

بررسی فراوانی واریکوسل در مردان با ناباروری اولیه و ثانویه مراجعه کننده به دو مرکز ناباروری استان مازندران در سال ۱۳۸۰-۱۳۸۴

عباسعلی کریمپور^{*} ، غلامعلی جورسایی^۲ ، نادعلی موسی نژاد^۳ ، محمد رضا آقاجانی میر^۴ ، امیر اسماعیل نژاد مقدم^۵

خلاصه

سابقه و هدف: واریکوسل یکی از مهمترین عوامل خطر مرتبط با ناباروری مردانه شناخته می‌شود. تأثیر پیشرونده واریکوسل بر قدرت باروری مردان مبتلا مورد اختلاف است. یکی از راههای بررسی این موضوع می‌تواند مقایسه فراوانی واریکوسل در مردان با ناباروری اولیه و ثانویه باشد. هدف این مطالعه مقایسه فراوانی واریکوسل در مردان با ناباروری اولیه و ثانویه به منظور ارزیابی پیشرونده بودن تأثیر واریکوسل بر قدرت باروری می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه توصیفی اطلاعات ۲۲۳۵ زوج نابارور با علت مردانه که به دو مرکز درمان ناباروری اصلی استان مازندران مراجعه کرده بودند مورد بررسی قرار گرفت. غیر طبیعی بودن شاخص‌های اسپرمی بر اساس معیار سازمان بهداشت جهانی (WHO) ملاک تعیین ناباروری با علت مردانه بوده است. اطلاعات مرتبط با فعالیت باروری ثبت شد. معاینه واریکوسل توسط اورولوژیست هر مرکز و با روش معاینه فیزیکی انجام پذیرفت و در نهایت نتایج با استفاده از آزمون آماری مورد بررسی قرار گرفتند.

نتایج: فراوانی ناباروری اولیه و ثانویه در بیماران مورد بررسی به ترتیب ۸۲/۱ و ۱۷/۸ درصد بود. میانگین سن مردان در گروه با ناباروری اولیه و ۳۰/۲ سال و در گروه با ناباروری ثانویه ۳۳/۸ سال و در همسرانشان به ترتیب ۲۶ و ۲۹/۱ سال بود که در گروه با ناباروری ثانویه هر دو مورد به طور معنی‌داری سن بیشتری داشت ($p < 0.001$). فراوانی واریکوسل در مجموع، ۴۲/۶ درصد و در مردان با ناباروری اولیه و ثانویه به ترتیب ۴۲/۴ و ۴۳/۵ درصد بود که اختلاف معنی‌داری را نشان نمی‌داد.

نتیجه‌گیری: با توجه به عدم تفاوت فراوانی واریکوسل در مردان با ناباروری ثانویه که میانگین سنی بیشتری داشتند، در مقایسه با مردان مبتلا به ناباروری اولیه می‌توان گفت که ضایعه واریکوسل تأثیری پیشرونده بر قدرت باروری مردان بالغ ندارد.

وازگانی کلیدی: واریکوسل، ناباروری مردانه، ناباروری اولیه، ناباروری ثانویه

۱- دانشیار گروه علوم تشریح دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲- استادیار گروه آناتومی و جنین شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بابل

۳- استادیار گروه اوروپلوزی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۴- استادیار گروه اوروپلوزی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بابل

۵- دانشیار گروه علوم تشریح دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

* نویسنده مسؤول: عباسعلی کریم پور

آدرس: مازندران، ساری، بلوار خزر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، گروه علوم تشریح

پست الکترونیک: amalekshah@gmail.com

مقدمه

این ضایعه از باروری طبیعی برخوردار می‌باشدند (۴). اما فراوانی واریکوسل در مردانی که دارای مشکل باروری می‌باشند دو برابر جمعیت عادی و در حدود ۳۰-۴۰ درصد می‌باشد (۲، ۵). در واقع فراوانی بالاتر واریکوسل در جمعیت مردان نابارور مهمترین شاهد حمایت‌کننده از تئوری وجود ارتباط بین واریکوسل و ناباروری مردان محسوب می‌شود (۲). درمان جراحی واریکوسل در صورت وجود اندیکاسیون‌های لازم از جمله قابل لمس بودن واریکوسل،

واریکوسل یا اتساع غیرعادی وریدهای شبکه پمپینی فرم بیضه، یکی از شناخته شده‌ترین و مهمترین عوامل مرتبط با ناباروری در مردان محسوب می‌شود (۱، ۲). این ضایعه در مردان از شیوع نسبتاً بالایی برخوردار است به گونه‌ای که شیوع آن در جمعیت عمومی مردان با سن باروری حدود ۱۵ الی ۲۰ درصد گزارش شده است (۲، ۳). بسیاری از مردان (حدود ۸۵٪) با وجود

با علت مردانه که از فروردین ۱۳۸۰ تا شهریور ۱۳۸۴ به دو درمانگاه ناباروری استان مازندران شامل درمانگاه ناباروری فاطمه زهراء (س) بابل و امام خمینی ساری مراجعه کرده بودند، بررسی شدند. غیرطبیعی بودن شاخص‌های اسپرمی بر اساس معیارهای سازمان بهداشت جهانی (۱۴) ملاک تشخیص و تعیین ناباروری با علت مردانه قرار گرفت. سن بیمار، سن همسر، نوع و علت ناباروری، مدت زمان ناباروری و وجود کریپتوکیدیسم، اورکیت‌های ویروسی و پیچ خورده‌گی بیضه (*Testicular torsion*) ثبت می‌شد. بیماران در هر کلینیک توسط یک اورولوژیست با تجربه مورد معاینه قرار می‌گرفتند. وجود یا عدم وجود واریکوسل، اندازه آن (*grade*) و نیز آزمایش مجرای دفران تعیین و ثبت می‌شد. معاینه بیماران برای بررسی واریکوسل در حال ایستاده انجام شده و درجه‌بندی آن بر حسب اندازه و به شرح زیر انجام می‌پذیرفت (۱):

کوچک (*grade 1*): قابل لمس فقط در حالت مانور والسالوا
متوسط (*grade 2*): قابل لمس به راحتی و بدون نیاز به مانور والسالوا

بزرگ (*grade 3*): بزرگ و قابل مشاهده بدون نیاز به لمس ناباروری بیمار وقتی اولیه تلقی می‌شد که طی دوره زناشویی هیچ حاملگی در همسرش اتفاق نیفتد. ناباروری وقتی ثانویه تلقی می‌شد که بیمار حداقل یک مورد حاملگی با همسر فعلی یا همسران احتمالی قبلی اش داشته اما در حال حاضر با گذشت حداقل یک سال زناشویی بدون پیشگیری، قادر به ایجاد حاملگی نبوده است. در هر دو مورد ناباروری اولیه و ثانویه بیمار در صورتی وارد مطالعه می‌شد که علت ناباروری، مردانه تشخیص داده شود و همسر وی مشکلی نداشته باشد. جهت بررسی آماری داده‌ها از نرم‌افزار SPSS و برای مقایسه آماری از آزمون کای دو استفاده شد. اختلاف آماری با p کمتر از 0.05 معنی‌دار تلقی گردید.

نتایج

از ۲۲۳۵ زوج نابارور با علت مردانه، ۱۸۳۷ مورد (۸۲/۲٪) ناباروری اولیه و ۳۹۸ مورد (۱۷/۸٪) از نوع ثانویه بود. متوسط سن در مردان با ناباروری اولیه 30 ± 0.2 سال و در همسرانشان 26.0 ± 0.4 سال بود که به طور معنی‌داری از متوسط سن مردان (33.8 ± 0.4) و زنان (29.1 ± 0.3) با ناباروری ثانویه کمتر بود ($P < 0.001$). میانگین مدت زمان تلاش برای بچه‌دار شدن پیش از اولین مراجعه به درمانگاه ناباروری در گروه ناباروری اولیه و ثانویه به ترتیب 5.3 ± 0.5 و 8.8 ± 0.2 سال بود که اختلاف

غیرطبیعی بودن شاخص‌های اسپرمی در مایع منی (*semen*) و طبیعی بودن همسر فرد از لحاظ باروری ممکن است انتخاب اول درمانی باشد (۵). با این وجود میزان تأثیر درمان جراحی واریکوسل در افزایش قدرت باروری و نیز اندیکاسیون‌های ترمیم واریکوسل همچنان جزو موضوعات مورد اختلاف محسوب می‌شوند (۶، ۱۰). یکی از مسائل مهم در خصوص ضایعه واریکوسل موضوع پیشرونده یا عدم پیشرونده بودن تأثیر آن بر قدرت باروری با گذشت زمان می‌باشد. بسیاری از متخصصان اوروپولژی بر اساس شواهد بالینی و یافته‌های پژوهشی معتقد به پیشرونده بودن تأثیر منفی واریکوسل بر فعالیت اسپرماتوژن و قدرت باروری در پسران نوجوان مبتلا به این ضایعه می‌باشند (۲، ۶). اما ابهام در خصوص پیشرونده بودن تأثیرات واریکوسل در مردان بالغ همچنان باقی است و شواهد بالینی و مطالعات انجام شده نیز یافته‌های متناقضی را گزارش می‌کنند (۲). برخی محققین با بررسی فراوانی واریکوسل در مبتلایان به ناباروری اولیه و ثانویه و گزارش اینکه میزان آن در ناباروری ثانویه بیشتر است تیجه‌گیری کرند که واریکوسل ضایعه‌ای پیشرونده در طول زمان می‌باشد. همچنین پیشنهاد نمودند مردان مبتلا به واریکوسل تحت درمان پروفیلاتیک قرار گیرند تا در آینده دچار ناباروری نشوند (۱۱، ۱۲). در حال حاضر بسیاری از متخصصان چنین اندیکاسیونی را برای ترمیم واریکوسل افراد بالغ مورد توجه قرار نمی‌دهند با این وجود، توسعه این دیدگاه با عنایت به شیوع بالای واریکوسل در جمعیت عمومی می‌تواند هزینه زیادی را به سیستم درمانی تحمل کند (۳). برخلاف یافته‌های *Goldstein* و *Gorelick* (۱۹۹۳)، و نیز گزارش *Witt* و *Lipshultz* (۱۹۹۳)، تعداد دیگری از مطالعات که به مeonitor ارزیابی صحت گزارش‌های آنان با طراحی مشابه و تعداد نمونه بیشتر (۳) یا با طراحی دقیق‌تر و آینده‌نگر (۱۳) صورت پذیرفت پیشرونده بودن تأثیر واریکوسل بر قدرت باروری را مورد تأیید قرار ندادند. با توجه به متناقض بودن پژوهش‌های قبلی و محدود بودن تعداد مطالعات در ارزیابی پیشرونده بودن تأثیر ضایعه واریکوسل بر باروری مردان به نظر می‌رسد انجام تحقیقات بیشتر، از توجیه لازم برخوردار باشد. در این مطالعه فراوانی واریکوسل در بیماران با ناباروری اولیه و ثانویه مراجعه کننده به دو درمانگاه ناباروری مورد بررسی قرار گرفته است. تعداد نمونه‌ها نسبت به مطالعات قبلی بیشتر می‌باشد.

مواد و روش‌ها

پرونده پزشکی ۲۲۳۵ تعداد زوج دارای مشکل باروری

جدول ۳- مقایسه فراوانی توزیع واریکوسل بر اساس محل ضایعه در مردان با ناباروری اولیه و ثانویه

P	ناباروری ثانویه	ناباروری اولیه	واریکوسل	محل
۰/۷	۱۱ (۶/۴)	۳۳ (۴/۲)*		راست
۰/۷	۹۵ (۵۴/۹)	۴۴۳ (۵۶/۹)		چپ
۰/۷	۷۷ (۳۸/۷)	۳۰۳ (۳۸/۹)		دو طرفه
	۱۷۳ (۱۰۰)	۷۷۹ (۱۰۰)		جمع

* تعداد و (درصد) می باشد.

بحث

گرچه واریکوسل به عنوان مهمترین علت شناخته شده ناباروری در مردان شناخته می شد، اما بر اساس شواهد و مطالعات سالهای اخیر، دیگر نمی توان با اطمینان از رایطه «ایتوولوژیک» بین واریکوسل و ناباروری صحبت کرد، بلکه حداکثر می توان از وجود «ارتباط» بین واریکوسل و ناباروری مردانه سخن به میان آورد (۱). مهمترین شاهد برای تأیید این ارتباط، فراوانی بیشتر واریکوسل در میان مردان نابارور در مقایسه با جمعیت عمومی مردان است (۱، ۲، ۳). در این مطالعه ۴۲/۶ درصد از مردان دچار واریکوسل بودند که با فراوانی گزارش شده برای جمعیت عمومی مردان (۳، ۲)، تفاوت قابل ملاحظه ای دارد. فراوانی واریکوسل در مردان نابارور در گزارش های مختلف تا حدودی متفاوت می باشد. در یک مطالعه مروی Howards و Pryor (۱۹۸۷) به برسی و جمع بندی نتایج ۸ مطالعه مختلف پرداختند. فراوانی متوسط به دست آمده برای واریکوسل در مجموع این مطالعات ۳۴ درصد بود ولی محدوده گزارش شده توسط مطالعات مختلف بین ۱۹ تا ۴۱ درصد بوده است (۱۵). بر اساس گزارش سازمان بهداشت جهانی نیز، فراوانی واریکوسل در مردان نابارور بین ۶ تا ۷ درصد متفاوت می باشد (۱۶). بعید است که این همه تفاوت را بتوان به اختلاف شرایط مناطق مختلف نسبت داد. غیر یک دست مختلف می تواند یک دلیل توجیه کننده تفاوت مورد اشاره باشد. با توجه به اینکه معاینه فیزیکی مردان نابارور برای تشخیص واریکوسل در درمانگاه های ناباروری و با علم به وجود مشکل باروری در آنان صورت می پذیرد، برخی محققان معتقدند تعیین واریکوسل در این مردان از تورش قابل ملاحظه ای (Examiner bias) برخوردار است که می تواند توجیه کننده تفاوت های گزارش شده در مطالعات مختلف و حتی تفاوت فراوانی واریکوسل در مردان نابارور در مقایسه با جمعیت عمومی باشد (۱۷). در این مطالعه فراوانی واریکوسل در گروه مردان با ناباروری اولیه و مردان با ناباروری ثانویه تفاوت معنی داری نداشت. با توجه به

معنی داری را نشان می داد ($P < 0.001$). فراوانی واریکوسل و برخی دیگر از مهمترین ریسک فاکتورهای ایجاد کننده ناباروری در گروه های ناباروری اولیه و ثانویه در جدول ۱ آورده شده است. فراوانی واریکوسل در گروه مردان با ناباروری اولیه ۴۲/۴ درصد و در گروه مردان با ناباروری ثانویه ۴۳/۵ درصد بود که اختلاف معنی داری را نشان نمی داد. (جدول شماره ۱)

جدول ۱- فراوانی فاکتورهای خطر در مردان با ناباروری اولیه و ثانویه

P	ناباروری ثانویه	ناباروری اولیه	ابتلا	فاکتور خطر
۰/۳	۱۷۳ (۴۳/۵)	۷۷۹ (۴۲/۴)*	مشیت	واریکوسل
	۲۲۵ (۵۶/۵)	۱۰۵۸ (۵۷/۶)	منفی	
۰/۰/۷	۰ (۰)	۳۰ (۱/۸)	مشیت	آذنی دوطرفه
	۳۹۸ (۱۰۰)	۱۸۰۷ (۹۸/۲)	منفی	مجرای دفران
۰/۵	۲ (۰/۵)	۱۲ (۰/۷)	مشیت	کریپتوکیدیسم
	۳۹۶ (۹۹/۵)	۱۸۲۵ (۹۹/۳)	منفی	
۰/۸	۰ (۰)	۱ (۰/۱)	مشیت	پیچ خودگی
	۳۹۸ (۱۰۰)	۱۸۳۶ (۹۹/۹)	منفی	بیضه

* تعداد و (درصد) می باشد.

همچنین در دو گروه، فراوانی توزیع گردیدهای مختلف واریکوسل مشابه هم بود. (جدول شماره ۲)

جدول ۲- فراوانی اندازه های مختلف (Grades) واریکوسل در مردان با ناباروری اولیه و ثانویه

P	ناباروری ثانویه	ناباروری اولیه	اندازه واریکوسل (گردید)
۰/۴	۵۵ (۳۱/۸)	۲۴۳ (۳۱/۲)*	I
۰/۴	۸۷ (۵۰/۳)	۳۹۸ (۵۱/۱)	II
۰/۴	۳۱ (۱۷/۹)	۱۳۸ (۱۷/۷)	III
	۱۷۳ (۱۰۰)	۷۷۹ (۱۰۰)	جمع

* تعداد و (درصد) می باشد.

توزیع فراوانی واریکوسل بر اساس محل ضایعه در دو گروه ناباروری اولیه و ثانویه تفاوت معنی داری را نشان نمی داد (جدول شماره ۳). فراوانی واریکوسل در بیضه چپ در گروه با ناباروری اولیه و ثانویه به ترتیب ۵۶/۹ و ۴۶/۹ درصد بود.

کریپتوکیدیسم که به نظر می‌رسد از عوامل مهم ناباروری اولیه مردانه باشدند دو گروه تفاوتی دیده نشد، به جز آذنی دوطرفه مجرای دفران که قاعدتاً در مردان با ناباروری ثانویه دیده نمی‌شود. به طور کلی نسبت این عوامل در مطالعه حاضر در مقایسه با سایر مطالعات^(۳) پایین‌تر بود که شاید به دلیل دقت پایین در جمع‌آوری اطلاعات به روش پرسشگری از بیمار و گرفتن تاریخچه قبلی باشد. فراوانی واریکوسل در بیضه چپ به مراتب بیشتر از بیضه راست بود که موضوعی پذیرفته شده است و در تمام مطالعات قلی نیز چنین وضعیتی دیده می‌شود^(۴). دلیل آن ظاهراً به تفاوت آناتومیک وریدهای بیضوی چپ و راست مربوط می‌شود. ورید بیضه‌ای راست مستقیماً به ورید اجوف تحتانی تخلیه می‌شود، در حالی که ورید بیضوی چپ به ورید کلیوی چپ می‌ریزد. لذا بیشتر در معرض افزایش فشار هیدروستاتیک می‌باشد. این فشار به شبکه پمپینی فرم منتقل شده و باعث اتساع آن و بروز واریکوسل می‌شود.

نتیجه گیری

با توجه به عدم تفاوت فراوانی واریکوسل در مردان با ناباروری ثانویه که میانگین سنی پیشونده داشتند، در مقایسه با مردان مبتلا به ناباروری اولیه می‌توان گفت که ضایعه واریکوسل در ای راثیور متنفس پیشونده بر قدرت باروری در گروه سنی مردان بالغ نمی‌باشد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه طرح مصوب در دانشگاه‌های علوم پزشکی مازندران و بابل به شماره، ۵۷ و ۸۴ بوده است که بدین وسیله از مساعدت و همکاری کلیه دست اندکاران حوزه پژوهشی دو دانشگاه سپاسگزاری می‌شود.

اینکه میانگین سنی مردان با ناباروری ثانویه به طور معنی‌داری بیشتر از گروه اولیه بود یافته فوق برخلاف برخی گزارش‌های قبلی^(۱۱، ۱۲)، پیشونده بودن تأثیر واریکوسل بر قدرت باروری را تأیید نکرد. پیش از این Jarow و همکاران^(۱۹۹۶) نیز در تحقیقی با طراحی مشابه به همین نتیجه رسیده بودند^(۳). بالا بودن نسبت واریکوسل در ناباروری ثانویه در مطالعه Witt و Lipshultz^(۱۹۹۳) (۱۲) می‌تواند به دلیل استفاده آنها از سونوگرافی برای تشخیص واریکوسل باشد که در این حالت تعداد قابل توجهی از واریکوسل‌های کوچک و تحت بالینی به آمار موارد مبتلا به واریکوسل اضافه می‌شود. چگونگی و مکانیسم تأثیر واریکوسل بر قدرت باروری مردان به طور دقیق مشخص نیست (۲). با وجود این در توجیه پاتوفیزیولوژی واریکوسل در کاهش قدرت باروری مردان، نظریه‌هایی مطرح شده‌اند که از میان آنها می‌توان به افزایش دمای اسکلرتوtom (هیپرترمی)، تغییر جریان خون بیضه‌ها متعاقب افزایش فشار وریدی، افزایش بازگشت وریدی خون (Venous reflux) از ورید کلیوی به ورید اسپرمتیک چپ، اختلال عملکرد سلول‌های لایدیک و در نتیجه کاهش ترشح تستوسترون، بالا رفتن سطح آنتی‌بادی آنتی‌اسیرم در نتیجه اختلال در عملکرد سد خونی - بیضه‌ای، افزایش استرس اکسیداتیو در نتیجه افزایش اکسیژن فعال (Reactivr oxygen species) (ROS) و بروز اختلال در واکنش آکروزومی اشاره کرد^(۷). ممکن است مکانیسم تأثیر واریکوسل بر قدرت باروری مردان، چند عاملی باشد و مجموع عوامل یاد شده در بروز این اثر دخالت داشته باشند. در هر حال، صرفنظر از مکانیسم تأثیر واریکوسل، بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر می‌توان گفت این تأثیر که احتمالاً با پیدایش ضایعه در سنین پایین‌تر شروع می‌شود و در سنین باروری به یک حالت پایدار می‌رسد ولی پس از آن وضعیت باروری تحت تأثیر ضایعه مزبور به طور پیشونده و خیم‌تر نخواهد شد. در این مطالعه بین فراوانی برخی عوامل خطر مانند پیچ خوردنگی بیضه و

References:

- 1- Redmon JB. Carey P. pryor JL. Varicocele the most common cause of male factor infertility?. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 53- 58.
- 2- Jarow JP. Effects of Varicocele on male fertility. *Hum. Reprod Update* 2001; 7: 59-64.
- 3- Pinto KJ. Kroovand RL. Jarow JP. Varicocele related testicular atrophy and its predictive effect upon fertility. *J Urol* 1994; 152: 788- 790.
- 4- Benoff S. Gilbert BR. Varicocele and male infertility: part I preface. *Hum Reprod update* 2001; 7: 47- 54.
- 5- Sharlip ID. Jarow JP. Belker AM. Lipshultz L.I. sigman M. et al. Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril* 2002; 77: 873- 882.
- 6- Cozzilino DJ. Lipshultz LI. Varicocele as a progressive lesion: positive effect of varicocele repair. *Hum. Reprod. Update* 2001; 7: 55- 58.
- 7- Naughton CK. Nangia AK. Agarwal A. Varicocele and male infertility: part II pathophysiology of varicocele in male infertility. *Hum. Reprod Update* 2001; 7: 473- 481.
- 8- Evers JL. Collins JA. Assessment of efficacy of varicocele repair for male subfertility: a systematic review. *The Lancet* 2003; 361: 1849-1852.

- 9- Templeton A. Varicocel and infertility. *The Lancet* 2003; 361-363.
- 10- Stephenson J. Male infertility: Little help from varicocele repair. *JAMA* 2003; 289: 2929.
- 11- Gorelick JI. Goldstein M. Loss of fertility in men with varicocele. *Fertil Steril* 1993; 59: 613- 616.
- 12- Witt MA. Lipshultz LI. Varicocele: a progressive or static lesion?. *Urology* 1993; 42: 541- 543.
- 13- arow JP. Coburn M. Sigman M. Incidence of varicoceles in men with primary and secondary infertility. *Urology* 1996; 47: 73- 76.
- 14- Lund L. Larsen SB. A follow- up study of semen quality and fertility in men with varicocele testis and in control subjects. *Br. J. Urol* 1998; 82: 682- 686.
- 15- Word Health Organization. laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 4th edition, Cambridge University Press, 1999.
- 16- Pryor JL. Howards SS. Varicocele. *Urol Clin North Am* 1987; 14: 499- 513.
- 17- World Health Organization. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility. *Fertil Steril* 1992; 57: 1289- 1293.
- 18- Trum JW. Gubler FM. Laan R. Vander Veen F. The value of palpation, varicoscreen contact thermography and colour doppler ultrasound in the diagnosis of varicocele. *Hum Reprod* 1996; 11: 1232- 1235.