplementation on male infertility: a meta-analysis and systematic review. *Reprod Biomed* 2019;39:269–79. [CrossRef]
101. Nazari L, Salehpour S, Hosseini S, Allameh F, Jahanmardi F, Azizi E, et al. Effect of antioxidant supplementation containing L-carnitine on semen parameters: a prospective interventional study. *JBRA Assist Reprod* 2021;25:76–80. [CrossRef]
102. Mancini A, Balercia G. Coenzyme Q(10) in male infertility: physiopathology and therapy. *Biofactors* 2011;37:374–80. [CrossRef]
103. Greco E, Iacobelli M, Rienzi L, Ubaldi F, Ferrero S, Tesarik J. Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment. *J Androl* 2005;26:349–53. [CrossRef]
104. Sharma RK, Agarwal A. Role of reactive oxygen species in male infertility. *Urology* 1996;48:835–50. [CrossRef]
105. Micic S, Lalic N, Djordjevic D, Bojanic N, Bogavac-Stanojevic N, Busetto GM, et al. Double-blind, randomised, placebo-controlled trial on the effect of L-carnitine and L-acetylcarnitine on sperm parameters in men with idiopathic oligoasthenozoospermia. *Andrologia* 2019;51:e13267. [CrossRef]
106. Lenzi A, Sgr  P, Salacone P, Paoli D, Gilio B, Lombardo F, et al. A placebo-controlled double-blind randomized trial of the use of combined l-carnitine and l-acetyl-carnitine treatment in men with asthenozoospermia. *Fertil Steril* 2004;81:1578–84. [CrossRef]
107. Sigman M, Glass S, Campagnone J, Pryor JL. Carnitine for the treatment of idiopathic asthenospermia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2006;85(5):1409–14. [CrossRef]
108. Balercia G, Regoli F, Armeni T, Koverech A, Mantero F, Boscaro M. Placebo-controlled double-blind randomized trial on the use of L-carnitine, L-acetylcarnitine, or combined L-carnitine and L-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia. *Fertil Steril* 2005;84:662–71. [CrossRef]
109. Galimov ShN, Gromenko DS, Galimova  F, Gromenko II, Iskhakov IR. Effects of L-carnitine on ejaculate parameters in males from infertile couples. *Urologia* 2012;(1):47–51. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22646002/>
110. Zhou X, Liu F, Zhai S. Effect of L-carnitine and/or L-acetyl-carnitine in nutrition treatment for male infertility: a systematic review. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007;16 Suppl 1:383–90. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17392136/>
111. 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:e224–8. [CrossRef]
112. Tang KF, Xing Y, Wu CY, Liu RZ, Wang XY, Xing JP. Tamoxifen combined with coenzyme Q10 for idiopathic oligoasthenospermia. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2011;17:615–8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21823344/>
113. Safarinejad MR. The effect of coenzyme Q10 supplementation on partner pregnancy rate in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: an open-label prospective study. *Int Urol Nephrol* 2012;44:689–700. [CrossRef]
114. 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;188:526–31. [CrossRef]
115. Lafuente R, Gonz lez-Comadr n M, Sol  I, L pez G, Brassesco M, Carreras R, Checa MA. Coenzyme Q10 and male infertility: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2013;30:1147–56. [CrossRef]
116. Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, Stankiewicz MT, Jordan V, Showell MG. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;3:CD007411. [CrossRef]
117. Ross C, Morriss A, Khairy M, Khalaf Y, Braude P, Coomarasamy A, El-Toukhy T. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. *Reprod Biomed* 2010;20:711–23. [CrossRef]
118. Sofimajidpour H, Ghaderi E, Ganji O. Comparison of the Effects of Varicocele and Oral L-carnitine on Sperm Parameters in Infertile Men with Varicocele. *J Clin Diagn Res* 2016;10: PC07–10. [CrossRef]
119. Ener K, Aldemir M, Işık E, Okulu E,  zcan MF, Uğurlu M, et al. The impact of vitamin E supplementation on semen parameters and pregnancy rates after varicocele: a randomised controlled study. *Andrologia* 2016;48:829–34. [CrossRef]
120. Barekat F, Tavalaei M, Deemeh MR, Bahreinian M, Azadi L, Abbasi H, et al. A Preliminary Study: N-acetyl-L-cysteine Improves Semen Quality following Varicocele. *Int J Fertil Steril* 2016;10:120–6. [CrossRef]