

BÖLÜM 4

ERKEK İNFERTİLİTESİNDE HORMONAL TEDAVİLER

Volkan SELMİ¹

GİRİŞ

İnfertilite, cinsel olarak aktif, herhangi bir kontraseptif yöntem kullanmayan bir çiftin 1 yıl içinde spontan gebelik elde edememesi olarak tanımlanır (1). Temel olarak primer ve sekonder infertilite olarak ayrılır. Primer infertilite, hiç çocuğu olmayan ve doğum kontrol yöntemlerini kullanmadan en az 12 ay süresi boyunca cinsel ilişkiye girilmesine rağmen gebelik elde edemeyen çiftleri ifade eder. Sekonder infertilite, daha önce en az bir kez (aynı veya farklı cinsel partnerle) gebelik öyküsü olan infertil çiftleri ifade eder.

Çocuk sahibi olmak isteyen çiftlerin yaklaşık %15'i ilk bir yıl içinde gebelik elde edemez ve bunun için tıbbi tedavi aramaya başlar. Her sekiz çiftten biri ilk çocuğa hamile kalmaya çalışırken ve her altı çiftten biri bir sonraki çocuğa hamile kalmaya çalışırken sorunlarla karşılaşır (2). Çocuğu olmayan çiftlerin %50'sinde, genellikle anormal semen parametreleriyle birlikte erkek kısırlığına bağlı bir faktör bulunur. Bu nedenle infertil çiftlere ait tüm erkek hastalar, erkek üreme konusunda eğitim almış bir ürolog tarafından tıbbi değerlendirmeye tabi tutulmalıdır.

Erkek fertilitesi; doğuştan veya edinilmiş ürogenital anormallikler, radyoterapi veya kemoterapi gibi gonadotoksik maruziyet, maligniteler, ürogenital sistem enfeksiyonları, varikosel, endokrin genetik ve immünolojik bozukluklar gibi durumlara bağlı olarak bozulabilir.

Vakaların %30-40'ında, sperm parametrelerinin bozulmasını açıklayacak hiçbir erkek ilişkili faktör bulunamaması idiyopatik erkek infertilitesi olarak tanımlanmaktadır. Bu erkeklerde daha önce fertiliteye etki eden hastalık öyküsü yoktur ve semen analizi patolojik olmasına rağmen fizik muayene ve endokrin, genetik ve biyokimyasal laboratuvar testlerinde normal bulgular görülmektedir.

¹ Doç. Dr., Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD., volkanselmi@hotmail.com

Tablo 1. 10.469 Erkek infertilitesi nedenleri ve ilişkili faktörler

Tanı	Tüm Hasta Populasyonu (%)	Azospermik Hastalar (%)
Olası İnfertilite Nedeni	42,6	42,6
İnmemiş Testis	8,4	17,2
Varikosel	14,8	10,9
Sperm oto-antikorları	3,9	-
Testis Tümörü	1,2	2,8
Diğer	%5,0	1,2
İdiyopatik İnfertilite	30,0	13,0
Hipogonadizm	10,1	16,4
Klinefelter Sendromu (47, XXY)	2,6	13,7
XX erkek	0,1	0,6
Bilinmeyen Sebepli Primer Hipogonadizm	2,3	0,8
Sekonder Hipogonadizm	1,6	1,9
Kallmann Sendromu	0,3	0,5
İdiyopatik Hipogonadotropik Hipogonadizm	0,4	0,4
Hipofiz Cerrahisi Sonrası Rezidü	<0,1	0,3
Geç Başlangıçlı Hipogonadizm	2,2	-
Konstitusyonel Puberte Gecikmesi	1,4	-
Diğer	0,8	0,8
Sistemik Hastalık	2,2	0,5
Ereksiyon/Ejakulasyon Bozukluğu	2,4	-
Obstruksiyon	2,2	10,3
Vazektomi	0,9	5,3
Kistik Fibrozis	0,5	3,0
Diğer	0,8	1,9

İnfertilite tanısı için hastanın hikayesi sorgulanmalı ve detaylı fizik muayenesi yapılmalıdır. Ailede fertilitiyi etkileyen bir öykü olması (testis kanseri gibi), sistemik hastalık öyküsü, genito-üriner enfeksiyonlar, testis cerrahisi öyküsü veya gonadotoksin maruziyeti sorgulanmalıdır. Fizik muayene esnasında sekonder seks karakterleri sorgulanmalı, testislerin boyutu, dokusu ve kıvamı değerlendirilmelidir. Vas deferens varlığı, epididimin dolgunluğu ve varikosel varlığı mutlaka kontrol edilmelidir. Aynı şekilde testis, epididim ve vas deferensin palpe edilebilen anormallikleri de değerlendirilmelidir. Penis anormallikleri, anormal vücut kıl dağılımı ve jinekomasti de sorgulanmalıdır.

SEMEN ANALİZİ

Hikaye ve fizik muayenenin yanında semen analizi çok önemli bilgiler sunmaktadır. Önemli tedavi kararları, genellikle semen analizinin sonuçlarına dayanmaktadır ve çoğu çalışma, semen parametrelerini erkek fertilitésinin göstergesi olarak değerlendirmektedir. Bununla birlikte, semen analizi, fertil ile infertil erkekleri kesin olarak ayırt edememektedir(3). Bu nedenle, tüm laboratuvar tetkikleri referans değerlere göre standardize edilmelidir. Bu standardizasyonun sağlanması için Dünya Sağlık Örgütü insan semeninin referans değerlerinin yer aldığı bir laboratuvar kılavuzu yayınlamıştır(4).

DSÖ'nün yayınladığı el kitabı, klinik bir kılavuzdan çok teknik bir kılavuz gibidir. Semen analizi; semen muayenesi, sperm hazırlama ve kriyoprezervasyon, ve kalite değerlendirmesi ve kontrolü olmak üzere üç bölümden oluşur.

Genel olarak, semen muayenesi prosedürleri üç bölüme ayrılmıştır:

- Temel incelemeler.
- Genişletilmiş analizler.
- Gelişen teknolojilere odaklanmış ileri tetkikler.

TEMEL İNCELEME

Sperm sayılarının değerlendirilmesi: Bir önceki verisyonda önerildiği gibi laboratuvar, düşük konsantrasyonlardaki (2 milyon/mL) sperm sayısını değerlendirmeyi bırakmamalı, daha düşük konsantrasyonları da bildirmelidir. Yeni baskıda, ejakülat başına toplam sperm sayısının sperm konsantrasyonundan daha fazla tanınal değere sahip olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle semen hacmi doğru ölçülmelidir.

Sperm motilitesinin değerlendirilmesi: Sperm motilitesinin kategorizasyonu; hızlı ilerleyici hareketli, yavaş ilerleyen hareketli, yerinde hareketli ve hareketsiz (grade a, b, c veya d) olarak tekrar sınıflandırılmıştır çünkü hızlı ilerleyici spermelerin varlığının (veya yokluğunun) klinik olarak önemli olduğu kabul edilmiştir.

Sperm morfolojisinin değerlendirilmesi: Papanicolaou boyamasıyla Tygerberg kriterlerine göre sperm morfolojisi değerlendirilmelidir.

Genişletilmiş Analizler

Lökositleri ve genital sistem iltihabi belirteçlerini, sperm antikorlarını, çoklu sperm bozukluk indekslerini, sperm anöploidisini, semen biyokimyasını ve sperm DNA fragmantasyonunu tespit etmeye yönelik prosedürleri içerir.

İLERİ TETKİKLER

İleri tetkikler; reaktif oksijen türevleri (ROS) ve oksidatif stres, membran iyon kanalları, akrozom reaksiyonu ve sperm kromatin yapısı ve stabilitesinin değerlendirilmesini, bilgisayar destekli sperm analizini (CASA) içerir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2021 yılında yayınladığı kılavuza göre referans değerler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Parametre	2021 Alt referans sınırı (95% CI)
Semen Hacmi (mL)	1,4 (1,3-1,5)
Toplam Sperm Sayısı (10 ⁶ /ejekulat)	39 (35-40)
Sperm Konsantrasyonu (10 ⁶ /mL)	16 (15-18)
Total Motilite (PM + NPM, %)	42 (40-43)
Progresif Motilite (PM, %)	30 (29-31)
Vitalite (Canlı Spermatozoa, %)	54 (50-56)
Sperm Morfolojisi (Normal Form, %)	4 (3,9-4,0)

DSÖ kriterlerine göre semen analizi normal ise tek bir test yeterlidir. Sonuçlar en az iki testte anormal ise, daha fazla androlojik araştırma gerekir. DSÖ referans kriterlerine göre aşağıdakiler arasında ayırım yapmak önemlidir:

- oligozoospermi: <15 milyon spermatozoa/mL;
- astenozoospermi: <%32 ilerleyici hareketli spermatozoa;
- teratozoospermi: <%4 normal formlar.

Çoğu zaman, her üç anomali de birlikte ortaya çıkabilir ve bu durum, oligo-asteno-terato-zoospermi (OAT) sendromu olarak tanımlanır. Azospermide olduğu gibi şiddetli oligozoospermi vakalarında (spermatozoa <5 milyon/mL), erkek genital kanalı obstruksiyonu ve genetik anormallikler insidansında artış görülmektedir. Bu durumlarda, hormonal profilin daha kapsamlı bir değerlendirmesi, patolojik durumlar arasında daha doğru bir şekilde ayırıcı tanı koymaya yardımcı olabilir.

İnfertil çiftler başvurduğunda erkek partner araştırılırken sperm DNA fragmentasyon indeksi (DFİ) ölçümü, hormonal ölçümler, genetik araştırmalar ve görüntüleme yöntemlerine başvurulabilir. Yapılan tetkikler sonucunda saptanan tıbbi durumlara özgü tedavi yöntemleri uygulanabilir.

NON-İNVAZİV TEDAVİ YÖNTEMLERİ

İnfertil erkek hastaların tedavisi planlanırken yaşam tarzı değişikliği, kilo verme, fiziksel aktivitenin düzenlenmesi, sigaranın bırakılması, alkol alımının sınırlandırılması, antioksidan tedavisi, selektif östrojen reseptör modülatörleri ve aromataz inhibitörleri kullanılması gibi ampirik tedavi yöntemleri uygulanabilir. Ampirik tedavi yöntemleri haricinde hormonal tedaviler ile hastanın bozulmuş hormonal dengesinin sağlanması, sperm sayı, hareketliliği ve morfolojisinin normale veya fertilitate potansiyeli sağlanmasına yardımcı olunabilir.

HORMONAL TEDAVİLER

Gonadotropinler

Hipotalamustan salgılanan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), hipofiz bezinin ön kısmına ulaşarak buradan Folikül Stimulan Hormon (FSH) ve Luteinleştirici Hormon (LH) gibi gonadotropinlerin salgılanmasını sağlamaktadır. Gonadotropik hormonlar hedef doku olan testise ulaşmak amacıyla sistemik dolaşıma katılırlar. LH, Leydig hücrelerine etki ederek testosteronun üretilmesini sağlar. Üretilen testosteron seminifer tübüllere taşınır ve spermatogenezde rol alır. FSH ise öncelikle pubertede seminifer tübüllere etki ederek spermatogenezde indüklemekte ve testis hacminin artışında rol oynamaktadır. FSH'nin ergenlik sonrası rolü net olarak tanımlanmamıştır. Gonadotropinlerin salınımındaki konjenital veya sonradan kazanılmış nedenlere bağlı bozukluklar hipogonadotropik hipogonadizme (HH) sebep olur. HH tedavisinde de eksik olan hormonun normal seviyelere getirilmesi tedavinin ana prensibini oluşturur. Erkek infertilitesinin sebeplerinden biri olarak saptanan HH'nin tedavisi son derece başarılı sonuçlar vermektedir. Tedaviye LH ile başlanması önerilmektedir. Tedaviye alınan yanıtın seviyesi, tedaviden önceki testisin boyutuyla ilişkilidir. LH testislerde testosteron üretimini uyarır, ancak yarılanma ömrünün kısa olması nedeniyle klinik kullanıma uygun değildir. LH analogu olan İnsan Koryonik Gonadotropini (hCG), LH'ye benzer şekilde etki eder ve hipotalamik-hipofiz-gonadal aksı sorun olan erkeklerde testosteron salınımını uyararak için haftada iki veya üç doz olarak toplamda 3000 unite kadar kullanılabilir. Bu sayede %14,28–70 oranında sperm elde edilebilmektedir (5-7). Tek başına tedaviyle başarı sağlanamazsa FSH analogu olan human menopozal gonadotropin (HMG) ya da rekombinant FSH (rFSH) tedaviye eklenebilmektedir. Sonuç olarak tek veya kombine hormonal tedaviler ile %60–100 oranında canlı sperm elde edilebilmekte ve %55–92 oranında gebelik oluşmaktadır (8-11).

Pre-pubertal Başlangıçlı Sekonder Hipogonadizm

Düşük gonadotropin üretimine neden olan, kriptorşidizm veya testis hacminin 4 mL'den az olması gibi durumlar konjenital nedenler arasında sayılabilir. Testis hacminin 4 mL'den düşük olması, herhangi bir gonadotropine maruz kalmadığında ortaya çıkar. Böyle durumlar, subkutan uygulama ile hem hCG hem de FSH ile kombinasyon tedavisini veya deri altı bir pompa kullanılarak pulsatil GnRH tedavisini gerektirir (13).

Gonadotropin tedavisinin şekline gelince, önce hCG tedavisine başlamak ve normal fizyolojik aralıkta testosteron seviyelerini elde edene kadar hormon dozunu titre etmek gerekmektedir. Ancak, FSH tek başına başlanabilir veya hCG ile kombinasyon halinde verilebilir (14). İnsan Koryonik Gonadotropin haftada iki kez uygulanır; konjenital sekonder hipogonadizmi olan hastalarda ise yine haftada iki kez 1000 IU'dan başlanarak daha sonrasında doz artırılarak verilir. Testosteron seviyeleri, tedavi dozu artışları sonrasında ideal seviye elde edilene kadar her 2 haftada bir kontrol edilebilir. Doz artışları, normal testosteron seviyelerine ulaşılan kadar haftada iki veya üç kez 2.000, 3.000, 4.000 ve 5.000 IU şeklinde olabilir (9, 15-17). Eğer yüksek doz tedaviye rağmen normal testosteron seviyelerine ulaşamıyorsa muhtemel kriptorşidizm veya testiküler gelişme geriliğine bağlı olarak primer testiküler yetmezlik akla getirilmelidir.

İnsan Koryonik Gonadotropini, ayrıca inmemiş testisi olan hastalarda testisin skrotuma inmesini sağlamak amacıyla da kullanılır. İntra-testiküler testosteron üretiminin başladığının göstergesi kabul edilen normal seviye kan testosteron seviyesini sağlayan hCG dozu belirlendikten sonra, subkutan yolla haftada üç kez FSH 75-150 IU başlanmalıdır. Testis hacmi 4 mL'den az olan erkeklerde başarılı olmak için genellikle haftada üç kez 150 IU gibi daha yüksek doz uygulanması gerekir. Bu hastalarda testislerin FSH'ye trofik yanıtı değişkendir. Testis hacminde herhangi bir değişiklik gözlenmeyebilir veya 12-15 mL'lik testis hacimlerine kadar ulaşılabilir (18). Testiküler hipertrofinin gelişmesi genellikle spermatogenezde bir artışın göstergesidir. Yeni sperm üretimi, genellikle 3 aylık FSH tedavisinden sonra ortaya çıksa da bu süre 18 aya kadar uzayabilir (9, 15, 18). Semen analizi 3 aylık aralıklarla değerlendirilebilir. Bu şekilde tedavi uygulanan hastalarda, yüksek oranda hareketli sperm bulunduğundan 20 milyon/mL'den düşük sperm sayısı saptansa bile fertil olabilirler. GnRH öncesi folikül uyarıcı hormon tedavisi, doğuştan hipogonadotropik hipogonadizimli (HH) erkeklerde testis büyümesini ve doğurganlığı uyarmada da etkilidir (19). Tedavi öncesi daha volumlerdeki testis hacmi, başarılı spermatogenez indüksiyonu için en iyi prognostik faktördür (20).

Post-pubertal Başlangıçlı Sekonder Hipogonadizm

Puberteden sonra sekonder hipogonadizm gelişirse, spermatogenezi uyarmak için genellikle önce tek başına hCG gerekir. Gerekli subkutan hCG dozları, puberte öncesi başlangıçlı sekonder hipogonadizmli bireylerde kullanılanlardan daha düşük olabilir. Bu nedenle, haftada iki kez 250 IU'luk bir başlangıç dozu önerilir ve normal testosteron seviyelerine ulaşırsa, pre-pubertal başlangıçlı sekonder hipogonadizmde olduğu gibi hCG dozları haftada iki kez 2.000 IU'ya kadar yükseltilebilir. Yine, gebelik gerçekleşmediyse yanıtı değerlendirmek için her 3 ayda bir semen analizi yapılmalıdır. Spermatogenez uyarılamamışsa, tedaviye FSH eklenebilir (haftada üç kez 75 IU, gerekirse haftada üç kez 150 IU'ya kadar doz artırılabilir). Benzer şekilde, FSH ve hCG ile kombinasyon tedavisi, tedavinin başlangıcından itibaren uygulanabilir, bu da HH'li erkeklerde daha iyi sonuç vermektedir (14).

Subfertilite ile sonuçlanan gonadotropinlerin baskılanmasına neden olan hiperprolaktinemi varlığında, etiyojiden bağımsız olarak tedavi (hipofiz adenomu da dahil olmak üzere), dopamin agonist tedavisi veya hiperprolaktinomaya neden olan ilacın kesilmesidir. Kullanılan dopamin agonistleri arasında bromokriptin, kabergolin ve kuinagolid bulunur.

Primer Hipogonadizm

Klasik testiküler yetmezlik durumunda gonadotropin tedavisinin herhangi bir yararlı etkisi olduğuna dair önemli bir kanıt yoktur. Benzer şekilde, primer hipogonadizm durumunda spermatogenezi iyileştirmek için kullanılıyor olmalarına rağmen Selektif Östrojen Reseptör Modulatorleri (SERM) veya Aromataz İnhibitörleri (AI) gibi diğer hormonal tedavilerin kullanımını destekleyecek hiçbir veri yoktur (21, 22).

İdiyopatik Erkek Faktörü Kısırlığı

FSH düzeyleri normal aralıkta olan idiyopatik oligozoospermik erkeklerde FSH tedavisinin sperm parametrelerini artırdığına dair kanıtlar vardır (23). Ayrıca FSH'nin, anti-Müllerian Hormon (AMH) ve inhibin düzeylerini iyileştirmenin yanı sıra sperm DNA fragmentasyon oranlarını iyileştirebileceği de bildirilmiştir (24-27). Testiküler yanıt elde etmede yüksek doz FSH tedavisi düşük doz tedaviye göre daha etkilidir (28). Farklı tedavi protokolleri ve takip dönemlerini içeren bir Cochrane sistematik incelemesi, FSH tedavisinin plaseboya veya tedavi uygulanmamasına kıyasla daha yüksek canlı doğum ve gebelik oranları ile sonuçlandığı sonucuna varmıştır. (29). Genellikle cerrahi olarak sperm elde edilmesi işlemi öncesinde hormon tedavisinin kullanımına ilişkin kanıtlar sınırlıdır ve tedavi klinik deneylerle sınırlandırılmalı ve klinik uygulamada rutin olarak kullanılmamalıdır.

Anabolik Steroid Kötüye Kullanımı

Anabolik steroidlerin kötüye kullanımının bir sonucu olarak gelişen oligospermi veya azospermi durumlarında tedaviye ilk olarak anabolik steroidin kesilmesiyle başlanmalıdır. Genellikle, yeterli sperm sayısı ve kalitesi altı ile on iki aylık bir süre içinde iyileşir. Bu süreden sonra durum devam ederse, klomifene alternatif olarak spermatogenezi stimüle etmek için tek başına veya FSH ile kombinasyon halinde hCG kullanılabilir (30).

Antiöstrojenler

Erkek infertilitesinin medikal tedavisinde 1990'ların başından itibaren kullanıma girmiş olan bir diğer ilaç grubudur. Klomifen sitrat veya tamoksifen bu grubun en çok bilinen ajanlarıdır. Etkilerini hipotalamus ve hipofizde bulunan östrojen reseptörlerine bağlanıp negative feedback'i engelleyerek ve GnRH, FSH ve LH seviyelerini artırarak göstermektedir. Teorik olarak spermatogenezi artırması beklenen bu ilaçların klinik kullanımında elde edilen spermatogenez ve gebelik oranları ile ilişkili kanıt düzeyi yüksek bilgiler sınırlıdır.

Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM), erişkin başlangıçlı idiyopatik HH'lı erkeklerde testosteron ve sperm yoğunluğunu artırmak için alternatif bir tedavi olarak endikasyon dışı kullanılmıştır. Çok az hasta popülasyonu ile yapılan az sayıda çalışma, erişkin HH'lı erkeklerde başarılı gebelikler bildirmiştir.

Aromataz İnhibitörleri

Testosteron, aromataz enzimi tarafından periferik olarak östrojene dönüştürülür. Aromataz inhibitörleri, bu dönüşümü bloke eden, serum estradiol seviyelerinde nispi bir düşüş, hipofiz tarafından LH sekresyonunda artış ve serum testosteron konsantrasyonunda nispi bir artış yaratan oral ilaçlardır. Bu özellikleri nedeniyle infertilite tedavisinde kullanılırlar. Klinisyenler, testosteron eksikliği ve yüksek östradiol seviyeleri olan erkek hastalarda tedavi amaçlı aromataz inhibitörü kullanımını planlayabilirler. Yapılan çalışmaların çoğunda testosteron/östrojen (T/O) oranınının 10'un üzerinde olması normal değer olarak kabul edilmektedir.

Güncel Avrupa Üroloji kılavuzunda erkek infertilitesinin hormonal tedavisi ile ilgili şu öneriler yapılmaktadır (1);

- Konjenital nedenler de dahil olmak üzere hipogonadotropik hipogonadizm (sekonder hipogonadizm) tedavisinde, spermatogenezi uyarmak için kombine hCG ve FSH (rekombinant FSH; yüksek oranda saflaştırılmış FSH) veya pompa tedavisi yoluyla pulsatil GnRH kullanılmalıdır.
- Hipogonadotropik hipogonadizmi olan erkeklerde, hCG ve/veya rekombinant FSH tedavisi ile spermatogenezi indüklenmelidir.

- GnRH tedavisinin kullanımı daha pahalıdır ve hipogonadotropik hipogonadizm tedavisinde gonadotropinlere kıyasla herhangi bir avantaj sağlamaz.
- İdiyopatik oligozoospermi tanısı alan ve FSH değerleri normal aralıkta olan erkeklerde FSH tedavisi spermatogenez sonuçlarını iyileştirebilir.
- İdiyopatik infertilitesi olan ve mikrodisseksiyon testiküler sperm ekstraksiyonu (mTESE) uygulanmış erkeklerde yüksek doz FSH kullanımına ilişkin hiçbir kesin tavsiye verilememektedir.
- Erkek kısırlığının tedavisi için testosteron tedavisi kullanılmaz.
- Çocuk sahibi olmayı düşünmeyen, primer ve sekonder hipogonadizmi olan semptomatik hastalar için testosteron tedavisi uygulanabilir.
- Hiperprolaktinemi varlığında dopamin agonist tedavisi spermatogenezini iyileştirebilir.

KAYNAKLAR

1. EAU Guidelines. EAU Annual Congress; 2022; Amsterdam.
2. Greenhall E, Vessey M. The prevalence of subfertility: a review of the current confusion and a report of two new studies. *Fertil Steril*. 1990;54(6):978-983. doi: 10.1016/s0015-0282(16)53990-9.
3. Boeri L, Belladelli F, Capogrosso P, et al. Normal sperm parameters per se do not reliably account for fertility: A case-control study in the real-life setting. *Andrologia*. 2021;53(1):e13861. doi: 10.1111/and.13861.
4. WHO. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Sixth Edition. 2021.
5. Zhang M, Tong G, Liu Y, et al. Sequential Versus Continual Purified Urinary FSH/hCG in Men With Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2449-2455. doi: 10.1210/jc.2014-3802.
6. Zacharin M, Sabin MA, Nair VV, Dabadghao P. Addition of recombinant follicle-stimulating hormone to human chorionic gonadotropin treatment in adolescents and young adults with hypogonadotropic hypogonadism promotes normal testicular growth and may promote early spermatogenesis. *Fertil Steril*. 2012;98(4):836-842. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.022.
7. Vicari E, Mongioi A, Calogero AE, et al. Therapy with human chorionic gonadotrophin alone induces spermatogenesis in men with isolated hypogonadotrophic hypogonadism--long-term follow-up. *Int J Androl*. 1992;15(4):320-329. doi: 10.1111/j.1365-2605.1992.tb01131.x.
8. Aulitzky W, Frick J, Galvan G. Pulsatile luteinizing hormone-releasing hormone treatment of male hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril*. 1988;50(3):480-486. doi: 10.1016/s0015-0282(16)60137-1.
9. Bouloux P, Warne DW, Loumaye E, Infertility FSHSGiMs. Efficacy and safety of recombinant human follicle-stimulating hormone in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril*. 2002;77(2):270-273. doi: 10.1016/s0015-0282(01)02973-9.
10. 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(4):347-354. doi: 10.1530/eje.0.1310347.
11. Milsom S, Duggan K, O'Sullivan S, Ogilvie M, Gunn AJ. Treatment of infertility with hypogonadotropic hypogonadism: 10-year experience in Auckland, New Zealand. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2012;52(3):293-298. doi: 10.1111/j.1479-828X.2012.01450.x.
12. Salonia A, Rastrelli G, Hackett G, et al. Paediatric and adult-onset male hypogonadism. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):38. doi: 10.1038/s41572-019-0087-y.
13. El Meliegy A, Motawi A, El Salam MAA. Systematic review of hormone replacement therapy in

- the infertile man. *Arab J Urol*. 2018;16(1):140-147. doi: 10.1016/j.aju.2017.11.011.
14. Rastrelli G, Corona G, Mannucci E, Maggi M. Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study. *Andrology*. 2014;2(6):794-808. doi: 10.1111/andr.262.
 15. Efficacy and safety of highly purified urinary follicle-stimulating hormone with human chorionic gonadotropin for treating men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. European Metrodin HP Study Group. *Fertil Steril*. 1998;70(2):256-262. doi: 10.1016/s0015-0282(98)00156-3.
 16. Guo CY, Jones TH, Eastell R. Treatment of isolated hypogonadotropic hypogonadism effect on bone mineral density and bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(2):658-665. doi: 10.1210/jcem.82.2.3758.
 17. Jones TH, Darne JF, McGarrigle HH. Diurnal rhythm of testosterone induced by human chorionic gonadotropin (hCG) therapy in isolated hypogonadotropic hypogonadism: a comparison between subcutaneous and intramuscular hCG administration. *Eur J Endocrinol*. 1994;131(2):173-178. doi: 10.1530/eje.0.1310173.
 18. Jones TH, Darne JF. Self-administered subcutaneous human menopausal gonadotrophin for the stimulation of testicular growth and the initiation of spermatogenesis in hypogonadotropic hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;38(2):203-208. doi: 10.1111/j.1365-2265.1993.tb00994.x.
 19. Dwyer AA, Sykiotis GP, Hayes FJ, 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(11):E1790-1795. doi: 10.1210/jc.2013-2518.
 20. Liu PY, Baker HW, Jayadev V, Zacharin M, Conway AJ, Handelsman DJ. Induction of spermatogenesis and fertility during gonadotropin treatment of gonadotropin-deficient infertile men: predictors of fertility outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):801-808. doi: 10.1210/jc.2008-1648.
 21. Corona G, Rastrelli G, Maggi M. The pharmacotherapy of male hypogonadism besides androgens. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(3):369-387. doi: 10.1517/14656566.2015.993607.
 22. Ribeiro RS, Abucham J. Clomiphene fails to revert hypogonadism in most male patients with conventionally treated nonfunctioning pituitary adenomas. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55(4):266-271. doi: 10.1590/s0004-27302011000400005.
 23. Simoni M, Brigante G, Rochira V, Santi D, Casarini L. Prospects for FSH Treatment of Male Infertility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(7). doi: 10.1210/clinem/dgaa243.
 24. Colacurci N, De Leo V, Ruvolo G, et al. Recombinant FSH Improves Sperm DNA Damage in Male Infertility: A Phase II Clinical Trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:383. doi: 10.3389/fendo.2018.00383.
 25. Ding YM, Zhang XJ, Li JP, et al. Treatment of idiopathic oligozoospermia with recombinant human follicle-stimulating hormone: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study in Chinese population. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(6):866-871. doi: 10.1111/cen.12770.
 26. Shinjo E, Shiraishi K, Matsuyama H. The effect of human chorionic gonadotropin-based hormonal therapy on intratesticular testosterone levels and spermatogonial DNA synthesis in men with non-obstructive azoospermia. *Andrology*. 2013;1(6):929-935. doi: 10.1111/j.2047-2927.2013.00141.x.
 27. Simoni M, Santi D, Negri L, et al. Treatment with human, recombinant FSH improves sperm DNA fragmentation in idiopathic infertile men depending on the FSH receptor polymorphism p.N680S: a pharmacogenetic study. *Hum Reprod*. 2016;31(9):1960-1969. doi: 10.1093/humrep/dew167.
 28. Cannarella R, La Vignera S, Condorelli RA, Mongioi LM, Calogero AE. FSH dosage effect on conventional sperm parameters: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Asian J Androl*. 2020;22(3):309-316. doi: 10.4103/aja.aja_42_19.
 29. Attia AM, Abou-Setta AM, Al-Inany HG. Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(8):CD005071. doi: 10.1002/14651858.CD005071.pub4.
 30. El Osta R, Almont T, Diligent C, Hubert N, Eschwege P, Hubert J. Anabolic steroids abuse and male infertility. *Basic Clin Androl*. 2016;26:2. doi: 10.1186/s12610-016-0029-4.