

İdiopatik hipogonadotropik hipogonadizm nedenli erkek infertilitesinde gonadotropin tedavisinin değerlendirilmesi

Evaluation of gonadotropin therapy in male infertility caused by idiopathic hypogonadotropic hypogonadism

Muhammed Arif İbiş¹, Kaan Aydos²

ÖZ

AMAÇ: İdiopatik hipogonadotropik hipogonadizm (IHH) tanısı konulan infertil erkeklerde human koryonik gonadotropin (hCG)/human menopozal gonadotropin (hMG) tedavisinin etkinliğini ve klinik sonuçlarını değerlendirmek.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Ocak 2017 – Aralık 2018 tarihleri arasında IHH tanısı konulan 60 hastanın tedavi öncesi ve sonrası verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalar gebelik elde edilen ve edilemeyenler olarak iki gruba ayrılarak yaş, vücut kitle indeksi (VKI), testis hacimleri, tedavi sonrası saptanan maksimum serum total testosteron, folikül stimüle edici hormon (FSH) ve lüteinleştirici hormon (LH) değeri ile tedavide uygulanan ortalama hCG ve hMG dozları ve sperm konsantrasyonları karşılaştırıldı.

BULGULAR: Tedavi sonrası 3. ve 6. ayda hormonal parametreler ve testis volümünde anlamlı düzelme saptandı ($p<0,001$). Genel olarak hastaların %83,3'ünde sperm elde edildi. %66,7'sinde doğal yolla, %10'unda invitro fertilizasyon (IVF) ile olmak üzere olguların %76,7'sinde klinik gebelik elde edildi. ÜYT ile gebelik elde edilen olgularda ortalama sperm konsantrasyonu $3,4\pm 1,04$ milyon/ml iken normal yollarla gebelik elde edilenlerde $12,2\pm 0,68$ milyon/ml idi. Gebelik elde edilen ve elde edilemeyen iki grup arasında sperm konsantrasyonları açısından fark saptandı ($11,1$ milyon/ml vs $0,2$ milyon/ml, $p<0,001$). Ek olarak bu gruplar arasında testis volümü ve serum FSH değerleri bakımından anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,029$).

SONUÇ: IHH, medikal tedavi ile yüksek başarı oranları sağlanabilen nadir erkek infertilite nedenlerinden biridir. Tedavi sonrası ölçülen testis hacimleri ve FSH değerleri tedavinin başarısını öngörmeye etkili parametrelerdir.

Anahtar Kelimeler: Gonadotropin tedavisi, hCG, hipogonadotropik hipogonadizm, hMG

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy and clinical results of human chorionic gonadotropin (hCG)/human menopausal gonadotropin (hMG) treatment in infertile men diagnosed with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (IHH).

MATERIAL and METHODS: The pre and post treatment data of 60 patients diagnosed with IHH between January 2017 and December 2018 were retrospectively analyzed. The patients were divided into two groups as those with or without pregnancy. Age, body mass index (BMI), testicular volumes, maximum serum total testosterone, follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) values measured after treatment, and mean hCG and hMG doses and sperm concentrations were compared.

RESULTS: After the treatment, there was a significant improvement in hormonal parameters and testicular volume ($p<0.001$). Spermatozoa were found in 83.3% of the patients. Clinical pregnancy was achieved in 76.7% of the cases, 66.7% by spontaneous pregnancy and 10% by in vitro fertilization (IVF). While the mean sperm concentration was 3.4 ± 1.04 million/ml in cases with pregnancy achieved by ART, it was 12.2 ± 0.68 million/ml in those who were pregnant by spontaneous. A significant difference was found between the cases with and without pregnancy in terms of sperm concentration, testicular volume and serum FSH values ($p<0.001$, $p<0.001$ and $p=0.029$, respectively).

CONCLUSION: IHH is one of the rare causes of male infertility that can achieve high success rates with medical treatment. Testicular volumes and FSH values measured after treatment are effective parameters in predicting the success of the treatment.

Keywords: Gonadotropin therapy, hCG, hypogonadotropic hypogonadism, hMG

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Uzm. Dr. Muhammed Arif İbiş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel: +90 541 624 04 50

E-mail: m.arifibis@hotmail.com

Geliş/ Received: 23.03.2021

Kabul/ Accepted: 26.04.2021

GİRİŞ

Sekonder hipogonadizm veya diğer adıyla hipogonadotropik hipogonadizm (HH) hipofizer gonadotropinlerin yetersiz salınımına bağlı olarak ortaya çıkan klinik bir tablodur. HH, Kallmann sendromu (KS)'nda olduğu gibi bir sendromun birleşeni olabileceği gibi idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm (IHH) şeklinde de görülebilir. HH, infertil erkeklerin %1,6'sında, azoospermik erkeklerin ise

%1,9'unda tespit edilmiştir.^[1] HH'de düşük folikül stimüle edici hormon (FSH) ve lüteinleştirici hormon (LH) ile birlikte düşük testosteron konsantrasyonları ve/veya bozulmuş spermatogenez gözlenmektedir.^[2] Spermatogenezdeki bozulmanın yanı sıra müsküler atrofi, kemik dansitesinde azalma, kognitif ve sekseüel fonksiyonlarda azalma ve anemi gibi sistemik etkiler görülebilir.^[3] Bu nedenle hem altta yatan infertiliteyi düzeltmek hem de HH'nin sistemik etkilerden korunmak için HH tedavisi çok önemlidir.

İnfertilitede spesifik tedaviler hipogonadotropik hipogonadizm, enfeksiyonlar ve retrograd ejakülasyona yönelik tedavileri kapsamaktadır.^[4] Fertilite isteği olan IHH hastaları genellikle gonadotropin tedavisi ile tedavi edilmektedir. En sık uygulanan tedavi, human koryonik gonadotropin (hCG) ve human menopozal gonadotropin (hMG) veya rekombinant FSH (rFSH) kombinasyonudur. hCG tedavisinin ilk enjeksiyondan 24 saat sonra doz bağımlı olmadan serum testosteron seviyesini arttırmaya başladığı ve 3–4 gün içinde pik seviyeye ulaştığı gösterilmiştir.^[5] Düşük doz HCG tedavisi (haftada 3 kez 1000 IU veya haftada 2 kez 2000 IU) ile serum testosteron konsantrasyonlarında artış gözlemlenirken, spermatogenezini iyileştirmek için bu dozlar yeterli olmayabilir.^[6] Fertilitenin sağlanması için daha yüksek doz hCG (haftada 2–3 kez, 3000–10000 IU) gereklidir.^[7] Spermatogenezini indüklemek için, hCG'yi takiben tedaviye hMG/rFSH eklenmesi fertilite şansını arttırabilir.^[8] Yine de hCG ve rFSH'nin uygulanacak dozu, hastaların takiplerde ölçülen hormon değerlerine göre ayarlanır.

IHH'li hastalarda tedavi sonrası %40–80 arasında gebelik oranları bildirilmiştir.^[6,9] Bu olgularda tedavi sonrasında gebeliği öngörmede yaş, bazal testis volümü, FSH, LH ve total testosteron değerleri yardımcı olabilecek parametreler olarak önerilmektedir.^[2,10] Biz de bu çalışmamızda sperm elde etme oranlarını ve tedavi sonrası gebelik elde edilen ve edilemeyen IHH hastalarının sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmada Ocak 2017 – Aralık 2018 tarihleri arasında IHH tanısı konulan ve kadın faktörü bulunmayan 60 azospermik hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların testis hacimleri prader orşidometre ile ölçülerek, aritmetik ortalaması alındı. Kan örnekleri sabah saat 10:00'dan önce aç karnına alındı. Serum FSH (referans aralığı: 1,27–19,26 mIU/ml), serum LH (referans aralığı: 1,24–8,62 mIU/ml) ve serum toplam testosteron (TT) (referans aralığı: 175–781 ng/dl) değerini ölçmek için Beckman Coulter cihazı (Beckman Coulter, Brea, California [CA], ABD) kullanıldı. Serum testosteron değeri <100 ng/

dl, serum FSH değeri <1,27 mIU/ml ve serum LH değeri <1,24 mIU/ml olan ve manyetik rezonans görüntüleme (MR)'de patoloji saptanmayan 18 yaş üstü infertil hastalar çalışmaya dâhil edildi. Kriptorşidizm ve varikosel gibi infertiliteye sebep olacak ek hastalığı bulunan ve daha önce HH nedeniyle medikal tedavi almış hastalar çalışma dışı bırakıldı. Spermogram sonuçları, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2010 kılavuzlarına göre değerlendirildi.

Tanı konulan hastalara, bazal testosteron seviyesi dikkate alınarak haftada iki ya da üç kez 2000–5000 IU hCG tedavi verildi (Choriomon, IBSA, İsviçre). Sonrasında hCG dozu testosteron seviyesindeki yükselmeye göre ayarlandı. Serum testosteron seviyesindeki yükselmeyi takiben bazal FSH seviyesi dikkate alınarak hMG (Merional, IBSA, İsviçre) haftada üç kez 75–150 IU olacak şekilde tedaviye eklendi. Aylık takiplerde hastaların hormon profiline göre tedavi dozları tekrar ayarlandı. Hastaların aldıkları toplam tedavi dozları kaydedilerek ortalama hCG ve hMG dozları hesaplandı ve bu sonuçlar gebelik elde edilen ve edilemeyen hastalarda karşılaştırıldı. Hastalardan üç ay aralıklarla sperm analizi istendi. Sperm çıkışının başlamasına rağmen gebelik görülmemesi durumunda üremeye yardımcı teknikler (ÜYT) önerildi. Yeterli sperm çıkışı sağlanan ve ÜYT'yi kabul etmeyen olgular çalışma süresince takip edildiler. Hastaların spontan gebelik veya ÜYT kullanılarak elde edilen gebelikleri kaydedildi. Fetüsün kalp atışının duyulması ve 3. ayın tamamlanması gebelik olarak kabul edildi. Hastalar, gebelik elde edilemeyen ve gebelik elde edilen hastalar olarak iki grupta değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 11,5 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (minimum – maksimum), kategorik değişkenler ise frekans (yüzdeler) olarak verildi. Grup sayısı iki olduğunda gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenlerde Student-t testi, normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için ise Mann Whitney U Testi ile belirlendi.

BULGULAR

Çalışmamıza toplam 60 hasta dâhil edildi. Gebelik elde edilemeyen hastalarda ortalama takip süresi 17,4 \pm 4,1 ay iken, gebelik elde edilen hastalarda 22,5 \pm 5,1 ay idi (p=0,001). hCG/hMG tedavisi sonrası tüm hastalarda testis hacmi, serum total testosteron FSH ve LH değerleri artış gösterdi. Bu değişkenler için, tedavi öncesi değerler, tedavi sonrası 3 ve 6. Ay ölçümleri ile ayrı ayrı karşılaştırılarak, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001) (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların gonadotropin tedavisi öncesi ve sonrası hormonal parametreleri ve testis volümleri

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası 3. ay	Tedavi sonrası 6. ay	p değeri
Testis hacmi (ml)	3,95±1,4	-	9,03±2,3	<0,001
Total testosteron (ng/dl)	62,02±20,4	147,77±21,4	155,21±30,2	<0,001
FSH (mIU/ml)	0,37±0,2	1,99±0,4	2,56±0,5	<0,001
LH (mIU/ml)	0,33±0,2	1,9±0,5	2,41±0,5	<0,001

FSH, folikül stimüle edici hormon; LH, lüteinleştirici hormon.

Tablo 2. Gebelik elde edilen ve edilemeyen hasta gruplarının verilerinin karşılaştırması

	Gebelik (-) n=14	Gebelik (+) n=46	p değeri
Yaş	29,2±5,6	32±6,6	0,152
VKI (kg/m ²)	28,5±6,1	28,6±5,1	0,912
Testis hacmi (ml)	6,6±1,5	9,8±1,9	<0,001
max Total Testosteron (ng/dl)	145,4±21	154,9±21,5	0,139
max FSH değeri (mIU/ml)	1,8±0,2	2,1±0,5	0,029
max LH değeri (mIU/ml)	1,7±0,5	2±0,5	0,060
hCG tedavi dozu (IU)	3667±900	3978±783	0,204
hMG tedavi dozu (IU)	116,3±22,2	126,1±21	0,129
Takip süresi (ay)	17,4±4,1	22,5±5,1	0,001
Sperm Konsantrasyonu (milyon/ml)	0,2±0,1	11,1±0,8	<0,001

VKI, vücut-kitle indeksi; FSH, folikül stimüle edici hormon; LH, lüteinleştirici hormon; hCG, human koryonik gonadotropin; hMG, human menopozal gonadotropin.

hCG/hMG tedavisi alan 60 erkek hastanın 50 (%83,3)'sinde olgun spermatozoa saptanırken, sperm çıkışı en erken 2. ayda başladı. Hastaların 46 (%76,7)'sının partnerinde gebelik elde edildi. Bu hastaların 40 (%66,7)'inde doğal yollarla gebelik sağlanırken, 6 (%10)'sında ÜYT ile gebelik elde edildi. ÜYT ile gebelik elde edilen olgularda ortalama sperm konsantrasyonu 3,4±1,04 milyon/ml iken normal yollarla gebelik elde edilenlerde 12,2±0,68 milyon/ml idi. Gebelik elde edilen ve elde edilemeyen iki grup arasında sperm konsantrasyonları açısından fark saptandı (11,1 milyon/ml vs 0,2 milyon/ml, p<0,001) (Tablo 2). Gebelik elde edilen ve elde edilemeyen hastaların diğer parametreleri karşılaştırıldığında; yaş, vücut kitle indeksi (VKI), tedavi sonrası saptanan maksimum serum total testosteron ve LH değeri ve tedavide uygulanan ortalama hCG ve hMG dozları açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2). Tedavi sonrası testis hacminin gebelik elde edilen hastalarda, gebelik elde edilemeyenlere göre anlamlı derecede daha fazla olduğu görüldü (9,8 ml vs 6,6 ml, p<0,001) (Tablo 2). Benzer şekilde gebelik elde edilen hastalarda tedavi sonrası maksimum serum FSH değeri daha yüksek saptandı (2,1 mIU/ml vs 1,8 mIU/ml, p=0,029) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Normal bir fertilizasyon için erkeklerde gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH)'un hipotalamustan ritmik olarak

salınması ve bunun ardından hipofiz bezinden gonadotropinlerin yani FSH ve LH salınması şarttır. Hem hipotalamik hem de hipofizer yetmezliğe bağlı HH tedavisinde hCG/hMG tedavisi günümüzde hala en sık uygulanan tedavi seçeneğidir. hCG, implantasyon sonrası plasentadan salınan bir hormon olmasına rağmen, aynı zamanda hipofizden salınan LH'nin analogudur. İnfertil erkeklerde testosteron salgısının artırılması ve spermatogenezin başlatılması için tek başına veya rFSH veya hMG ile beraber kullanılmaktadır.^[11]

IHH, erkek infertilitesinde nadir görülen bir etyoloji olsa da, spesifik medikal tedaviye cevap veren ender durumlardan biridir. Biz de bu çalışmada 60 IHH hastasında sperm elde etme oranlarını, gebelik oranlarını ve tedavi sonrası parametrelerin gebelik elde etme ile ilişkisini göstermeyi amaçladık.

IHH'li hastaların tedavisinde sperm elde etme önemli bir aşama olsa da, asıl önemli olan amacın gebelik elde etme ve paternite olduğu unutulmamalıdır. Bu çalışmada hastalarımızın %83,3'ünde spermatozoa, %76,7'sinde gebelik elde edildi. Rastrelli ve ark., 30 çalışmayı dahil ettikleri meta-analizlerinde gonadotropin tedavisinin genel başarı oranını %75 (69–81) bulmuşlardır.^[12] European Metrodin HP çalışma grubu ise bu hastalarda %89,3'ünde spermatogenezin indüklendiğini, %92'sinde de gebelik elde ettiklerini bildirmişlerdir.^[13]

IHH'lı hastalarda hormon replasman tedavisine cevap geç ortaya çıkabilmektedir. Çalışmamızda gebelik elde edilen hastalarda ortalama takip süresi 22,5±5,1 aydır. Dwyer ve ark., kombine gonadotropin tedavisi sonrası spermatogenezin indüklenmesi için gerekli sürenin 9–12 ay arasında değiştiğini bildirmişlerdir.^[14] Liu ve ark. ise spermatogenez saptanan hastalarda ortalama takip süresini 28 ay olarak bildirmişlerdir.^[10] Bu farklılıklar tedavinin daha düşük hormonal dozlarda uygulanması veya hasta uyumluluğu ile ilişkili olabilir. Gebelik elde edilemeyen hastalarda ortalama takip süremiz ise 17,4±4,1 aydır. Bu sürenin gebelik elde edilen hastalara göre daha kısa olması hastaların herhangi bir sebeple tedaviyi yarıda bırakması olabilir. Bu nedenle tedavi başarısını etkileyen önemli unsurlarda birinin de hastanın tedaviye uyumu olduğu söylenebilir.

Daha önce birçok çalışma HH'lı hastalarda spermatogenez için yaş, VKI, tedavi öncesi ve sonrası testis hacimleri, tedavi sonrası serum total testosteron, FSH ve LH gibi öngörücü faktörler üzerine yoğunlaşmıştır. Vicari ve ark. hCG tedavisi ile testis boyutlarının arttırılabileceğini, tedavi sonrası testis hacimlerinin tedavi öncesindeki volümüne bağlı olduğunu ve sperm elde etme oranlarının da tedavi sonrası testis hacmi ile ilişkili olduğunu rapor etmiştir.^[15] Burris ve ark. da ortalama testis hacminin 5,5±1,1'den 10,8±1,6 mL'ye çıktığını ve hastaların %63,6'sında ejakülatta spermatozoa saptandığını bildirmiştir.^[16] Ortaç ve ark., büyük testis volümünün ve yaşın pozitif prediktif faktör olduğunu göstermişlerdir.^[17] Benzer şekilde Farhat ve ark., tedavi sonrası gebelik elde edilen olgularda testis hacminin daha büyük olduğunu bildirmişlerdir.^[9] Biz de bu verilere benzer şekilde çalışmamızda tedavi sonrası testis hacminin gebelik elde edilen olgularda anlamlı derecede fazla olduğunu gösterdik.

Spermatogenez, FSH ve testosteronun birlikte çalışmasıyla meydana gelen karmaşık olaylar bütünüdür. Puberte GnRH'nın pulsatil olarak salınması sonucu LH'nın sekresyonun artmasıyla başlar. Daha sonrasında ise kademeli olarak total testosteron, FSH ve LH seviyeleri artış gösterir. LH Leydig hücrelerini uyararak testosteron salınımı indüklerken, FSH bir yandan seminifer tübüllere etki ederek testis hacminin yaklaşık %90'ını oluşturan sertoli hücrelerinin proliferasyonunu uyarırken bir yandan da testosteron ile birlikte spermatogenezini indükler.^[18] Bu ortak fizyoloji nedeniyle testis boyutunun sperm elde etmenin kritik bir göstergesi olduğu düşünülebilir. Biz de çalışmamızda gebelik elde edilen hasta grubunda hormon tedavisi sonrası ölçülen maksimum FSH değerlerinin gebelik elde edilemeyenlere göre daha fazla olduğunu saptadık (p=0,029). Bu konuyla ilgili daha önce yapılmış çalışmalarda hem testis hacmiyle beraber gonadotropinlerin ve testosteron düzeylerinin hızlıca arttığını bildirmişlerdir.^[19]

Rastrelli ve ark., yayımladıkları meta-analizlerinde HH'lı hastaların tedavi sonrasında gebelik elde etmek için %10 oranında ÜYT'ye başvurduklarını belirtmişlerdir.^[12] Çalışmamızda gebelik saptanan hastaların %13'ünde gebelik öncesi ÜYT'ye başvurulmuştur. Tedavi sonrasında hala azospermik olan hastalar için mikrodiseksiyon testiküler sperm ekstraksiyonu (m-TESE) sperm elde edebilmek için bir seçenek olabilir. Tedavi ile çiftlere spontan gebelik için şans verilmiş olsa da, ejakülatta spermatozoa çıkmasına rağmen doğal yolla çocuk sahibi olamayan hastalar ÜYT'ye yönlendirilmelidir. Biz, altı ay içinde sonuç alamayan olgulara ÜYT'yi bir seçenek olarak belirttik. Fakat ÜYT'yi kabul etmeyen hastaların doğal yolla gebelik beklentisi ile takibine devam edildi. Başka çalışmalarda bu sürenin bir yıl olarak belirlenebileceği de bildirilmektedir.^[2] Uygun şartlar sağlanamayan olgularda elde edilen spermatozoanın daha sonraki dönemlerde kullanılması için kriyoprezervasyon uygulanabilir.

Sonuç olarak IHH, medikal tedavi ile yüksek başarı oranları sağlanabilen nadir erkek infertilite nedenlerinden biridir. Kombine hCG/hMG tedavisi ile hastaların büyük kısmında spermatozoa ve gebelik elde edilebilir. Tedavi sonrasında ölçülen testis hacmi tedavi başarısını öngören en etkili belirteçlerden biridir. Bunun yanında, tedavi sonrası elde edilen maksimum serum FSH değerlerinin gebelik elde edilen olgularda daha fazla olması, tedavi sonrası serum FSH değerinin de gebelik elde etmek için bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürür.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek

Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Peer-review

Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure

No financial support has been received.

KAYNAKLAR

1. Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S, editors. *Andrology – Male Reproductive Health and Dysfunction*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2010. [CrossRef]
2. Prior M, Stewart J, McEleny K, Dwyer AA, Quinton R. Fertility induction in hypogonadotropic hypogonadal men. *Clin Endocrinol* 2018;89:712–8. [CrossRef]
3. Zitzmann M, Nieschlag E. Hormone substitution in male hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol* 2000;161:73–88. [CrossRef]
4. Akdeniz E, Açıkgöz A, Erdemir F. Erkek infertilitesinin medikal yönetimi. *Androl Bul* 2021;23:37–46. [CrossRef]

5. Bauman WA, La Fountaine MF, Cirnigliaro CM, Kirshblum SC, Spungen AM. Testicular responses to hCG stimulation at varying doses in men with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2017;55:659–63. [\[CrossRef\]](#)
6. Warne DW, Decosterd G, Okada H, Yano Y, Koide N, Howles CM. A combined analysis of data to identify predictive factors for spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism treated with recombinant human follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 2009;92:594–604. [\[CrossRef\]](#)
7. Kohn TP, Louis MR, Pickett SM, Lindgren MC, Kohn JR, Pastuszak AW, Lipshultz LI. Age and duration of testosterone therapy predict time to return of sperm count after human chorionic gonadotropin therapy. *Fertil Steril* 2017;107:351–7.e1. [\[CrossRef\]](#)
8. La Vignera S, Condorelli RA, Duca Y, Mongioi LM, Cannarella R, Giacone F, Calogero AE. FSH therapy for idiopathic male infertility: four schemes are better than one. *Aging Male* 2019;23:750–5. [\[CrossRef\]](#)
9. Farhat R, Al-zidjali F, Alzahrani AS. Outcome of gonadotropin therapy for male infertility due to hypogonadotrophic hypogonadism. *Pituitary* 2010;13:105–10. [\[CrossRef\]](#)
10. Liu Z, Mao J, Wu X, Xu H, Wang X, Huang B, et al. Efficacy and outcome predictors of gonadotropin treatment for male congenital hypogonadotropic hypogonadism: a retrospective study of 223 patients. *Medicine* 2016;95:e2867. [\[CrossRef\]](#)
11. Wenker EP, Dupree JM, Langille GM, Kovac J, Ramasamy R, Lamb D, et al. The use of HCG-based combination therapy for recovery of spermatogenesis after testosterone use. *J Sex Med* 2015;12:1334–7. [\[CrossRef\]](#)
12. Rastrelli G, Corona G, Mannucci E, Maggi M. Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study. *Andrology* 2014;2:794–808. [\[CrossRef\]](#)
13. European Metrodin HP Study Group. Efficacy and safety of highly purified urinary follicle-stimulating hormone with human chorionic gonadotropin for treating men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 1998;70:256–62. [\[CrossRef\]](#)
14. Dwyer AA, Raivio T, Pitteloud N. Gonadotrophin replacement for induction of fertility in hypogonadal men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29:91–103. [\[CrossRef\]](#)
15. Vicari E, Mongioi A, Calogero A, Moncada ML, Sidoti G, Polosa P, D'Agata R. Therapy with human chorionic gonadotrophin alone induces spermatogenesis in men with isolated hypogonadotrophic hypogonadism-long-term follow-up. *Int J Androl* 1992;15:320–9. [\[CrossRef\]](#)
16. Burris AS, Rodbard HW, Winters SJ, Sherins RJ. Gonadotropin therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism: the response to human chorionic gonadotropin is predicted by initial testicular size. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:1144–51. [\[CrossRef\]](#)
17. Ortac M, Hidir M, Salabas E, Boyuk A, Bese C, Pazir Y, Kadioglu A. Evaluation of gonadotropin-replacement therapy in male patients with hypogonadotropic hypogonadism. *Asian J Androl* 2019;21:623. [\[CrossRef\]](#)
18. Dwyer AA, Sykiotis GP, Hayes FJ, Boepple PA, Lee H, Loughlin KR, et al. Trial of recombinant follicle-stimulating hormone pretreatment for GnRH-induced fertility in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E1790–5. [\[CrossRef\]](#)
19. Hosseinifar H, Sabbaghian M, Chehrizi M, Modarresi T, Alipour FJ, Gilani MAS. Assessment of deoxyribonucleic acid fragmentation index, testicular volume, semen parameters, and hormone profile in gonadotropin-treated men with hypogonadotropic hypogonadism. *Urology* 2013;82:1291–5. [\[CrossRef\]](#)