

# İdiopatik erkek infertilitesi güncel medikal tedavi yaklaşımı

Uzm. Dr. Mehmet Zeynel Keskin, Uzm. Dr. Salih Budak, Doç. Dr. Yusuf Özlem İlbey  
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

İnfertilite, 1 yıl korunmasız ilişkiye rağmen çocuk sahibi olamama durumudur. İnfertilite vakalarının %50'sinde erkek faktör neden olarak saptanmaktadır. Çiftlerin %60-75'i 6 ay içinde gebelik elde edebilirken, 1 yıl içinde bu rakam %90 düzeyine ulaşmaktadır (1). İdiopatik infertilite ise hastada mevcut olan anormal semen analizini açıklayabilecek bir neden bulunamamasıdır ve %25 sıklıkla görülmektedir (2). Düzeltilebilir bir neden bulunmadığı için henüz hiç bir medikal tedavi yöntemi idiyopatik erkek infertilitesi için FDA onayı almamıştır (3). Fakat literatürde bu hastalara ampirik medikal tedavi veya yardımcı üreme yöntemleri (YÜT) önerilmektedir (4). İdiopatik infertilitenin etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da genetik, çevresel ve hormonal parametreleri içeren multifaktöriyel bir etyolojinin olduğu düşünülmekte ve özellikle oksidatif stres ile DNA fragmantasyonu sorumlu tutulmaktadır (5-7). Fakat literatürde oksidatif stresin idiyopatik infertilitenin etiyolojisinde yer almadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (8).

İdiopatik İnfertilite de Ampirik medikal tedavi (AMT) kullanımı konusunda görüş birliği mevcut değildir. AMT kullanılan olgularda gebelik oranı ve sperm sayısının arttığını dair yayınlar olduğu gibi, etkisiz olduğunu belirten yayınlarda mevcuttur. (9-11). Vandekerckhove ve ark. Estrojen reseptör modülatörlerinin (klomifen, tamoksifen) gebelik oranlarını etkilemediğini raporlamışlardır (12). Bir başka çalışma da ise Attia ve ark. Gonadotropin kullanan olgularda spontan gebelik oranının %7-16 ve canlı doğum oranının ise %0-27 arttığını bildirmişlerdir (13).

## Estrojen reseptör modülatörleri: (Klomifen)

En çok kullanılan ERM ajan klomifendir. Klomifen non-steroidal yapıdadır ve hipofizdeki negatif feedbacktan sorumlu estrojen reseptörlerini bloke ederek testisten androjen üretimini artırır. Sonuç olarak artan intratestiküler testosteron düzeyi ise spermatogenezisi uyarır (14). Klomifenin etkinliği ile ilgili Wiehle ve ark. yapmış olduğu

çalışmada, sabah T düzeyini artırarak spermatogenezisi uyardığı raporlanmıştır (15). İki bin dördte yayımlanan The Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine çalışmasında ise kontrol grubuna göre bir etkinliği gösterilememiştir (1). Önerilen başlangıç dozu 25 mg/gündür ve lüzum halinde 50 mg/gün düzeyine çıkılabilir. Whitten ve ark, hipogonadotropik hipogonadizmi olgularda özellikle sperm motilitesi üzerine etkili olduğunu raporlamışlardır (16). Tedavide yüksek doz verilmesi yüksek etkinlik anlamına gelmemektedir ve literatürde bir olgu takdiminde, ağır oligospermik olan hastada klomifen sonrası azospermi gelişmiş, klomifen tedavisi kesilince ağır oligospermi elde edilmiştir (17). Tedavi öncesi yüksek FSH, tedavi sonrası artmayan FSH, Klomifen alımı sonrası T/E2 oranı düşen hastalarda tedavi başarı daha düşük bulunmuştur (18-20). Sonuç olarak klomifenin idiyopatik infertilite tedavisinde etkinliği ile ilgili görüş birliği yoktur ve klomifen tedavisi açıklanamayan infertilite olgularında etkili gibi görünmektedir denilebilir (21).

## Aromataz enzim inhibitörleri: (Anastrozol/Letrozol)

Erkeklerde estrojen hormonu çoğunlukla aromataz enzimi aracılığıyla androjenlerden üretilir. (Testosterondan Estradiol ve Androstenediondan Estron üretimi). Aromataz enziminin blokajı ile Estradiol düşer, Testosteron artar ve spermatogenez uyarılır (22). Testosteron/Estradiol oranı azaldıkça spermatogenezin olumsuz etkilendiği literatürde rapor edilmiştir (23). Özellikle T/E2  $\leq 10$  olan olgularda AI tedavisi önerilmektedir (24). Schlegel ve ark, yaptığı çalışmada T/E2 artış sağlanan olgularda semen parametrelerinde iyileşme gösterilmiştir (25). Anastrozol için 1mg/gün ve letrozol için ise 2.5-5 mg/gün doz önerilmektedir (26,27).

## Androjenler

Androjen hormonu erkek reproduktif organ gelişimi, puberte, seksüel fonksiyon ve fertilite için gereklidir ve tüm

erkek reproduktif sistem organlarında T reseptörü mevcuttur (28). Fakat beklenenin aksine eksojen androjen kullanımı fertilité üzerine olumsuz etkilidir ve fertilité isteği olan bireylerde tek başına kullanımı kontrendikedir (29). Ko ve ark, yaptığı çalışmada genel ürologların %25–30'u ve androloji yan dal uzmanlarının %7–10'u idiyomatik erkek infertilitesi olgularında ne yazık ki androjen preparatı tercih ettiklerini saptamışlardır (3). Halbuki, eksojen Testosteron alanların %40'ında azospermi gelişmektedir (30) ve androloji yan dal uzmanlarının bile %7–10'unun bu tedaviyi tercih etmeleri düşündürücü ve üzücüdür. Literatürde, Eksojen T ile birlikte düşük doz eksojen human koryonik gonadotropin (hCG) uygulaması, intratestiküler T düzeyini ve dolayısıyla spermatogenezi korumaktadır bilgisi de mevcuttur (31,32). Yanlış tedavi nedeniyle eksojen T başlanan veya anabolik steroid kullanan olgularda T hemen kesilmelidir ve 6. ayda %50, 18. ayda %98 hastada T düzeyinin normale dönmesi beklenmektedir. Eğer T düzeyi hala istenen düzeye gelmediyse hastaya hCG, ERM veya AI başlanabilir (33). Sonuç olarak Androjen kullanan hastalarda öncelikli androjen kesilmelidir eğer kesilemiyorsa yanına düşük doz hCG tedavisi eklenmelidir ve böylece intratestiküler T düzeyi korunarak spermatogenez üzerindeki baskı kaldırılmış olmaktadır.

#### Antioksidan tedavi

**Pentoksifilin:** Fosfodiesteraz enzim inhibisyonu ve c-AMP düzeyini artırarak akrozom reaksiyonunu artırır (34) ve sperm motilitesini artırır (35). Bunun yanında trombosit aggregasyonunu inhibe ederek testiküler perfüzyonu artırır (36), IL-6 inhibisyonu ile serbest oksijen radikallerinin (SOR) üretimini azaltılması, sperm membran bütünlüğünün sağlanması ve DNA hasarının önlenmesi gibi etkileri de raporlanmıştır (37). Rizk ve ark, in vitro PF tedavisinin IVF başarısını artırdığını raporlamışlardır (38). Safarinejad yaptığı çalışmada oral PF tedavisinin sperm konsantrasyon, motilite ve morfolojide anlamlı iyileşme sağladığını belirtmişlerdir (34). Önerilen oral PF dozu ise 3x 400–600 mg/gündür (36).

**Karnitin:** Spermatozoa için enerji kaynağı, motilite ve konsantrasyon artırıcıdır (39). Lenzi ve ark karnitinin semen kalitesini artırdığını fakat lipid peroksidasyonunu önlemede yetersiz olduğunu raporlamışlardır (40). Dokmeci ise antioksidan tedavide alternatif olarak düşünülebileceğini raporlamıştır (41). Özellikle non-steroidal antiinflamatuar ilaçlarla kullanımının etkisini artırdığı raporlanmıştır

(42). Önerilen doz 2–3/gündür.

**Arginin:** Nitrik Oksit (NO) öncüsü olan bu molekül sperm canlılığı ve hareketi için temel maddelerden birisidir (43). Astenozoospermik erkeklerde invitro sperm motilitesini artırdığı gösterilmiştir (44).

**Alfa-Tokoferol (Vitamin E):** Suleiman ve ark, astenozoospermik ve oligoastenozoospermik erkeklerin sperminde lipid peroksidasyon belirtici olan malondialdehit (MDA) konsantrasyonunu yüksek saptamışlardır ve E vitamin tedavisi ile MDA düşüşü ve sperm motilitesinde artış raporlamışlardır (45). Eskenazi ve ark, E vitamini tedavisinin progressif motilite ve total progressif motil sperm sayısını (TPMSS) artırdığını raporlamışlardır (46). Greco ve ark, Vit E ve Vit C birlikte kullanımının sinerjik etki ile DNA fragmentasyon indeksini (DFI) düşürdüğünü ve DFI yüksek (>%15) olan vakalarda ilk ICSI başarısızlığından sonra uygulanan Vit E + Vit C tdv ile 2. ICSI'de başarının anlamlı oranda arttığını raporlamışlardır (47,48). Başka bir çalışmada ise Vit E (400 mg/g)+ Selenyum (225 µg/gün) birlikte kullanımı ile MDA konsantrasyonunun düştüğü ve sperm motilitesinin sadece E vit alanlara göre anlamlı oranda arttığı raporlanmıştır (49).

**Askorbik Asit (Vitamin C):** Seminal plazmada C vitamini düzeyi düşük olgularda DFI, C vitamini düzeyi normal veya yüksek olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (50). Eskenazi ve ark, Vit C destek tdv ile sperm sayısı, konsantrasyon ve TPMSS değerinde artışı raporlamışlardır (46). Önerilen başlangıç dozu 200–1000 mg/gündür.

**Selenyum:** Tek başına semen parametrelerine etkisi yok, fakat N-asetil Sistein ile birlikte kullanılan vakalarda semen parametrelerinde (motilite ve konsantrasyon) önemli iyileşme sağladığı raporlanmıştır (51,52). Keskes-Ammar ve ark, çalışmasında ise Vit E (400 mg/g)+ Selenyum (225 µg/gün) kullanımı ile MDA konsantrasyonu düşmekte ve sperm motilitesinin anlamlı oranda arttığı raporlanmıştır (49).

**Pycnogenol:** Pinus maritima kabuğundan elde edilen bu madde COX inhibisyonu yaparak Prostoglandin (PG) düzeyini azaltır ve sperm morfolojisini artırdığına dair çalışmalar mevcuttur (53).

**Glutatyon (GSH):** Kronik genital inflamasyonu olan ve Varikoseli olan hastalarda sperm motilitesini artırdığı raporlanmıştır (54).

**Folik Asit:** Lipit peroksidasyon inhibisyonu ve DNA'nın Serbest Oksijen Radikallerinden korunması gibi faydalı et-

kileri olsada semen parametreleri üzerine etkisi gösterilememiştir (55).

**Çinko:** Süper Oksit Dismutaz (SOD) gibi antioksidanların aktivitesini artırır ve astenospermik erkeklerde, DFI düşürdüğü ve apoptozisi azalttığı gösterilmiştir (56).

**Non-Steroida Anti-İnflamatuar İlaçlar:** Prostaglandinler gibi proinflatuar mediatörleri azaltarak etki gösterirler ve karnitin ile birlikte kullanıldığında semen parametrelerine olan etkisinin arttığı gösterilmiştir (42).

**N- Asetil Sistein (NAC):** Antioksidan ve germ hücresi apoptozis inhibitörü olarak etki gösterir. Comhaire ve ark, SOR ve DNA oksidasyonunu azaltarak sperm konsantrasyonu ve akrozom reaksiyonu artırdığını fakat motilite ve morfolojiye etkisiz etkisiz olduğunu raporlamışlardır (57). Fakat selenyum ile birlikte kullanılan olgularda motiliteye de etkisi gösterilmiştir (52).

**Mast Hücresi Stabilizatörleri:** Apa ve ark, İdiopatik infertilite olgularında yapılan testis biyopsilerinde testis intertisyumunda mast hücrelerinin arttığı ve Mast Hücre Stabilizatörlerinin IL ve PG sentezini azalttığını raporlamıştır (58). Hibi ve ark, 3ay Tranilast kullanan idiyopatik oligostenoteratozoospermili (iOAT) hastalarda sperm sayısı, motilite ve TMSS artışı olduğunu fakat semen volümü ve

morfolojide değişiklik olmadığını raporlamışlardır (59).

**Koenzim Q10 (Co-Q10):** İndirgenmiş formu olan Ubi-quinol güçlü bir antioksidandır. Balercia ve ark, iOAT'li 22 hastaya 6ay 200mg/gün Co-Q10 vermişler ve sonuçta TPMS artışı olduğunu fakat morfoloji ve konsantrasyonda değişiklik olmadığını raporlamışlardır (60). Safarinejad ve ark 228 hastalık çalışmasında ise 200 mg/gün Ubiquinol tedavisinin sperm konsantrasyon, motilite ve morfolojide artış sağladığını raporlamışlardır (61).

**Likopen:** Meyve ve sebzelerde bulunan doğal bir karotenoid olan likopen, güçlü bir antioksidandır. Gupta ve ark, idiyopatik infertilitesi olan hastalarda likopenin 2x2 g/gün kullanımının özellikle sperm konsantrasyonu >5 Million/mL olanlarda grupta sperm konsantrasyonunda ve motilitede artış sağladığını raporlamışlardır (62).

**Diğer az bilinen moleküller:** Sadece isim olarak bahsedeceğimiz bu moleküllerde (Linseed oil, Shao-Fu-Zhu-Yu-Tang, astaxanthin, Lepidium meyenii, Morindae officinalis ekstresi, Tribulus terrestris herba extractum siccum) bazen tedavide denenmektedir. Özellikle demir diken ekstresi olan Tribulus terrestris herba extractum siccum hem semen parametrelerine hemde cinsel performansa etkili görülmektedir (63).

## Kaynaklar

1. The Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine. Effectiveness and treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 2004;82:161-3.
2. Cocuzza M and Agarwal A: Nonsurgical treatment of male infertility: spesific and empiric therapy. *Biologics* 2007; 1:259.
3. Ko EY, Siddiqi K, Brannigan RE, Sabanegh ES Jr. Empirical medical therapy for idiopathic male infertility: a survey of the American Urological Association. *J Urol*. 2012 Mar;187(3):973-8. doi: 10.1016/j.juro.2011.10.137. Epub 2012 Jan 20.
4. Schiff JD, Ramirez ML and Bar-Chama N: Medical and surgical management male infertility. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007; 36: 313.
5. Abid S, Maitra A, Meherji P, Patel Z, Kadam S, Shah J, et al. Clinical and laboratory evaluation of idiopathic male infertility in a secondary referral center in India. *J Clin Lab Anal* 2008;22:29-38.
6. Twigg JP, Irvine DS, Aitken RJ. Oxidative damage to DNA in human spermatozoa does not preclude pronucleus formation at intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1998;13:1864-71.
7. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility—a clinical perspective. *Hum Reprod Update* 2008;14:243-58.
8. Verit FF, Verit A, Kocuyigit A, Ciftci H, Celik H, Koksal M. No increase in sperm DNA damage and seminal oxidative stress in patients with idiopathic infertility. *Arch Gynecol Obstet* 2006;274:339-44.
9. Ghanem H, Shamloul R. An evidence-based perspective to the medical treatment of male infertility: a short review. *Urol Int* 2009;82:125-9.
10. 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.
11. Kumar R, Gautam G, Gupta NP. Drug therapy for idiopathic male infertility:rationale versus evidence. *J Urol* 2006;176:1307-12.
12. Vandekerckhove P, Lilford R, Vail A, Hughes E. Clomiphene or tamoxifen for idiopathic oligo/asthenospermia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000151.
13. Attia AM, Al-Inany HG. Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD005071.
14. Chehab, M., Madala, A., & Trussell, J. C. (2015). On-label and off-label drugs used in the treatment of male infertility. *Fertility and sterility*, 103(3), 595-604.
15. Wiehle RD, Fentent GK, Wike J, Hsu K, Nydell J, Lipshultz LI. ZA-203 Clinical Study Group. Enclomiphene citrate stimulates testosterone production while preventing oligospermia: a randomized phase II clinical trial comparing topical testosterone. *Fertil Steril* 2014;102:720-7.
16. Whitten SJ, Nangia AK, Kolettis PN. Select patients with hypogonadotropic hypogonadism may respond to treatment with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2006;86:1664 8.
17. Pasqualotto FF, Fonseca GP, Pasqualotto EB. Azoospermia after treatment with clomiphene citrate in patients with oligospermia. *Fertil Steril* 2008; 90:2014.e11-2.
18. Pasqualotto FF, Pasqualotto EB. Is there a special subgroup of males with adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism who may respond with increase in sperm concentration after clomiphene citrate? *Fertil Steril* 2007;88:249.
19. Ross L, Kandel GL, Prinz LM, Auletta F. Clomiphene treatment of the idiopathic hypofertile male: high dose alternative-day therapy. *Fertil Steril* 1980;33:618-23.
20. Itoh N, Tsakamoto T, Nanbu A, Tachiki H, Nitta T, Akagashi K, et al. Changes in the endocrinological milieu after clomiphene citrate treatment for oligozoospermia: the clinical significance of the estradiol/testosterone ratio as a prognostic value. *J Androl* 1994;15:449-55.
21. Roth LW, Ryan AR, Meacham RB. Clomiphene citrate in the management of male infertility. *Semin Reprod Med* 2013;31:245-50.
22. Patry G, Jarvi K, Grober ED, Lo KC. Use of the aromatase inhibitor letrozole to treat male infertility. *Fertil Steril* 2009;92:829.e1-2.

23. Pavlovich CP, King P, Goldstein M, Schlegel PN. Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. *J Urol* 2001;165:837-41.
24. 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.
25. Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. *Fertil Steril* 2012;98: 1359-62.
26. Raman JD, Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. *J Urol* 2002; 167(2 Pt 1):624-9.
27. 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.
28. Dohle GR, Smit M, Weber RF. Androgens and male fertility. *World J Urol* 2003;21:341-5.
29. Jungwirth A, Diemer T, Dohle GR, Giwercman A, Kopa Z, Tournaye H, et al. Guidelines on male infertility. *EAU Publ* 2013:35.
30. de Souza GL and J. Hallak: Anabolic steroids and male infertility: a comprehensive review. *BJU Int* 2011; 108: 1860.
31. Coviello AD, Matsumoto AM, Bremner WJ, Herbst KL, Amory JK, Anawalt BD, et al. Low-dose human chorionic gonadotropin maintains intratesticular testosterone in normal men with testosterone-induced gonadotropin suppression. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2595-602.
32. Hsieh TC, Pastuszak AW, Hwang K, Lipshultz LI. Concomitant intramuscular human chorionic gonadotropin preserves spermatogenesis in men undergoing testosterone replacement therapy. *J Urol* 2013;189:647-50.
33. Liu PY, Swerdloff RS, Christenson PD, Handelsman DJ, Wang C. Hormonal male contraception summit group. Rate, extent, and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception: an integrated analysis. *Lancet* 2006;367:1412-20.
34. 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;43:315-28.
35. Ahmad MK, Mahdi AA, Shukla KK. Effect of *Mucuna pruriens* on semen profile and biochemical parameters in seminal plasma of infertile men. *Fertil Steril* 2008;90:627-35.
36. Tournaye H, Van Steirteghem AC, Devroey P. Pentoxifylline in idiopathic male-factor infertility: a review of its therapeutic efficacy after oral administration. *Hum Reprod* 1994;9:996-1000.
37. Bhat VB, Madyastha KM. Antioxidant and radical scavenging properties of 8-oxo derivatives of xanthine drugs pentoxifylline and lysofylline. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;288:1212-7.
38. Rizk B, Fountain S, Avery S, Palmer C, Blayney M, Macnamee M, et al. Successful use of pentoxifylline in male-factor infertility and previous failure of in vitro fertilization: a prospective randomized study. *J Assist Reprod Gen* 1995;12:710-4.
39. Tang LF, Jiang H, Shang XJ et al. 2008 Seminal plasma levocarnitine significantly correlated with semen quality. *Zhonghua Nan Ke Xue* 14, 704-708.
40. Lenzi A, Lombardo F, Sgro' P et al. 2003 Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind crossover trial. *Fertility and Sterility* 79, 292-300.
41. Dokmeci D 2005 Oxidative stress, male infertility and the role of carnitines. *Folia Medica (Plovdiv)* 47, 26-30.
42. Cavallini G, Ferraretti A. P., Gianaroli L, Biagiotti G, & Vitali G. (2004). Cinnocinam and L-Carnitine/Acetyl-L-Carnitine Treatment for Idiopathic and Varicocele-Associated Oligoasthenospermia. *Journal of andrology*, 25(5), 761-770.
43. Zhang, H., & Zheng, R. L. (1996). Possible role of nitric oxide on fertile and asthenozoospermic infertile human sperm functions. *Free radical research*, 25(4), 347-354.
44. Srivastava, S., & Agarwal, A. (2010). Effect of anion channel blockers on L-arginine action in spermatozoa from asthenospermic men. *Andrologia*, 42(2), 76-82.
45. Suleiman SA, Ali ME, Zaki ZM et al. 1996 Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E. *Journal of Andrology* 17, 530-537.
46. Eskenazi B, Kidd SA, Marks AR et al. 2005 Antioxidant intake is associated with semen quality in healthy men. *Human Reproduction* 20, 1006-1012.
47. Greco E, Iacobelli M, Rienzi L et al. 2005 Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment. *Journal of Andrology* 26, 349-353.
48. Greco E, Romano S, Iacobelli M et al. 2005 ICSI in cases of sperm DNA damage: beneficial effect of oral antioxidant treatment *Human Reproduction* 20, 2590-2594.
49. Keskes-Ammar L, Feki-Chakroun N, Rebai T et al. 2003 Sperm oxidative stress and the effect of an oral vitamin E and selenium supplement on semen quality in infertile men. *Archives of Andrology* 49, 83-94.
50. Song GJ, Norkus EP, Lewis V 2006 Relationship between seminal ascorbic acid and sperm DNA integrity in infertile men. *International Journal of Andrology* 29, 569-575.
51. Iwanier K, Zachara BA 1995 Selenium supplementation enhances the element concentration in blood and seminal fluid but does not change the spermatozoal quality characteristics in subfertile men. *Journal of Andrology* 16, 441-447.
52. Safarinejad MR, Safarinejad S 2009 Efficacy of selenium and/or Nacetylcysteine for improving semen parameters in infertile men: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *Journal of Urology* 181, 741-751.
53. Roseff SJ 2002 Improvement in sperm quality and function with French maritime pine tree bark extract. *The Journal of Reproductive Medicine* 47, 821-824.
54. Lenzi A, Lombardo F, Gandini L et al. 1992 Glutathione therapy for male infertility. *Archives of Andrology* 29, 65-68.
55. Ebisch, I. M. W., Thomas, C. M. G., Peters, W. H. M., Braat, D. D. M., & Steegers-Theunissen, R. P. M. (2007). The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. *Human reproduction update*, 13(2), 163-174.
56. Omu AE, Al-Azemi MK, Kehinde EO et al. 2008 Indications of the mechanisms involved in improved sperm parameters by zinc therapy. *Medical Principles and Practice* 17, 108-116.
57. Comhaire, F. H., Christophe, A. B., Zalata, A. A., Dhooge, W. S., Mahmoud, A. M. A., & Depuydt, C. E. (2000). The effects of combined conventional treatment, oral antioxidants and essential fatty acids on sperm biology in subfertile men. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids*, 63(3), 159-165.
58. Apa, D. D., Cayan, S., Polat, A., & Akbay, E. (2002). Mast cells and fibrosis on testicular biopsies in male infertility. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 48(5), 337-344.
59. Hibi, H., Kato, K., Mitsui, K., Taki, T., Yamada, Y., Honda, N., & Yamamoto, M. (2002). Treatment of oligoasthenozoospermia with tranilast, a mast cell blocker, after long-term administration. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 48(6), 451-459.
60. Balercia G, Mosca F, Mantero F et al. 2004 Coenzyme Q(10) supplementation in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: an open, uncontrolled pilot study. *Fertility and Sterility* 81, 93-98.
61. Safarinejad, M. R., Safarinejad, S., Shafiei, N., & Safarinejad, S. (2012). Effects of the reduced form of coenzyme Q 10 (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *The Journal of urology*, 188(2), 526-531.
62. Gupta NP, Kumar R 2002 Lycopen therapy in idiopathic male infertility - a preliminary report. *International Urology and Nephrology* 34, 369-372.
63. Nikolova, V., & Stanislavov, R. (2000). *Tribulus terrestris* and human reproduction clinical laboratory data. *Comptes Rendus de l'Academie Bulgare des Sciences*, 53(12), 113.