

비폐쇄성 무정자증의 진단과 치료

Evaluation and Management of Nonobstructive Azoospermia

한림의대 비뇨기과

이 상 곤

I. 서 론

정액검사에 이상을 보이는 환자의 25%는 특발성 (idiopathic)이기 때문에 효과적인 원인적 치료방법이 없는 실정이다 (Pavlovich and Schlegel, 1999). 최근 남성불임의 치료에서 보조생식 술기의 발달로 폐쇄성 무정자증의 치료에 획기적인 치료성공률을 높였고 고환정자 흡인술 (testicular sperm extraction: TESE)과 ICSI를 통해 비폐쇄성 무정자증에서도 정세관에 국소적으로 성숙된 정자만 있다면 인공수정을 할 수 있게 되어 과거에 양자임양이나 타인 정자공여에 의지하던 남성 불임의 해결방법을 획기적으로 대체할 수 있게 되었다 (Schlegel and Girardi, 1997). 그러나 정자생성과정에 대한 연구가 진척되면서 정자생성을 조절하는 유전자가 속속 발견되고 특발성 oligozoospermia의 10~20%가 이러한 유전자의 이상과 관련이 있다는 것이 밝혀지고 있다. 이러한 유전자 이상은 후대에도 전달될 가능성이 있고 장기적으로 어떠한 합병증이 있을 것인지에 대한 우려는 앞으로 해결될 과제로 남아 있다. 따라서 특발성 또는 비폐쇄성 무정자증의 진단과 치료방향에 대해 논하고자 한다. 현재 밝혀진 비폐쇄성 무정자증의 원인은 표에 요약되어 있다 (Table 1).

II. 무정자증의 진단

1. 문 진

정상적인 생식능력에 영향을 미칠 수 있는 남성인자를 찾아내는데 초점을 맞추어야 하기 때문에 세밀하게 문진을 해야 한다. 불임의 기간, 과거의 임신 경력, 피임 여부, 발기부전, 부부성교 회수, 윤활제의 사용 여부를 알아본다. KY jelly 등은 정자의 운동성을 저하시킨다. 유전적 소인을 알기 위해 가족력이 있는지 확인한다. Kallmann's syndrome은 형제나 부모에 anosmia나 월경불순의 경력이 있을 수 있다. 과거력에서 발달과정의 병력도 중요하다. 사춘기가 늦어진다면 내분비 이상을 의심해야 한다. 정류고환, 고환염전의 병력은 고환생성에 영향을 미칠 수 있고, 과거 정류고환이나 서혜부 탈장수술은 정관의 손상 가능성이 있음을 고려해야 한다. 불거리에 의한 고환염은 주로 사춘기 이후에 발생하는데 10%에서 양측을 침범하기 때문에 불임의 원인이 될 수 있다. 방광Y-V성형술, 골반과 후복막강의 수술은 사정 이상을 초래할 수 있다.

술, 담배, 고환독성이 있는 약물복용이나 DDT 같은 살충제에 접촉한 적이 있는지, 사우나욕을

Table 1. Causes of Nonobstructive Azoospermia

Pretesticular failure
Kallmann's syndrome
Prader-Willi syndrome
Isolated FSH deficiency
Prolactine secreting tumor
Testicular disorders
Genetic abnormalities
Klinefelter's syndrome
XYY syndrome
46, XX male syndrome
Azoospermic factor gene deletion
Myotonic dystrophy
Noonan's syndrome
Bilateral anorchia
Varicocele
Chemotherapy: alkylating agents, procarbazine
Cryptorchidism
Sertoli cell only syndrome
Orchitis
Radiation exposure
Alcohol,
Drug: Anabolic steroid, spironolactone, sulfasalazine, cimetidine, nitrofurantoin
Occupational gonadotoxin: Dibromochloropropane (DBCP), cadmium, lead
Idiopathic

자주 하는 습성이 있는지 확인한다. 아직 공해 물질 등 환경적 요인에는 증명을 하기 힘든 경우가 많아 논란이 있지만 해로운 영향을 미친다는 증거는 점차 증대되고 있다.

2. 이학적 검사

유방비대, 체모의 감소나 여성화 분포, 반응양적 외부성기소견은 내분비계의 이상을 의심할 수 있다. 몸이 과도하게 비만하면 testosterone이 estrogen을 변하여 정자생성에 해로운 영향을 줄 수 있다. 수염같이 나이에 따른 이차성징의 적절히 발달했는지, 음경의 크기, 요도구의 위치가 정상인지를 관찰한다. 정계정맥류 (varicocele)는 불임남자의 40~50%를 차지하기 때문에 주의깊게 검사해야 한다. Pampiniform plexus의 확장 여부는 반드시 가립상태에서 valsalva maneuver를 유도하여 검사한다.

음낭내부 장기도 주위깊게 촉진한다. 고환부피의 85%는 정자생성이 차지하지 때문에 크기는

정자생성의 척도가 된다. 정상은 18~20 ml 정도 크기이다. 촉진시 고환경도 (consistency)도 중요하다. 노인과 같이 정자생성이 떨어지는 경우 경도가 약해지는 것을 관찰할 수 있다. 고환의 병리조직이 성숙중단인 경우는 무정자증이라 하더라도 정상적 크기를 유지할 수 있다. 부고환에서는 단단한 부위 (induration)가 촉지되는지 정관이 정상적으로 촉지되는지 검사한다. 직장수지검사를 통해 전립선과 정낭의 이상 여부를 확인한다. 정낭은 정상에서는 촉지되지 않으나 사정구의 폐쇄나 정낭 낭종이 있으면 촉지된다.

3. 정액검사

최초에 검사하게 되는데 24~72시간의 금욕기간이 필요하고, 채취방법과 채취 후 검체취급은 정자의 운동성에 영향을 주기 때문에, 검사까지의 경과시간 등을 세밀하게 이야기 해 주어야 한다. 정규검사는 정자수, 형태, 운동성, 백혈구수를 검사하고 무정자증인 경우는 과당 (fructose)를 측정한다. 정액검사는 결과의 오차를 줄이기 위해 최소 2회 이상을 해야 한다. 정액을 1,500~2,000 g로 10분간 원심분리하여 정액의 침전물을 검사하여 정자가 검출되지 않았을 때 완전한 무정자증으로 진단할 수 있다. 고환에서 약간의 정자가 생성되더라도 사정액에서 정자가 검출되지 않을 수 있다는 것을 고려해야 한다. 이를 배설성 무정자증 (secretory azoospermia)라 한다. 컴퓨터를 이용한 정자분석 (CASA)은 객관적이고 정자의 새로운 지표 (parameter)를 알려주지만 임상에서의 그 역할은 확실치 않아 아직은 연구용 목적으로만 이용되고 있다 (Davis and Katz, 1993). 정액량이 1 ml 이하이면 역행성 사정을 감별하기 위해 사정 후 소변검사를 해야 한다.

4. 내분비 검사

정자생성의 장애는 내분비기능과 밀접한 관계를 갖고 있다. 무정자증 환자에서 내분비기능이 성선기능 저하증, 성선기능 항진증, 정상적 성선기능의 세 가지로 구분된다. 내분비계 이상에 의한 불임원인은 5% 미만에 불과하고 대부분은 고환실조에 의한 이차적으로 내분비 이상인 경우가 많다. FSH가 정자생성의 지표가 되기 때문에 무정자증이면 정로폐쇄성과 비폐쇄성 원인을 감별하기 위해 반드시 측정해야 한다. 고환실조는 testosterone과 inhibin을 생성하지 못하기 때문에 뇌하수체 호르몬의 상승을 유발한다. 고환의 손상이 클수록 FSH의 증가가 크다. Sertoli cell only syndrome이나 성숙중단에서 FSH가 정상인 경우도 있지만 무정자증에 FSH가 정상이라면 일단 정로의 폐쇄를 의심한다. 성선저하증의 소견이 동반되어 있으면 testosterone을 측정하는데 testosterone은 주야간 변동 (diurnal variation)이 있고 정상치의 범위가 크기 때문에 LH와 동시에 측정하도록 한다. LH는 testosterone, FSH 보다 일일 변동이 심하다. 시상하부와 뇌하수체 고환축의 역동적 검사를 하기 위해 GnRH, HCG로 자극검사를 해야 한다. 호르몬 결과에 따른 원인적 감별은 다음과 같이 요약된다 (Table 2).

Table 2. Interpretation of Endocrine test results

↓T, ↑LH and FSH	NI T and LH, ↑FSH	↓T, ↓LH and FSH	↑T and LH, NI FSH
Primary hypogonadism	Isolated spermatogenic failure	Hypogonadotrophic hypogonadism	Partial androgen resistance

Table 3. Indications for TRUS in azoospermic male

Low volume azoospermia, absence of severe testicular atrophy
Low volume severe oligospermia
Palpable abnormality on digital rectal examination
Unexplained retrograde ejaculation

Table 4. 고환조직생검의 적응증

1. 진단목적	2. 치료목적
정로 폐쇄와 고환 실조 감별	ICSI를 위한 정자의 검출
정자 존재 여부에 대한 검사	
고환 암종양 감별	

5. 음낭 또는 경직장 초음파 촬영술

고환에 초음파 음영이 감소된 곳이 있다면 고환의 종양을 의심한다. 가장 많은 것은 정상피종(seminoma)이다. 또한 미세 석회화가 정자생성감소와 관련이 있다. Aizenstein 등 (1998)은 불임 환자의 2.8%에서 미세 석회화가 관찰하였다. 잠복성 정계정맥류는 초음파 촬영술을 통해 진단할 수 있으며, 7~10 MHz probe가 적당하다. 적어도 한 정맥의 직경이 3 mm 이상이거나 Valsalva maneuver를 했을 때 정맥의 직경이 증가가 관찰된다면 진단할 수 있다 (McClure and Hricak, 1986). Color doppler 초음파 촬영기를 이용하면 실시간대로 보다 정확하게 정계정맥류를 진단할 수 있다. Foresta 등 (1998)은 고환내의 혈관이 폐쇄성 무정자증보다 비폐쇄성 무정자증에서 3개 이하로 적게 관찰되는 것을 보고 혈관의 분포에 따라 정자가 검출되는 것을 예측할 수 있다고 하였다.

6. 고환조직 생검

무정자증에서 고환조직 생검은 정로폐쇄와 고환실조를 감별하는 필수적인 진단과정이다. ICSI 시대 전에는 FSH가 2~3배 이상이고 고환의 크기가 작다면 치료의 가능성이 없었기 때문에 고환 생검의 의미가 없었다. 오직 양자나 AID를 원하는 수밖에 없었다. ICSI가 시행된 이후는 FSH에 관계없이 고환조직에서 정자를 찾는 것이 주요 적응증이 되었다.

비폐쇄성 무정자증일 때 고환조직 병리소견은 정자생성감소 (hypospermatogenesis), 성숙중단 (maturation arrest), Germ cell aplasia (Sertoli cell only syndrome), tubular, peritubular sclerosis 등이 나올 수 있다. 정자생성감소는 정자의 발달 단계가 모두 존재하나 그 수가 감소되어 있는 경우이다. 성숙중단은 정자생성과정에서 어느 특정 정세포 단계 이후로 분화가 되지 않는 경우를 말한다. 정모세포 단계 또는 정자세포 단계에서 감수분열이 중단된 경우인데 이전에는 조기 또는 후기 성숙중단 또는 완전, 불완전 성숙중단으로 불리우기도 한다. Germ cell aplasia는 정세관내에 Sertoli 세포만 존재하고 정세포가 존재하지 않는 경우이다. Sertoli cell syndrome (SCO), 성숙중단, 국소적으로 정자생성 부위가 섞여 있을 수 있다. SCO에서 50%, Maturation arrest에서 75%에서 정자가

발견된다 (Vanderzwalmen et al, 1997). 정계정맥류에서는 심한 정자생성감소증과 정자세포기 정자 성숙중단인 경우는 예후가 좋고 SCO와 정조세포기 성숙중단이면 예후가 나쁘다 (Kim et al, 1999). 정계정맥류에서는 고환의 크기가 다른 경우에 양측의 생검을 해야 한다. 대체로 우측보다 좌측의 조직손상이 크다 (Tomoyoshi and Ishida, 1988).

7. DNA Flowcytometry

고환 병리조직검사는 정성적인 판독인데 비해 DNA Flowcytometry 검사는 정량적인 검사로 객관적이고 재현력이 있는 장점이 있다. DNA histogram에서 haploid 1N (정자, 정자세포), diploid 2N (Sertoli cell, Leydig cell, 이차 정모세포, 정조세포), tetraploid 4N (일차 정모세포)의 세 peak를 보이는데 1N인 정자와 정자세포를 구분할 수 없고 성숙중단에서 전기와 후기 감별이 어렵다는 단점이 있다 (이 등, 2000).

8. Cytogenetic study

원인이 확실치 않은 무정자증에서는 염색체 검사를 시행해야 한다. Mau 등 (1997)은 ICSI 하기 전에 150부부를 염색체 분석을 한 결과 남자에서 12%, 여자에서 9%에서 염색체 이상이 발견되어 유전자 상담을 위한 염색체 검사가 중요함을 강조하였다.

1) Karyotype

가장 많은 염색체 이상은 Klinefelter's syndrome로 무정자증의 7~13% 차지한다. 90%가 47XXY이지만 10%는 46XY/47XXY mosaicism이다. 비폐쇄성 무정자증에서 10~15%에서 balanced translocation, ring chromosome, inversion과 같은 염색체 이상이 발견되었다. Buccal smear로 추가 X 염색체가 발견되면 진단할 수 있다.

2) AZF 결손

Y 염색체 long arm (Yq)의 결손은 정자생성의 이상의 원인으로서는 빈도는 10~20%를 차지한다 (Reijo et al, 1996; Kim et al, 1997; Song et al, 2000). 이 부위는 AZF factor로 알려져 있는데 AZFa, AZFb, AZFc 3종류의 유전자가 발견된다. 이외에도 DAZ (deleted in azoospermia)가 있다. ICSI 대상 환자들을 대상으로 조사한 결과 무정자증과 심한 감정자증에서는 Y 염색체 결손이 4.7%를 차지하나 이중에서 특발성인 경우는 그 빈도가 16%로 빈도가 높아진다 (Krause et al, 1999). 정계정맥류의 무정자증이나 심한 정자감소증의 원인은 확실치 않은데 Yq 결손이 있다는 보고가 있다.

III. 무정자증의 치료

치료 목표

불임은 그 자체가 질환이 아니고 전신질환의 한 증상이다. 따라서 치료방향은 일차적으로 자연임신을 유도할 수 있도록 원인적 치료를 시도하고 체외수정이나 보조생식술은 비용적인 측면, 임신성공률 등을 고려하여 적절한 치료방법을 이차적으로 선택하도록 한다. 특발성 무정자증의 효과있는 내과적 치료법은 없다.

과거에는 성선기능 항진증을 동반한 무정자증은 치료가 불가능하였으나 ICSI가 행해진 이후에는 고환조직에서 성숙된 정자를 검출되기만 한다면 임신을 유도할 수 있게 되었다.

1. 호르몬 투여요법

Kallmann's syndrome과 같은 저성선 자극 호르몬성 성선기능 저하증에 의한 원인은 매우 드물지만 적절히 치료가능성이 있는 질환이다 (Finkel et al, 1995). 사람 융모성 성선 자극 호르몬 (HCG) 과 사람 폐경 성선 자극 호르몬 (HMG)이 사용되는데 투여방법은 초기에는 HCG로 시작하고 정자생성이 충분하지 못하면 6개월 뒤에 HMG를 투여하는 방법이였으나 Kliesch 등 (1994)이 HCG 와 HMG를 동시에 병합투여하는 방법이 보다 효과적임을 발견했다. HCG는 초기에 1,500~2,000 IU와 HMG (Pergonal) 75 IU를 주3회 투여하고 testosterone이 적정 수준에 도달할 때까지 용량을 증진시켜 각각 5,000 IU, 150 IU로 증가시킨다. 정상 정자생성이 유도되면 자연임신도 가능하다 (Yong et al, 1997). 만약 사정액에 정자수가 자연임신하기에 충분치 않다면 ICSI를 하여 임신을 시도할 수 있다. 치료예후는 치료전의 고환의 크기에 좌우되고 치료기간은 정자생성이 대개 9개월 이후에 나타나기 때문에 1년 이상해야 한다.

2. 정계정맥류 절제술 (Varicocelectomy)

정계정맥류에 의한 감정자증 환자에서 정계정맥류 절제술 후 약 70%에서 정액의 소견이 호전된다는 것은 잘 알려져 있으나 비폐쇄성 무정자증을 동반한 환자에서 정계정맥류 절제술 후 효과는 확립되어 있지 않았다. 그러나 최근의 보고에 의하면 무정자증을 보이는 정계정맥류 환자에서 절제술 후 대상자의 43~55%에서 사정액에서 정자를 검출할 수 있었다 (Kim et al, 1985; Matthew et al, 1998). Kim 등 (1999)은 정계정맥류를 동반한 무정자증 환자에서 수술 후 43%에서 사정액에서 평균 $1.2 \times 10^6/ml$ 의 정자수를 얻었다. 자연임신한례는 없었지만 일부 ICSI를 통해 임신에 성공하였다. 배출된 정자수가 자연임신하기에는 충분치 않더라도 덜 침습적인 방법으로 ICSI를 시행할 수 있다.

고환조직검사에서 정자생성감소나 정자세포기의 성숙중단의 병리소견을 보인다면 일차로 정계정맥류 절제술을 시행한다. 사정액에서 정자를 배출하는 것이 일차 목표로 환자에게는 반드시 ICSI 시술의 가능성에 대해 설명해야 한다.

3. 난자세포질내 정자주입술 (ICSI)

TESE-ICSI는 비폐쇄성 무정자증 치료의 표준으로 자리잡았다 (Silber et al, 1995, 1996). 일차적으로 경제적이고 덜 침습적인 방법으로 시행한다.

1) 사정액내 정자

정액을 원심분리하여 소수의 정자가 검출되면 ICSI로 수정하여 임신을 유도한다 (Nagy et al, 1995). TESE 보다 덜 침습적이기 때문에 TESE에 앞서 시도해 볼만하다.

2) 고환정자 흡인술 (TESE)

고환절개를 위한 마취는 정색차단 (spermatic cord block)과 국소마취로 한다. 폐쇄성 무정자증의 경우는 소량의 조직으로도 정자의 채취가능성이 높기 때문에 한 부위의 절개로도 충분하지만 고환실조인 경우는 보다 많은 조직이 필요하며 고환절개를 여러 부위에서 해야 정자를 얻을 수 있는 확률이 높아진다. Klinefelter's syndrome에서 임신에 성공하는 경우는 mosaicism이 대부분이다 (Palermo et al, 1998). 합병증으로 출혈, 혈관손상에 따른 고환의 위축 등이 올 수 있다. 반복적으

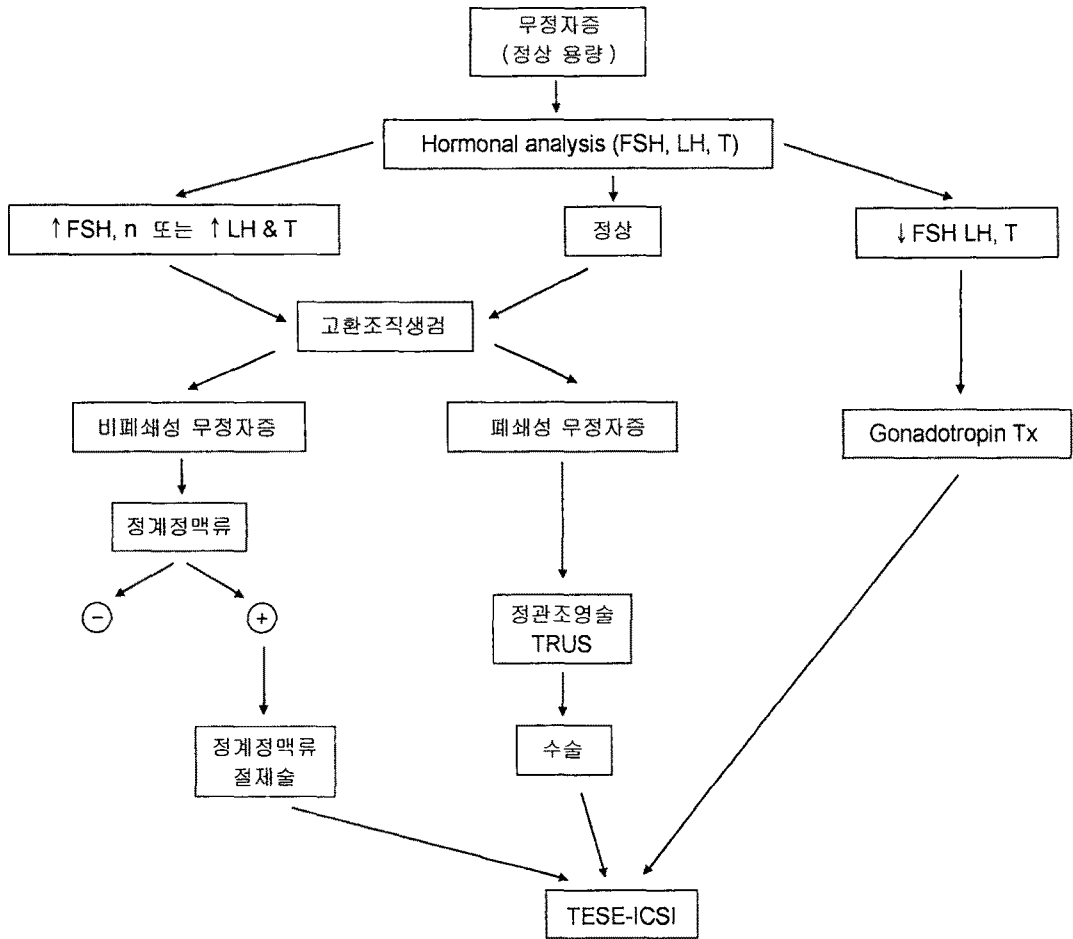


Figure 1. Diagnostic evaluation in azoospermic men.

로 조직검사를 하여도 혈관만 손상되지 않는다면 고환의 기능이나 정자의 질에 영향을 미치지 않는다.

TESE시에서 정자가 검출되지 않는 경우는 환자에게 심리적 절망감이나 경제적 손실 등으로 심한 스트레스를 줄 수 있다. 그리고 부인에 대한 불필요한 난소 자극요법을 피하기 위해서도 정자검출을 예측할 필요가 있지만 쉽지 않다. Tournaye 등 (1997)은 395례의 ICSI를 위한 TESE 결과 정자생성감소에서는 100%, SCO는 49%에서, 성숙중단은 51%에서 정자를 검출하고 병리조직 소견이 가장 중요한 예측인자라고 하였다. 그 외 FSH, 고환 크기, 정액검사 소견 등은 유의한 예후인자가 되지 못하였다. SCO는 국소적 정자생성이 있는 경우는 정자가 발견될 확률이 86% 이고 없을 때는 발견 못할 확률이 80%에 달한다. 그러나 성숙중단의 경우는 정자세포기에 따라 발견할 확률에 큰 차이가 없다.

3) Round spermatid injection (ROSI)

TESE에서도 정자가 검출이 불가능시에는 원형 정자세포 채취로 대체할 수 있다. Tesari (1995)은 처음으로 사람에서 ROSI를 통해 출산을 시켰다. TESE-ICSI에 비해 착상률이 매우 낮다.

IV. 결 론

정자생성 장애가 다양한 유전자 이상과 관련이 있음이 밝혀지고 있다. 이는 자연적인 돌연변이 일 수 있고 선대로부터 유전되어 내려온 것일 수 있다. 그렇다면 인공수정으로 태어난 자손이 또한 유전자 이상의 전달로 인해 불임이 될 수 있다 (Bofinger et al, 1999; Kamischke et al, 1999). 그러나 아직 ICSI에 의해 태어난 아이가 장기추적이 되지 않았기 때문에 이러한 우려는 해소되지 않고 있다. 따라서 ICSI 시행 전에는 유전자 검사를 시행하고 유전자 counselling이 필요하다.

참 고 문 헌

- 이양우, 임진동, 이상곤. 비폐쇄성 무정자증에서 DNA flowcytometry 검사를 이용한 고환조직 검사의 의의. 대한비뇨회지 2000; 41: 328-33.
- Aizenstein RI, DiDomenico D, Wilbur AC, O'Neil HK. Testicular microlithiasis: association with male infertility. J Clin Ultrasound 1998; 26: 195-8.
- Bofinger MK, Needham DF, Saldana LR, Sosnowski JP, Blough RI. 45,X/46,X,r(Y) karyotype transmitted by father to son after intracytoplasmic sperm injection for oligospermia. A case report. J Reprod Med 1999; 44: 645-8.
- Davis RO, Katz DF. Computer aided sperm analysis: Technology at a crossroads. Fertil Steril 1994; 62: 857-61.
- Finkel DM, Phillips JL, Snyder PJ. Stimulation of spermatogenesis by gonadotropins in men with hypogonadotropic hypogonadism. N Engl J Med 1985; 313: 651-5.
- Foresta C, Garolla A, Bettella A, Ferlin A, Rossato M, Candiani F. Doppler ultrasound of the testis in azoospermic subjects as a parameter of testicular function. Hum Reprod 1998; 13: 3090-3.
- Kamischke A, Gromoll J, Simoni M, Behre HM, Nieschlag E. Transmission of a Y chromosomal deletion involving the deleted in azoospermia (DAZ) and chromodomain (CDY1) genes from father to son through intracytoplasmic sperm injection: case report. Hum Reprod 1999; 14: 2320-2.
- Kim ED, Leibman BB, Grinblat DM, Lipshultz LI. Varicocele repair improves semen parameters in azoospermic men with spermatogenic failure. J Urol 1999; 162: 737-40.
- Kim SW, Kim KD, Paick JS. Microdeletions within the azoospermia factor subregions of the Y chromosome in patients with idiopathic azoospermia. Fertil Steril 1999; 72: 349-53.
- 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.
- Krause C, Bussani-Mastellone C, Granchi S, McElreavey K, Scarselli G, Forti G. Screening for microdeletions of Y chromosome genes in patients undergoing intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod

- 1999; 14: 1717-21.
- Matthews GJ, Matthews ED, Goldstein M. Induction of spermatogenesis and achievement of pregnancy after microsurgical varicocelectomy in men with azoospermia and severe oligoasthenospermia. *Fertil Steril* 1998; 70: 71-5.
- Mau UA, Backert IT, Kaiser P, Kiesel L. Chromosomal findings in 150 couples referred for genetic counselling prior to intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1997; 12: 930-7.
- McClure RD, Hricak H. Scrotal ultrasound in the infertile man: detection of subclinical unilateral and bilateral varicoceles. *J Urol* 1986; 135: 711-5.
- Moro E, Marin P, Rossi A, Garolla A, Ferlin A. Y chromosome microdeletions in infertile men with varicocele. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 161: 67-71.
- Nagy ZP, Liu J, Joris H, Verheyen G, Tournaye H, Camus M, Derde MC, Devroey P, Van Steirteghem AC. The result of intracytoplasmic sperm injection is not related to any of the three basic sperm parameters. *Hum Reprod* 1995; 10: 1123-9.
- Palermo GD, Schlegel PN, Sills ES, Veeck LL, Zaninovic N, Menendez S, Rosenwaks Z. Births after intracytoplasmic injection of sperm obtained by testicular extraction from men with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 588-90.
- Pavlovich C, Schlegel PN. Male infertility-Current Treatment, cost and effectiveness. *AUA Update series* vol; XVIII-II Lesson 22, 1999. pp. 170-5.
- Reijo R, Alagappan RK, Patrizio P, Page DC. Severe oligozoospermia resulting from deletions of azoospermia factor gene on Y chromosome. *Lancet* 1996; 347: 1290-3.
- Schlegel PN, Palermo GP, Goldstein M, et al. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic injection for nonobstructive azoospermia. *Urol* 1997; 49: 435-40.
- Silber SJ, Van Steirteghem AC, Devroey P. Sertoli only revisited. *Hum Reprod* 1995; 10: 1457.
- Silber SJ, van Steirteghem A, Nagy Z, Liu J, Tournaye H, Devroey P. Normal pregnancies resulting from testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection for azoospermia due to maturation arrest. *Fertil Steril* 1996; 66: 110-7.
- Song GJ, Lee H, Park Y, Lee HJ, Lee YS, Seo JT, Kang IS. Expression pattern of germ cell-specific genes in the testis of patients with nonobstructive azoospermia: usefulness as a molecular marker to predict the presence of testicular sperm. *Fertil Steril* 2000; 73: 1104-8.
- Tesarik J, Mendoza C, Testart J. Viable embryos from injection of round spermatids into oocytes. *N Engl J Med* 1995; 333: 525.
- Tomoyoshi T, Ishida A. Bilateral testicular biopsies and histological comparison of both testes. *Hinyokika Kyo* 1988; 34: 1939-41.
- Tournaye H, Verheyen G, Nagy P, Ubaldi F, Goossens A, Silber S, Van Steirteghem AC, Devroey P. Are there any predictive factors for successful testicular sperm recovery in azoospermic patients? *Hum Reprod* 1997; 12: 80-6.
- Vanderzwalmen P, Zech H, Birkenfeld A, Yemini M, Bertin G, Lejeune B, Nijs M, Segal L, Stecher A, Vandamme B, van Roosendaal E, Schoysman R. Intracytoplasmic injection of spermatids retrieved

from testicular tissue: influence of testicular pathology, type of selected spermatids and oocyte activation. Hum Reprod 1997; 12: 1203-13.

Yong EL, Lee KO, Ng SC, Ratnam SS. Induction of spermatogenesis in isolated hypogonadotropic hypogonadism with gonadotrophins and early intervention with intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod 1997; 12: 1230-2.
