

بررسی بیوپسی های بیضه ۱۷۷ مرد نابارور و مقایسه نتایج آن با سایر آزمایشها در تشخیص ناباروری

دکتر رضا مظفری^۱، دکتر فرشته انسانی^۲، دکتر ابوطالب صارمی^۳

^۱ گروه پاتولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران

^۲ گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۳ مرکز پزشکی صارم

چکیده

سابقه و هدف: ناباروری امروزه از شیوع بالای برخوردار است. فرد مذکور در نیمی از موارد بطور نسبی یا کامل مسئول مشکل ناباروری است. از طرف دیگر روش‌های درمانی ناباروری مردان پر هزینه می‌باشند. در این مطالعه درصد یافتن روش‌های پاراکلینیکی دیگری جهت جایگزینی بیوپسی بیضه می‌باشیم تا ضمن داشتن حساسیت لازم بتواند اطلاعات دقیقی در رابطه با وجود یا عدم وجود اسپرم در اختیار متخصص بالینی قرار دهد.

مواد و روشها: تعداد ۱۷۷ پرونده مردان نابارور بررسی شد و نتایج معاینه فیزیکی، سابقه ابتلا به بیماریهای قبلی، نتایج آزمایشها، هورمونی و آسپیراسیونهای بیضه این بیماران با یافته‌های هیستوپاتولوژیک بیوپسی بیضه آنان مقایسه شد. تمام این افراد پس از انجام آزمایش‌های لازم، تحت بیوپسی بیضه قرار گرفتند. از طریق بازبینی لامهای این بیماران، از روش شمارش سلولهای اسپرماتید بعنوان ملاک اصلی تعیین کننده وجود شناسن موفقیت در باروری استفاده شد.

یافته‌ها: ۹۵ نفر از این بیماران (۵۳/۵٪) از کل افراد تحت مطالعه) بدلیل فقدان سلولهای اسپرماتید بالغ و اسپرماتوزوا مطابق با بیوپسی تهییه شده فاقد شناس شناس باروری بودند. آسپیراسیون بیضه دارای حساسیت ۸۶٪، ویزگی ۸۵٪ و ارزش پیشگویی مثبت در حد ۹۳٪ یافتن اسپرم در مقایسه با بیوپسی می‌باشد.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: جهت اثبات توانایی باروری در یک فرد هیچ یک از روش‌های معاینه فیزیکی، بررسی های هورمونی، و یا آسپیراسیون بیضه قابلیت جایگزینی بجای روش بررسی هیستوپاتولوژیک بیوپسی بیضه را ندارد.

وازگان کلیدی: بیوپسی بیضه، شمارش اسپرماتید، ناباروری مردان.

مقدمه

روشن است که شناخت دقیق وضعیت اسپرماتوزن و نمای هیستوپاتولوژیک بیضه مردان نابارور با هدف یافتن حداقل تعدادی سلول اسپرماتید یا اسپرماتوزوا برای استفاده از این سلولهای مطابق روش TESE^۱ و ICSI^۲ جهت بارور نمودن سلول تخمک اهمیت زیادی دارد. در این راستا، برای

^۱ Testicular Sperm Extraction

^۲ Intracytoplasmic Sperm Injection

گرفته شد. همچنین مواردی از قبیل محل آناتومیک نمونه برداری (بیضه راست یا چپ) و نیز سابقه مصرف سیگار توسط بیمار نیز مورد توجه قرار گرفت. آسپیراسیون اپی دیدیم، جهت افتراق موارد آزوآسپرمی انسدادی از آزوآسپرمی غیر انسدادی در مورد تمام این بیماران صورت گرفته و بصورت جوابهای مثبت یا منفی از نظر وجود اسپرماتوزوا ثبت شده است (۲). تمام لامهای مربوط به بیوپسی‌های بیضه مورد بازبینی مجدد قرار گرفت و وضعیت توبولهای سمینیفر (اسپرماتوزن) بشرح زیر به هشت حالت تقسیم شد: (۳،۴)

- Infantile type testis (Inf)
- Tubular hyalinization (Hyalin)
- Sertoli cell only (SCO)
- Maturation arrest at spermatogony (ASG)
- Maturation arrest at primary spermatocyte (AS1)
- Maturation arrest at spermatid (AST)
- Hypospermatogenesis (Hypo)
- Spermatogenesis with sloughing and disorganization(SSD)

در این حال سلولهای اسپرماتید در نمای پاتولوژی مورد ششم (AST) دیده می‌شوند و سلولهای اسپرماتوزوا و نیز سلولهای اسپرماتید در موارد هفت (Hypo) و هشت (SSD) وجود دارند. سایر نماهای پاتولوژی (موارد اول تا پنجم) فاقد این دو نوع سلول می‌باشند. تفاوت نمای پاتولوژی Hypo با SSD در این است که در تصویر میکروسکوپی لامهایی که نمای Hypo دارند، اسپرماتوزن کامل است ولی سلولهای اسپرماتوزوا در کمتر از ۵۰٪ توبولهای سمینیفر دیده می‌شوند ولی در نمای پاتولوژی SSD، سلولهای اسپرماتوزوا و طبعاً اسپرماتوزن کامل در بیش از ۵۰٪ توبولها دیده می‌شوند (هرچند نسبت به بیضه طبیعی دارای ریزش سلولها بشکل نامنظم بدرون لومن توبول می‌باشند).

از نظر ضخامت غشای پایه توبولهای سمینیفر، افراد بدو گروه افراد با ضخامت عادی یا کمی افزایش یافته غشای پایه و نیز افراد با غشای پایه با ضخامت افزایش یافته در حد متوسط تا شدید تقسیم شدند. شمارش سلولهای اسپرماتید دارای هسته تیره رنگ، بیضی شکل با کروماتین متراکم به ازای هرمقطع توبولی انجام گرفت (در ۲۰ توبول در هر لام بیوپسی این شمارش انجام شد و میانگین آن تحت عنوان آسپرماتوگرام (semen analysis) ثبت شد) (۱-۳). در ابتدای بررسی، آسپرماتوگرام (semen analysis) جهت این بیماران انجام گرفت که دامنه طبیعی تعداد اسپرم ۲۰ تا ۵۰ میلیون به ازای هر سی سی مایع منی می‌باشد. در اینحال افراد آزوآسپرمیک

نابارور می‌باشد. بررسی بیوپسی‌های بیضه این افراد از طریق بازبینی مجدد لامهای بیوپسی این افراد و شمارش اسپرماتیدها در مورد هر یک از لامهای تهیه شده از نمونه بیوپسی و مقایسه این نتایج با نتایج آزمایش‌های هورمونی، آسپیراسیون بیضه، معاینه فیزیکی و سوابق بیماریهای این گروه افراد انجام گرفت. اصولاً در صورت اعلام وجود اسپرماتوزوا یا حداقل اسپرماتید در بیوپسی‌های تهیه شده از بیضه افراد ICSI و TESE قابلیت باروری را خواهند داشت. چرا که هم سلولهای اسپرماتوزوا و هم در روشهای جدید سلولهای اسپرماتید بالغ (spermatid B) قابل استفاده جهت تزریق (injection) به سلول تخمک و بارور نمودن این سلول می‌باشند (۱). همچنین اهداف دیگری از قبیل فراوانی نماهای هیستوپاتولوژیک مختلف در لامهای این بیماران و نیز تغییرات ضخامت غشای پایه توبولهای سمینیفر این بیوپسی‌ها بررسی شد.

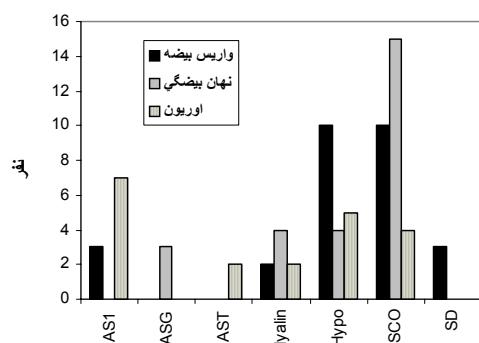
مواد و روشهای

مطالعه از نوع case-series و به روش نمونه گیری غیرصادفی می‌باشد. در این بررسی، پرونده‌های ۱۷۷ مرد ۲۰ تا ۵۰ سال نابارور مراجعه کننده به مرکز پزشکی صارم بین سالهای ۱۳۷۴-۷۸ مورد بررسی قرار گرفت. متعاقب آن لامهای مربوط به بیوپسی‌های بیضه این افراد در آزمایشگاه پاتولوژی دانش، مورد بازبینی قرار گرفت و تمام این لامها به روش آنالیزکمی ازنظر Spermatid count/tubule امتیازبندی شدند و با نتایج آزمایش‌های هورمونی، یافته‌های معاینه فیزیکی و سوابق بیماری این افراد مقایسه شد. سپس در مورد تمام این بیماران بعد از انجام آسپیراسیون بیضه، بیوپسی صورت گرفت. از نظر معاینه فیزیکی، افراد با بیضه‌های کوچکتر از ۲×۴ سانتیمتر بعنوان بیضه‌های آتروفیک یا کوچک و بیش از این مقدار بعنوان بیضه‌های با اندازه طبیعی در نظر گرفته شدند. از نظر سابقه ابلاطه بیماریهای قبلی، سوابق بیمار از نظر ابلاطه به سه بیماری واریکوسل، کریپتورکیدیسم و اوریون تحت مطالعه قرار گرفت. هورمونهای LH، FSH، پرولاکتین و تستوسترون در افراد تحت مطالعه به روش الایزا اندازه گیری شد. مقادیر طبیعی برای هریک از این هورمونها FSH=0.2-8IU/L، LH=0.5-10IU/L، پرولاکتین ۲/۴-۱۲ng/L و تستوسترون ۰-۱۵µg/L در نظر

۱۲۸ نفر از افراد تحت مطالعه، در جریان معاینه فیزیکی دارای بیضه‌های آتروفیک بودند (۷۲/۲٪). حال آنکه بقیه آنها دارای بیضه‌هایی با اندازه طبیعی بودند. بیوپسی‌ها از نظر شمارش اسپرماتیدها به دو گروه تقسیم شدند:

گروه A، افراد با شمارش در حد صفر و گروه B، افراد با شمارش اسپرماتید بیش از صفر. ۹۵ نفر از کل افراد تحت مطالعه (۰/۵۴٪) از نظر شمارش اسپرماتید در گروه A نفر (۰/۴۶٪) از این حیث در گروه B قرار داشتند. در بین افراد با بیضه طبیعی (از نظر اندازه) ۵۱٪ در افراد با بیضه‌های آتروفیک ۴۴/۶٪ از نظر شمارش اسپرماتید در گروه B قرار داشتند.

بررسی فراوانی نماهای پاتولوژی در افراد با سابقه واریس بیضه، نهان بیضگی و التهاب اوریونی بیضه به شرح نمودار ۲ است.



نتیجه آسپیراسیون بیضه انجام شده قبل از عمل بیوپسی در ۵۴ نفر از نظر وجود اسپرماتوزوا مثبت (۳۰/۷٪) ولی در ۱۲۳ نفر (۰/۶۹٪) منفی بود. در بین افراد با آسپیراسیون مثبت (۰/۸۵٪) و در بین افراد با آسپیراسیون منفی (۱۴٪) از نظر شمارش اسپرماتید در گروه B قرار داشتند.

همچنین بررسی‌ها نشان داد که از کل مردان نابارور ۱۲۴ نفر (۰/۷۰٪) ناباروری همراه با افزایش سرمی هورمون FSH داشتند. در این میان ۶۳ نفر در گروه SCO، ۱۴ نفر در گروه Hyalin، ۱۹ نفر در گروه AS1، ۲۴ نفر در گروه Hypo و ۴ نفر در گروه SD جای داشتند. حال اگر تعداد مبتلایان هریک از نماهای هیستوپاتولوژیک ۵ گانه فوق را در نظر بگیریم، فراوانی نسبی افزایش مقادیر سرمی هورمون FSH در هر یک از نماهای هیستوپاتولوژیک بیوپسی بیضه مطابق نمودار ۳ خواهد بود.

افرادی هستند که دارای کمتر از ۲۰ میلیون اسperm بازای هر سی سی مایع منی می‌باشند (۴٪). تولید بانک اطلاعاتی و آنالیز اطلاعات توسط نرم افزار Epi-Info انجام گرفت و جهت بررسی ارتباط بین متغیرهای کیفی از تست خی دو استفاده شد.

یافته‌ها

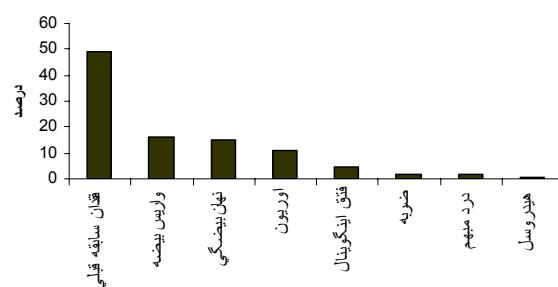
از میان ۱۷۷ نفر بیمار تحت بررسی، ۸۰ نفر (۴۵/۲٪) تا ۳۰ سال، ۷۸ نفر (۴۴/۱٪) تا ۴۰ سال و ۱۹ نفر (۱۰/۷٪) تا ۴۱ سال سن داشتند.

یافته‌های مربوط به مشخصات ریخت شناسی بیماران در جدول ۱ آورده شده است.

جدول ۱- توزیع سنی نماهای هیستوپاتولوژیک در بیماران

| میانگین سنی | تعداد | تقسیم بندی بافتی - ریخت شناسی \pm انحراف معیار | فیروز دور لوله ای و هیالینیزاسیون لوله ای (Hyalin) |
|-----------------|-------|--|--|
| ۳۴/۷ \pm ۱۰/۲ | ۱۵ | | فقط سلول سرتولی (SCO) |
| ۲۹/۲ \pm ۶/۳ | ۶۷ | | توقف بلوغ در اسپرماتوگونی (ASG) |
| ۲۳/۶ \pm ۶/۵ | ۳ | | توقف بلوغ در اسپرماتوسیت اولیه (AS1) |
| ۳۳/۴ \pm ۶/۴ | ۲۵ | | توقف بلوغ در اسپرماتید (AST) |
| ۳۳/۰ \pm ۷/۲ | ۷ | | هیپواسپرماتوژن (Hypo) |
| ۳۵/۱ \pm ۶/۶ | ۴۳ | | ریش سولهای نابالغ (SD) |
| ۳۳/۶ \pm ۸/۰ | ۱۴ | | بیضه‌های بچه گانه (Inf) |
| ۳۰/۵ \pm ۶/۰ | ۳ | | |

۸۰ مورد از بیوپسی‌های انجام شده (۴۵/۲٪) از بیضه سمت راست و ۹۷ مورد (۰/۵۴٪) از بیضه سمت چپ تهیه شد. در ۸۷ بیمار (۰/۴۸٪) هیچ اتیولوژی خاصی در سابقه قبلی بیمار در ارتباط با ناباروری بدست نیامد (نمودار ۱).

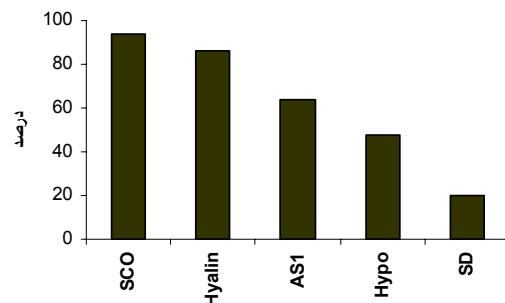


نمودار ۱- فراوانی سابقه بیماریهای زمینه ای در ۱۷۷ بیمار

بحث

نتایج حاصل از این تحقیق، نشان می دهد که فراوانترین نمای هیستوپاتولوژیک موجود در بیوپسی های بیضه افراد نابارور، نمای (Sertoli Cell Only) SCO است که در ۶۷ نفر (٪۳۸) از کل افراد تحت مطالعه دیده شد. این موضوع با نتایج منابع خارجی نیز مطابقت دارد (۳،۵). همچنین مشخص شد که ۱۵ نفر از مبتلایان به نمای پاتولوژی SCO (٪۲۲) کل مبتلایان به نمای SCO، سابقه ابلاستی به ایجاد نمای میکروسکپی فراوانترین اتیولوژی که منجر به ایجاد نمای SCO می شود در این مطالعه کریپتوکیدیسم می باشد (از میان بیمارانی که سابقه بیماری مشخصی را در تاریخچه خود ذکر می کنند). بهمین ترتیب، در جریان این مطالعه مشخص شد که فراوانترین نمای میکروسکوپی بیوپسی بیضه در افرادی که سابقه ابلاستی به کریپتوکیدیسم را داشتند SCO می باشد (٪۵۷) از کل افراد با سابقه کریپتوکیدیسم). فراوانترین نمای میکروسکپی بیوپسی بیضه در افراد با سابقه ابلاستی به واریکوسل نیز SCO است (٪۳۴) از کل افراد با نمای SCO و فراوانترین نمای میکروسکپی در افراد با سابقه ابلاستی به اوریون نیز Arrest at primary spermatocyte (AS1) است. اصولاً بیمارانی که در نمای میکروسکوپی، وضعیت Sloughing of immature cells Hypospermatogenesis را نشان می دهند دارای متوسط سنی بالاتری بودند (جدول شماره ۱). پس افرادی که جوانتر و در سنین پائین تر قرار دارند (۲۰ تا ۳۰ سالگی) اکثرًا بدلیل انواع بیماریهایی که منجر به ناباروری می شود بطور کامل قادر اسپرماتوژن هستند، ولی افراد مسن تر تحت مطالعه بطور نسبی درجهاتی از فعالیت اسپرماتوژن را نشان می دهند.

لازم به ذکر است که در مطالعه بیوپسی های حاصل از دو بیضه یک فرد و یا از نواحی مختلف یک بیضه ممکن است نماهای هیستوپاتولوژیک متفاوتی دیده شود (mixed pattern) (۵۱ نفر، ٪۲۸/۸ افراد تحت مطالعه) ولی بهر حال در هر مورد، نواحی که دارای اسپرماتید یا اسپرماتوژن بودند بعنوان شاخص نمای هیستوپاتولوژیک آن فرد در نظر گرفته شده است (۱،۶). همچنین در جامعه آماری مورد مطالعه تقریباً نیمی از بیماران دارای اتیولوژی مشخصی در ناباروری هستند و نیم دیگر قادر هر نوع علت شناخته شده ای می باشند چرا که در ۸۷ نفر هیچ علت خاصی برای ناباروری مردان دیده نشد ولی در ۷۴ نفر از بیماران یکی از سه اتیولوژی واریکوسل، کریپتوکیدیسم و اورکیت اوریونی در سابقه بیماریهایشان مطرح بود. ۱۶ نفر نیز

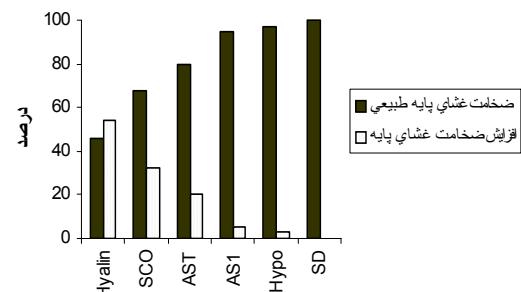


نمودار ۳- فراوانی نسبی افزایش مقادیر سرمی هورمون FSH در هریک از نماهای پاتولوژی

فراوانی نسبی موارد افزایش عیار سرمی FSH در بیماران با سابقه ابلاستی به واریکوسل (٪۶۰)، نهان بیضگی (٪۸۰) و اورکید اوریونی (٪۴۴) بود.

همچنین در بررسی تغییرات مقادیر هورمون FSH در دو گروه افراد با شمارش اسپرماتید صفر (گروه A) و با شمارش اسپرماتید بیش از صفر (گروه B) به ترتیب ۸۴ و ۴۵ درصد دارای مقادیر افزایش یافته FSH بودند.

همچنین مقایسه نتایج شمارش سلولهای اسپرماتید با مقادیر سرمی هورمونهای تستوسترون، پرولاکتین و LH و نیز مقایسه یافته های فیزیکی و سوابق بیماریهای قبلی با مقادیر این هورمونها صورت گرفت که از نظر آماری ارتباط معنی داری بین آنها وجود نداشت. در نمودار ۴ تغییرات ضخامت غشاء پایه توبولهای سمینیفر در هر یک از نماهای پاتولوژی آورده شده است.



نمودار ۴- فراوانی نماهای پاتولوژی در دو گروه افراد با یا بدون افزایش ضخامت غشاء پایه توبولهای سمینیفر

به جای بیوپسی بیضه را ندارد. این یافته مشابه نتایج دیگر مطالعات است (۵،۱۰).

فراوانترین نمای پاتولوژیک که همراه با افزایش عیار سرمی FSH در مردان نابارور می‌باشد، SCO است. بطوريکه از ۶۷ نفری که دارای نمای SCO بودند، ۶۳ نفر (۹۳٪) دارای عیار افزایش یافته FSH سرمی بودند. درصورتی که سوابق فرد از نظر ابتلا به انواع بیماریها در رابطه با ناباروری در نظر گرفته شود مشخص خواهد شد که بیشتر افرادی که سابقه ابتلا به کریپتورکیدیسم را داشتند و نابارور شده‌اند دارای عیار افزایش یافته‌ای از FSH در خون می‌باشند و سایر بیماران با سوابق واریکوسل یا اوریون با احتمال کمتری افزایش FSH سرمی رانشان می‌دهند.

پس افزایش FSH برای هیچیک از اتیولوژیهای ناباروری مردان و نه برای هیچیک از نمای هیستوپاتولوژی اختصاصی نیست (۱۱). بهمین ترتیب افزایش عیار سرمی هورمون FSH بطور کامل نشانگر وضعیت اسپرماتوزنر شخص نمی‌باشد. در واقع ۸۰ نفر از مجموع ۹۵ بیمار با شمارش اسپرماتید مساوی صفر (فادق اسپرماتوزنر کامل)، دارای سطوح افزایش یافته FSH سرم بودند (حساسیت ۸۴٪). پس افزایش عیار خونی هورمون FSH، بطور کامل وضعیت اسپرماتوزنر شخص را نشان نمی‌دهد. در سایر مطالعات نیز نتایج مشابه گزارش شده است (۱۱،۱۲،۵،۶،۷).

سایر یافته‌های این تحقیق نشان می‌دهد که بموازات کاهش اسپرماتوزنر در بیماران، افزایش نسبی تعداد سلولهای لایدیگ و نیز افزایش ضخامت غشاء پایه توبولهای سمتینیفردر این بیماران محتمل تر است.

در پایان می‌توان به این جمع ابتدی دست یافت که معاینه فیزیکی، اندازه گیری هورمونهای FSH، LH، تستوسترون و پرولاکتین و آسپیراسیون بیضه هیچ یک از نظر حساسیت و اختصاصیت، در برآورده وضعیت دقیق اسپرماتوزنر، قابلیت برابری با بیوپسی بیضه را ندارند. باین ترتیب فقط از طریق انجام بیوپسی بیضه است که می‌توان تصویر دقیق و صحیحی از وجود یا عدم وجود سلولهای اسپرماتید و اسپرماتوزوا در فرد را داشت.

تشکر و قدردانی

از پرسنل مرکز پزشکی صارم و پرسنل آزمایشگاه پاتولوژی دانش کمال تشکر و سپاسگزاری را داریم. بدون شک این مطالعه بدون همکاری این عزیزان به پایان نمی‌رسید.

به سایر اتیولوژیها مبتلا بودند. فراوانترین اتیولوژی شناخته شده در افراد با اتیولوژی مشخص جهت ایجاد آزواسپرمی در این مطالعه واریکوسل می‌باشد که در مطالعات دیگر نیز واریکوسل فراوانترین علت آزواسپرمی غیر انسدادی می‌باشد (۷). پس بطور کلی نتیجه می‌گیریم که برای هیچکدام از انواع اتیولوژیهای ناباروری مردان، نمای اختصاصی هیستوپاتولوژیک وجود ندارد و بر عکس برای هیچکدام از نمای های هیستوپاتولوژیک بیضه نیز علت واحد و مشخصی مطرح نیست بلکه علل مختلفی مطرح می‌شود.

از بررسی نتایج هیستوپاتولوژیک لامهای بیمارانی که دچار آتروفی بیضه بوده‌اند به این نتیجه می‌رسیم که تمام افرادی که دارای بیضه آتروفیک بوده‌اند بطور کامل فاقد توانائی اسپرماتوزنر نیستند چرا که از میان ۱۲۸ نفری که در معاینه فیزیکی دارای بیضه‌های آتروفیک بودند، بعد از بررسی هیستوپاتولوژیک مشخص شد که ۵۷ نفر از آنان (۴۴٪) دارای Spermatid count/tubule بیش از صفر هستند و با انجام روشهای جراحی TESE و ICSI قابلیت باروری خواهند داشت. پس اگر فقط بر مبنای یافته‌های معاینه فیزیکی بخواهیم بعنوان مثال افرادی را که دارای بیضه هایی با اندازه طبیعی می‌باشند چهت انجام بیوپسی بیضه انتخاب کنیم، طبعاً افرادی را که دارای بیضه های آتروفیه باشند ولی واجد تعدادی سلول اسپرماتید درون بافت بیضه می‌باشند را به غلط بعنوان افرادی که فاقد توانایی باروری می‌باشند، از دست خواهیم داد.

پس صرف معاینه فیزیکی به تنها یکی فاقد ارزش کافی در برآورد وضعیت واقعی اسپرماتوزنر فرد نابارور می‌باشد. حساسیت معاینه فیزیکی بیضه در امر ناباروری ۸۲/۵٪ است. در مقالات خارجی نیز بر این امر تأکید شده است که در مردان با آزواسپرمی غیر انسدادی، تولید اسپرم در کانوئهای کوچکی در بیضه وجود دارد که نسبت به استخراج اسپرماتوزوا و یا اسپرماتیدها در این افراد از طریق بیوپسی باید اقدام نمود (۹،۸،۵).

مقایسه نتایج حاصل از آسپیراسیون بیضه مردان نابارور با نتیجه بیوپسی بیضه بعدی این بیماران نشانگر این مطلب است که ۳۵ نفر از افرادی که آسپیراسیون بیضه آنان منفی بود، دارای شمارش اسپرماتید بیش از صفر در بررسی هیستوپاتولوژیک بیوپسی بیضه بودند. عبارتی حساسیت آسپیراسیون بیضه در قیاس با بیوپسی بیضه ۸۶٪ و ویژگی آن ۸۵٪ است و مطابق نتیجه این تحقیق قابلیت جایگزین شدن

REFERENCES

1. Silber SJ, Nagy Z, Devroey P, Tournaye H, Van Steirteghem AC. Distribution of spermatogenesis in the testicles of azoospermic men, the presence or absence of spermatids in the testes of men with germinal failure. *Hum Reprod* 1998; 12(11): 2422-8.
2. Nistal M, Riestra ML, Paniagua R. Testicular biopsy in patients with obstruction azoospermia. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(12): 1546-54.
3. Silverberg S, Delellis R, Frable W, editors. *Principles and practice of surgical pathology and cytopathology*. 3rd edition. New York, Churchill Livingstone, 1997.
4. Henry JB, editor. *Clinical diagnosis by laboratory and management by laboratory methods*. 20th edition, Philadelphia, WB Saunders, 2001.
5. Kim ED, Gilbauch JH, Patel VR, Turek PJ. Testis biopsies frequently demonstrate sperm in men with azoospermia and significantly elevated FSH levels. *J Urol* 1997; 157(1): 144-6.
6. Male infertility/ Sperm Retrieval Techniques. Available at:
[http://www.cornellurology .com/uro/cornell/infertility/srt/azoospermia.html](http://www.cornellurology.com/uro/cornell/infertility/srt/azoospermia.html).
7. Bettella A, Merico M, Spolaore D, Foresta C. Needle aspiration testicular cytology as diagnostic parameter in the assessment with varicocele. *Arch Ital Urol Androl* 2001; 73(1): 3-13.
8. What's new in male infertility treatment at cornell testis biopsy? Available at : <http://www.maleinfertility.org/new-biopsy.html>
9. TESE-ICSI; The end of male infertility? Available at: <http://www.obgyn.net/english/pubs/ARTICLES/MALPANI.html>
10. Rammou Kinia R, Anagnostopoulou I, Tassiopoulos F. Fine needle aspiration of the testis, correlation between cytology and histology. *Acta Cytologica* 1999; 43(6): 991-8.
11. Baron E, Weiss DB, Gottschalk SS, Zukerman Z. FSH in azoospermia in prediction of spermatogenic patterns. *Harefuah*; 1995; 135(5-6): 169-75.
12. Schreiber G, Gornig M, Zollmann C, editors. *Current aspects of hormone diagnosis in andrology- predictive values for the preservation of spermatogenesis*. Wien Med Wochenschr, 1997.