

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ HỖ TRỢ CHẤT LƯỢNG TINH TRÙNG BẰNG FITOGRA-F TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Ngọc Minh⁽¹⁾, Nguyễn Văn Lai⁽²⁾

(1) Đại học Y Hà Nội, (2) Bệnh viện Đa khoa Vinh Yên

Tóm tắt

Mục tiêu: 1. Nghiên cứu sự thay đổi một số chỉ số sinh học trước và sau điều trị hỗ trợ chất lượng tinh trùng bằng Fitogra-f. 2. Nhận xét sự thay đổi tinh dịch đồ sau 3 tháng điều trị.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: gồm 34 nam giới đến khám vô sinh có tinh trùng ít và yếu tại phòng khám Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương. Thời gian từ tháng 01/2012 đến tháng 06/2012.

Kết quả nghiên cứu: các chỉ số sinh hóa và EIA (FSH, LH, Prolactin, Testosterone) trước và sau điều trị không thay đổi. 100% các bệnh nhân đạt được thể tích > 2ml sau điều trị, 82,33% bệnh nhân có tăng số lượng tinh trùng, 76,48% tỷ lệ tăng số tinh trùng di động nhanh (A), 73,53% tăng tỷ lệ tinh trùng sống.

Kết luận: Có thể sử dụng rộng rãi Fitogra - f cho tất cả nam giới bị suy giảm tinh trùng.

Từ khóa: Fitogra-f, suy giảm tinh trùng.

Abstract

Effect of Fitogra-f treatment on spermatogram among asthenooligospermia patients

Objectives: 1. Research some changes of biological indicators before and after treatment of asthenooligospermia by Fitogra-f. 2. Describe spermatogram changes after three month treatment.

Metarials and Methods: 34 subfertility male having asthenooligospermia in infertility clinic at the NHOG. Duration from 01/2012 to 06/2012.

Results: Biochemical indicators and EIA (FSH, LH, prolactin, testosterone) before and after treatment did not change. 100% of patients achieved a volume > 2 ml after treatment, 82.33% of patients had increased sperm counts, 76.48% rate increase rapidly mobile sperm (A), up 73.53% of live sperm.

Conclusions: Fitogra - f can be widely used for all men with asthenooligospermia.

Keywords: Fitogra-f, asthenooligospermia.

1. Đặt vấn đề

Vô sinh nam chiếm 40 % trong các nguyên nhân vô sinh nói chung trong đó suy giảm tinh trùng là một trong những nguyên nhân thường gặp nhất [2],[4], [5]. Qua theo dõi những người đến hiến tinh trùng ở trung tâm nghiên cứu, bảo quản trứng và tinh trùng người – CECAS của Pháp, Jacques Auger thấy số lượng tinh trùng của họ bị suy giảm 21% trong vòng 20 năm [14].

Tại Việt Nam và thế giới, hiện nay có nhiều phương pháp điều trị thiếu hụt tinh trùng như thay đổi chế độ sinh hoạt, môi trường sống, nội khoa, ngoại khoa,[5],[6],[7], [15],[16]... Fitogra-f là một thuốc y học cổ truyền và đã được sử dụng từ 2008 tại thị trường Việt Nam nhưng chưa có nghiên cứu nào được báo cáo trên những bệnh nhân vô sinh do suy giảm tinh trùng. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu "Đánh giá hiệu quả điều trị hỗ trợ suy giảm tinh trùng bằng Fitogra-f tại Bệnh Viện Phụ Sản Trung Ương". Nhằm mục tiêu:

1. Nghiên cứu sự thay đổi một số chỉ số sinh học

trước và sau điều trị suy giảm tinh trùng bằng Fitogra-f.

2. Nhận xét sự cải thiện tinh dịch đồ sau 3 tháng điều trị.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả những nam giới đến khám vô sinh bị suy giảm tinh trùng tại phòng khám Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương. Thời gian từ tháng 01/2012 đến tháng 06/2012.

*** Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu:**

- Dưới 50 tuổi, đã có gia đình, không có các bệnh lý nội khoa: cao huyết áp, đái tháo đường...

- Được khám toàn thân và bộ phận sinh dục, xét nghiệm và xác định là suy giảm về số lượng và chất lượng tinh trùng theo tiêu chuẩn của WHO 1999 [16].

- Các chỉ số sinh hóa và EIA (FSH, LH, Prolactin, Testosterone) trong giới hạn bình thường [2],[5],[11].

2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu.

Sử dụng công thức tính cỡ mẫu:

Trong đó :

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{p \times (1-p)}{(p\varepsilon)^2}$$

n = cỡ mẫu nghiên cứu.

p = 0,8 (tỷ lệ số người có số lượng tinh trùng tăng sau khi điều trị thuốc “Sinh tinh thang” của Phan Hoài Trung là 80,18%)[8].

α : mức ý nghĩa thông kê α = 0,05.

Z : là hệ số tin cậy 95%, với α = 0,05 thì $Z_{(1-\alpha/2)}$ = 1,96 với độ tin cậy 95%.

Giá trị tương đối ε = 0,17

Thay các giá trị vào công thức trên ta được n = 34

2.3. Các bước tiến hành.

Các bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn trong đối tượng nghiên cứu, tự nguyện tham gia khi được nhận vào nghiên cứu, sẽ được tiến hành qua các bước sau:

+ Thăm khám toàn thân và bộ phận sinh dục và làm các xét nghiệm kiểm tra chức năng gan, thận, tinh dịch đồ.

* Dùng thuốc theo phác đồ điều trị:

Fitogra-f: Viên nang Fitogra-f do công ty TNHH dược phẩm Fito pharma sản xuất do xuất xứ từ bài thuốc Hải Lộc Tân (gồm các vị Hải mã, Lộc nhung, Hồng sâm và Nhục quế). Theo quan niệm của y học dân tộc, sự phối hợp của 4 vị thuốc trên làm tăng tác dụng bồi bổ thận dương, trị chứng suy dục sinh nhược [8], [9]

Phát cho bệnh nhân 504 viên Fitogra: ngày uống 6 viên, chia 3 lần, sáng, trưa, tối (uống liên tục trong 84 ngày = 12 tuần)

- Sau khi uống hết thuốc bệnh nhân được khám lâm sàng và làm các xét nghiệm sinh hóa, tinh dịch đồ, thu thập số liệu nghiên cứu.

2.4. Xử lý số liệu:

Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0

3. Kết quả và bàn luận

3.1. Biến đổi sinh học sau điều trị thuốc fitogra - f

3.1.2. Biến đổi về cân nặng, tuần hoàn sau điều trị.

Bảng 3.1. Cân nặng, tần số mạch và huyết áp động mạch của các bệnh nhân trước và sau điều trị.

Chỉ số nghiên cứu	N(0) $\bar{X} \pm SD$	N(90) $\bar{X} \pm SD$	P
Cân nặng (kg)	60,07 ± 4,96	61,10 ± 4,76	p > 0,05
Tần số mạch (nhịp/ phút)	73,07 ± 2,50	73,57 ± 1,96	
Huyết áp tối đa (mmHg)	121,83 ± 5,94	123,83 ± 5,97	
Huyết áp tối thiểu (mmHg)	72,67 ± 4,49	74,83 ± 4,99	

N(0): Trước điều trị, N(90): sau 90 ngày điều trị.

* Thay đổi về cân nặng.

Qua bảng 3.1 cho thấy sự thay đổi về cân nặng trước điều trị (60,07kg) với cân nặng sau điều trị

(61,10kg) không có sự thay đổi nhiều với p > 0,05.

* Thay đổi về tần số mạch.

Tần số mạch của các bệnh nhân sau 3 tháng điều trị bằng thuốc fitogra- f không thay đổi, trước điều trị tần số mạch là 70,07 lần/phút, sau điều trị là 72,57 lần/phút với p > 0,05.

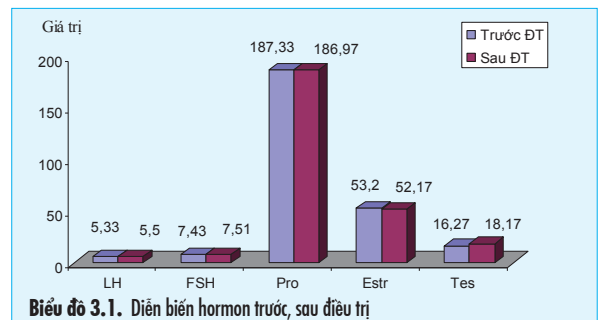
* Thay đổi về huyết áp tâm thu.

Huyết áp tâm thu của các bệnh nhân sau 3 tháng dùng thuốc không có sự thay đổi so với trước điều trị, huyết áp tâm thu trước điều trị là (121,83 ± 5,94mmHg), sau điều trị là (123,83 ± 5,97mmHg) với p > 0,05.

* Thay đổi về huyết áp tâm trương.

Huyết áp tâm trương trước điều trị là (72,67 ± 4,49mmHg), sau điều trị là (74,83 ± 4,99mmHg). Chúng tôi nhận thấy không có sự thay đổi đáng kể với p > 0,05, và phù hợp với kết quả nghiên cứu của Trần Quán Anh và cộng sự tại trung tâm Nam học Bệnh viện Việt Đức năm 2006 [1] .

3.1.2. Biến đổi nồng độ các hormon của cơ thể sau điều trị.



Sự sinh tinh và trưởng thành của tinh trùng chịu ảnh hưởng trước tiên của hormon sinh dục. Trong nghiên cứu của chúng tôi, những bệnh nhân có hàm lượng hormon sinh dục ngoài giới hạn sinh lý bình thường đều không được đưa vào mẫu nghiên cứu.

Qua biểu đồ 3.1 cho thấy nồng độ các hormon LH, FSH, prolactin, và estradiol trong máu bệnh nhân không biến đổi có ý nghĩa thống kê sau điều trị bằng thuốc fitogra- f với p > 0,05. Điều đó chứng tỏ thuốc fitogra- f không ảnh hưởng nhiều đến sự chuyển hóa của các hormon sinh dục nói trên.

3.1.3. Biến đổi chỉ số sinh hóa máu

* Thay đổi về chỉ số huyết học: Kết quả nghiên cứu qua bảng 3.2, cho thấy số lượng hồng cầu, số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu, số lượng hemoglobin trước và sau điều trị 3 tháng không có sự thay đổi đáng kể, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05. Trong nghiên cứu của Trần Quán Anh [1] khi dùng thuốc fitogra-f để điều trị cho những bệnh nhân mãn dục nam ,thì số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, hemoglobin trước và sau điều cũng thay đổi không đáng kể.

Bảng 3.2. Các chỉ số sinh hóa máu trước và sau điều trị.

Chỉ số nghiên cứu	N(0) $\bar{X} \pm SD$	N(90) $\bar{X} \pm SD$	P
Ure (mmol/l)	5,22 ± 0,28	5,16 ± 0,25	p > 0,05
Creatinin (mmol/l)	71,13 ± 2,82	70,69 ± 3,01	
Acid uric (mmol/l)	304,80 ± 7,82	305,47 ± 7,83	
Đường máu (mmol/l)	4,28 ± 0,30	4,19 ± 0,27	
SGOT (AST) (U/l)	23,97 ± 2,56	24,53 ± 2,28	
SGPT (ALT) (U/l)	17,30 ± 1,39	17,87 ± 1,79	
Số lượng hồng cầu ($\times 10^{12}/l$)	4,09 ± 0,97	4,11 ± 0,82	
Số lượng bạch cầu ($\times 10^6/l$)	6,95 ± 0,36	7,01 ± 0,82	
Số lượng tiểu cầu ($\times 10^6/l$)	250,20 ± 15,87	251,17 ± 14,49	
Hemoglobin (g/l)	119,40 ± 4,14	120,20 ± 4,49	

* Thay đổi về chức năng gan.

Kết quả nghiên cứu cho thấy chức năng gan được thể hiện qua chỉ số của hai men gan SGOT (AST) và SGPT (ALT) sau 3 tháng dùng thuốc fitogra- f , các chỉ số men gan thay đổi không đáng kể, sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

* Thay đổi về chức năng thận.

Sự thay đổi về chức năng thận thông qua các chỉ số Ure, Creatinin và acid uric trước và sau điều trị. Kết quả sau các đợt điều trị các chỉ đều nằm trong giới hạn bình thường. Vậy sự khác biệt trước và sau điều trị là không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

3.2.Sự cải thiện của tinh dịch đồ trước và sau điều trị

Bảng 3.3. Thể tích, số lượng và chất lượng tinh trùng trước và sau điều trị.

Chỉ số nghiên cứu	N(0) $\bar{X} \pm SD$	Sau điều trị N(90) $\bar{X} \pm SD$	Mức biến đổi $\bar{X} \pm SD$	P
Thể tích tinh dịch (ml)	2,71 ± 0,72	3,30 ± 0,51	-	p > 0,05
Số lượng tinh trùng ($\times 10^6/ml$)	33,0 ± 16,17	66,47 ± 19,63	30,06 ± 11,7	
Tỷ lệ tinh trùng di động nhanh A (%)	10,83 ± 8,46	29,47 ± 9,95	18,5 ± 4,90	p < 0,001
Tỷ lệ tinh trùng di động chậm B (%)	22,53 ± 6,78	39,70 ± 6,81	17,12 ± 6,24	
Tỷ lệ tinh trùng sống (%)	49,67 ± 8,60	70,20 ± 8,64	20,06 ± 6,76	

* Tác dụng làm biến đổi số lượng và chất lượng tinh trùng.

Sau 90 ngày điều trị bằng thuốc Fitogra-f , 100% các bệnh nhân đạt được thể tích > 2ml sau điều trị (thể tích tinh dịch của các bệnh nhân tăng từ 2,71 ml/l lên 3,30 ml/l với p < 0,05).

Kết quả nghiên cứu cho thấy, sau 90 ngày điều trị bằng fitogra- f số lượng tinh trùng trung bình của các bệnh nhân đã tăng từ 33,0 triệu/ml lên 66,47 triệu/ml. Tỷ lệ tinh trùng di động nhanh(A) trung bình tăng từ 10,83% lên 29,47%. Tương tự, tinh trùng di động chậm (B) tăng từ 22,53% lên 39,70%. Tỷ lệ tinh trùng sống tăng từ 49,67% lên 70,20%. Sự cải thiện về số lượng và chất lượng tinh trùng có ý nghĩa thống kê với p < 0,001.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của Phan Hoài Trung sử dụng “ Sinh tinh thang” điều trị suy giảm tinh trùng.

Demoulin A.[12] điều trị 87 trường hợp suy giảm tinh trùng (11- 20 x triệu/ml) bằng hMG đơn thuần hay kết hợp với hCG thấy 44 trường hợp số lượng tinh trùng tăng hơn 30 triệu/ml, còn trong 98 trường hợp suy giảm tinh trùng nặng (< 10 triệu/ml) có 30 người (30,6%) có số lượng tinh trùng tăng tới 20- 30 triệu/ml.

Bảng 3.4. Số lượng tinh trùng ở các bệnh nhân trước và sau điều trị theo loại tinh trùng

Loại tinh trùng (Triệu/ml)	N(0) $\bar{X} \pm SD$	Sau điều trị N(90) $\bar{X} \pm SD$	Mức biến đổi $\bar{X} \pm SD$	P
Ít (n=8)	15,67 ± 2,58	44,50 ± 7,89	29,45 ± 4,25	P < 0,01
Yếu (n=17)	47,71 ± 8,60	80,06 ± 9,61	35,23 ± 7,28	
Ít và yếu (n= 9)	17,0 ± 2,16	52,29 ± 8,13	35,29 ± 5,45	

*. Tác dụng làm tăng số lượng tinh trùng theo từng loại tinh trùng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi qua bảng 3.3 sau 90 ngày thấy có 6 bệnh nhân giảm về số lượng tinh trùng đơn thuần, số lượng tinh trùng của các bệnh nhân này trước điều trị là 15,67 x 10⁶/ml, sau điều trị số lượng tinh trùng của họ đã tăng lên 44,50 x 10⁶/ml. Ở bệnh nhân giảm số lượng kết hợp với giảm cả tỷ lệ tinh trùng di động nhanh có 7 bệnh nhân số lượng tinh trùng của các bệnh nhân này trước điều trị là 17,0 x 10⁶/ml, sau điều trị số lượng tinh trùng của họ đã tăng lên 52,29 x 10⁶/ml. Ở bệnh nhân giảm đơn thuần về tỷ lệ tinh trùng di động nhanh có 17 bệnh nhân số lượng tinh trùng của các bệnh nhân này trước điều trị là 45,71 triệu/ml, sau điều trị số lượng tinh trùng của họ đã tăng lên 80,06 triệu/ml. Sự cải thiện về số lượng tinh trùng theo từng loại tinh trùng có ý nghĩa thống kê với p < 0,001.

Bảng 3.5. Tỷ lệ tinh trùng di động nhanh (A) và tinh trùng sống trước và sau điều trị

Loại tinh trùng (%)	N(0) $\bar{X} \pm SD$	Sau điều trị N(90) $\bar{X} \pm SD$	Mức biến đổi $\bar{X} \pm SD$	P
Di động nhanh				
Ít (n=8)	26,50 ± 1,04	48,5 ± 9,54	21,0 ± 9,25	P < 0,05
Tinh trùng sống				
Ít (n=8)	51,17 ± 7,46	68,33 ± 5,42	16,6 ± 4,46	P < 0,05
Yếu (n=17)	52,35 ± 8,26	72,71 ± 9,41	19,76 ± 7,39	
Ít và yếu (n= 9)	41,86 ± 5,95	65,71 ± 7,45	23,85 ± 5,39	

*. Tác dụng làm tăng tỷ lệ tinh trùng di động nhanh theo từng loại tinh trùng.

Hiện nay có nhiều tác giả cố gắng điều trị làm tăng khả năng di động nhanh của tinh trùng và đã thu được những kết quả khả quan, đây cũng là yếu tố góp phần tăng tỷ lệ thụ thai trong điều trị vô sinh. Theo Shen M. R. Và cs. [15], pentoxifyfillin (thuộc nhóm xanthyl, có tác dụng giãn cơ trơn và làm kích thích thần kinh trung ương) sau 3 tháng điều trị đã làm tăng được tinh trùng

khỏe. Đối với thuốc fitogra- f ngoài khả năng làm tăng số lượng tinh trùng còn làm tỷ lệ tinh trùng di động của các bệnh nhân tăng thêm 21%. Như vậy bên cạnh làm tăng số lượng tinh trùng, thuốc fitogra- f còn có thể cải thiện khả năng di động nhanh của tinh trùng với $p < 0,001$.

** Tác dụng làm tăng tỷ lệ tinh trùng sống theo loại tinh trùng.*

Các nghiên cứu về điều trị hiệu quả của thuốc làm cải thiện chất lượng tinh trùng cũng quan tâm đến tỷ lệ tinh trùng sống. Merino G. Và cs. [13] sử dụng pentoxifylline với liều 1200mg/ngày trong 6 tháng thấy mặc dù có cải thiện về khả năng di động của tinh trùng nhưng khả năng sống của tinh trùng không thay đổi sau khi kết thúc điều trị.

Qua nghiên cứu của chúng tôi khi sử dụng thuốc fitogra – f để điều trị bệnh nhân suy giảm tinh trùng thấy tỷ lệ tinh trùng sống tăng lên theo từng loại tinh trùng sau điều trị là : tinh trùng ít tăng thêm 16,5%, tinh trùng yếu tăng thêm 19,76%, tinh trùng vừa ít vừa yếu tăng thêm 23,85%. Sự cải thiện về tỷ lệ tinh trùng sống theo từng loại tinh trùng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.3. Phân loại kết quả điều trị trên bệnh nhân sau điều trị.

Dựa theo cách phân loại của Học viện Trung Y Nam Kinh [3] và Phan Hoài Trung [9] kết quả điều trị được đánh giá là Tốt, Khá, Trung bình, Kém với các biến số: số lượng tinh trùng, tỷ lệ TT di động nhanh (A), tỷ lệ

Bảng 3.6. Bảng đánh giá kết quả tinh dịch đồ trước và sau điều trị

Kết quả điều trị	Biến đổi số lượng tinh trùng		Biến đổi tỷ lệ TT di động (A)		Biến đổi tỷ lệ TT sống	
	N	%	N	%	N	%
Tốt	15	44.11	8	23.52	10	29.41
Khá	8	23.52	12	35.29	11	32.35
Trung bình	5	14.70	6	17.67	4	11.77
Kém	6	17.67	8	23.52	9	26.47
Tổng	34	100	34	100	34	100

tinh trùng sống thì trong nghiên cứu của chúng tôi sau 90 ngày điều trị bằng fitogra – f cho 34 nam giới suy giảm tinh trùng có kết quả tốt. Kết quả là 82,33% tăng số lượng tinh trùng (trong đó 44,11% đạt loại tốt và 23,52% đạt loại khá); 76,48% tăng tỷ lệ tinh trùng di động nhanh (23,52% đạt loại tốt, 35,29% đạt loại khá); 73,53% tăng tỷ lệ tinh trùng sống (29,41% đạt loại tốt, 32,35% đạt loại khá).

Trong khi chúng tôi đang hoàn thành nghiên cứu này, thì đã có 6 bà vợ trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu có thai tự nhiên hoặc bằng IUI.

4. Kết luận

Sau ba tháng điều trị Fitogra-f không làm thay đổi các chỉ số sinh học của bệnh nhân vô sinh nam do giảm chất lượng tinh trùng. Fitogra-f có tác dụng làm tăng số lượng và chất lượng của tinh trùng ở những bệnh nhân vô sinh do SGTT sau 3 tháng điều trị liên tục:

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Quán Anh và CS (2006), " Nghiên cứu lâm sàng về tinh hiệu quả và độ an toàn của thuốc FITOGRA – f trong điều trị mãn dục nam" tại Bệnh Viện Việt Đức.
2. Bộ Môn Phụ Sản, ĐHYHN (2010) Bài giảng sản phụ khoa, NXBYH, tr 311- 312.
3. Học viện Trung y Nam Kinh (1992), "Trung y học khái luận", Hội Y học cổ truyền dân tộc Tp. Hồ Chí Minh, tr. 69- 86.
4. KeeK C. (1997), "Điều trị vô sinh nam", Hội thảo về nguyên nhân và điều trị vô sinh nam nữ Viện bảo vệ bà mẹ.
5. Nguyễn Khắc Liêu (2003), "Đại cương về vô sinh", Chẩn đoán và điều trị vô sinh, Nhà xuất bản y học, Hà Nội, tr. 7- 14.
6. Nguyễn Ngọc Minh, Cung Thị Thu Thủy, Nguyễn Quốc Hùng (2012) "Nghiên cứu thực trạng vô sinh của các cặp vợ chồng trong độ tuổi sinh đẻ ở huyện Ba Vì" Tạp chí Y dược học quân sự, Vol.37, N5, tháng 6/2012, tr 56-60.
7. Nguyễn Việt Tiến và CS (2009), Nghiên cứu "Tỷ lệ vô sinh trong cộng đồng trên toàn quốc".
8. Hoàng Tuấn (1994), "Học huyết âm dương và phương dược cổ truyền", Nhà xuất bản y học, tr. 190- 193.
9. Phan Hoài Trung (2004), "Nghiên cứu tính an toàn và

tác dụng của bài thuốc " sinh tinh thang" đến số lượng và chất lượng tinh trùng", Luận án tiến sỹ y học – Trường đại học y Hà Nội – 2004.

10. Burger M. Sikka S. C., Bivalacqua T. J. et al. (2000), "The effect of sildenafil on human sperm motion and function from normal and infertile men", Int. J. Impot. Res., 12(4), pp 229- 234.
11. Demoulin A. (2003), "Male infertility", Rev. Med. Liege., 58(7-8), pp. 456- 460.
12. Merino G., Martinez Cherquer J. C., Barahona C. et al. (1997), "Effects of pentoxifyllin on sperm motility in normogonadotrophic asthenozoospermic men", Arch. Androl., pp. 65- 69.
13. Ramloau- Hansen et all (2007), "smoking a rik factor decreased semen quality? A cross- section analysis", Hum Repod
14. Shen M. R., Chiang P. H., Yang R. C. et al. (1991), " Pentoxifylline stimulates human sperm motility both in vitro and after oral therapy", Br. J. Clin. Pharmacol., pp 711- 714.
15. Wesley M White (2009) "Varicocele", pp. 12- 24
16. WHO (1999) Infertility.