

Erkek hipogonadotropik hipogonadizm tanılı hastaların fertilizasyon oranlarının belirlenmesi ve fertilizasyonu etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi*

Ferhat Bacaksız¹, Faruk Kılınç², Zafer Pekkolay³, Alpaslan Kemal Tuzcu³

¹Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

²Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bölümü, Elazığ

³Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bölümü, Diyarbakır

Ferhat Bacaksız orcid.org/ 0000-0002-9670-3290

Faruk Kılınç orcid.org/ 0000-0002-0198-2558

Zafer Pekkolay orcid.org/ 0000-0002-5323-2257

Alpaslan Kemal Tuzcu orcid.org/ 0000-0002-1814-9773

Öz

Amaç: Hipogonadotropik hipogonadizm tanısıyla takip edilen hastaları retrospektif olarak tarayıp, bu hastalardaki fertilizasyon oranlarını, hormonal profili ve fertilizasyon düzeyini etkileyen faktörleri araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2009-2015 yılları arasında Endokrinoloji polikliniğine başvurmuş olan erkek hipogonadizmi tanılı hastalar retrospektif olarak incelendi. 18 yaşından büyük 55 erkek hasta çalışmaya alındı. Hasta dosyalarından hastaların yaşı, boyu, ağırlığı ve testosteron düzeyleri incelendi. Tedavi öncesi (TÖ) ve tedavi sonrası (TS) testosteron, spermiogram parametreleri ve skrotal ultrasonografideki testis volümleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Ortalama testosteron seviyesi TÖ: 0.88 ± 1.3 (ng/ml), TS: 5.98 ± 2.96 (ng/ml) olup, artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$). Ortalama sağ testis volümü TÖ: 4.64 ± 4.89 mm³, TS: 6.64 ± 4.75 mm³, ortalama sol testis volümü TÖ: 4.67 ± 5.00 mm³, TS: 7.04 ± 4.32 mm³ olup, her iki testisteki volüm artışı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Hastaların tedavi öncesi bakılan testosteron düzeyi ile tedavi sonrası bakılan skrotal ultrasonografideki sağ ve sol testis volümleri arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi (sağ: $r: 0.516$, sol $r: 0.460$ $p < 0.05$). Hastaların tedavi öncesi sperm morfolojisi ile tedavi öncesi ve sonrası bakılan skrotal ultrasonografideki testis volümleri arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ($p < 0.05$). Vücut kitle indeksi (VKİ) ile tedavi sonrası sperm konsantrasyonu, toplam sperm sayısı, tedaviden önceki ve tedaviden sonraki testosteron düzeyi ile anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

Sonuç: Hastaların tedavi öncesi testosteron düzeyleri ve sperm morfolojileri ne kadar iyiye, tedavi sonrasında testis volümü anlamlı olarak artmaktadır ve testis volümlerindeki düzelmelerin, spermatogenez (sperm sayısı ve sperm konsantrasyonu) açısından iyi bir prediktif faktör olduğunu söyleyebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Hipogonadotropik hipogonadizm, testosteron, testis volümü, spermiogram

Abstract

Objective: We aimed to investigate retrospectively the patients who were followed up with hypogonadotropic hypogonadism and the factors affecting fertilization levels, hormonal profile status and fertilization rates in these patients.

Material and Methods: Patients with male hypogonadism who were admitted to the endocrinology out patient clinic between 2009-2015 were retrospectively studied. 55 male patients over 18 years of age were included in the study. Patients' age, height, weight and testosterone levels were examined. Before and after treatment, testosterone, spermiogram parameters and testicular volumes in scrotal ultrasonography were compared.

Results: The mean testosterone level was 0.88 ± 1.3 (ng / ml) and posttreatment testosterone levels: 5.98 ± 2.96 (ng / ml), and the increase was statistically significant ($p < 0.001$). Mean right testis volume pre-treatment: 4.64 ± 4.89 mm³, posttreatment: 6.64 ± 4.75 mm³, mean left testis volume pre-treatment: 4.67 ± 5.00 mm³, posttreatment: 7.04 ± 4.32 mm³, and the volume increase in both testes was statistically significant ($p < 0.05$). A significant positive correlation was found between the testosterone level of the patients before treatment and the right and left testis volume in the scrotal ultrasonography (right: $r: 0.516$, left $r: 0.460$ $p < 0.05$). There was a significant positive correlation between pre-treatment sperm morphology and testicular volumes in scrotal ultrasonography before and after treatment ($p < 0.05$). There was no significant relationship between body mass index (BMI) and posttreatment sperm concentration, total sperm count, pre-treatment and posttreatment testosterone levels ($p > 0.05$).

Conclusion: The better testosterone levels and sperm morphology of before treatment is higher the testicular volume after treatment and improvement in testicular volume is a good predictive factor in terms of spermatogenesis (sperm count and sperm concentration).

Key words: Hypogonadotrop hypogonadism, testosterone, testicular volume, spermiogram

Giriş

Erkek hipogonadizmi; testislerin testosteron üretimi (hormonogenez) ve sperm yapımındaki (spermatogenez) veya her ikisinin de birden yetersizliği sonucu ortaya çıkan klinik bir durumdur. Erkek hipogonadizmi, altta yatan bozukluğun Hipotalamus-Hipofiz-Testis aksı üzerindeki seviyeye göre primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Primerhipogonadizmde esas patoloji testislerde ve testislerin esas ürünleri olan testosteron ve /veya spermatozoa üretiminde yetersizlik vardır. Bu tipte "negatif feed-back" mekanizması bozuk olduğu için FSH ve LH düzeyleri yükselmiştir. Sekonderhipogonadizmde, bozukluk hipotalamus ve/veya anterior hipofizdedir. Hipofizden LH ve FSH salgısında yetersizlik vardır (1,2). Hipogonadizmin tedavisinin planlanmasında, hipogonadizmin tipi, derecesi ve fertilitate isteğinin olup olmaması önemlidir. Primerhipogonadizmdefertilitate mümkün olmadığından, sekonder seks karakterlerinin kazandırılması ve komplikasyonların önlenmesi için testosteron replasmanı esas ve tek tedavi yöntemidir. Hipogonadotropikhipogonadizmde ise, fertilitate mümkün olduğundan, amaç sadece sekonder seks karakterlerini geliştirmek değil, hormonogenez ve spermatogenez ile çocuk isteği varsa fertilitateyi de sağlamaktır. Bu amaçla, gonadotropin salgısındaki bozukluğun seviyesi dikkate alınarak, gonadotropin tedavisi uygulanır (1-3). Kliniğimizde hipogonadotropikhipogonadizm tanısıyla takip ettiğimiz hastalara düzenli olarak gonadotropin-replasman tedavisi yapılmaktadır.Hipogonadizmin takip ve tedavisinin daha iyi planlanması, komplikasyonlarının daha etkin şekilde önlenmesi için yeni belirteç ve takip kriterlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmamızda Dicle Üniversitesi Endokrinoloji Polikliniği'nde hipogonadotropikhipogonadizm tanısıyla takip edilen hastaları retrospektif olarak tarayıp, bu hastalardaki fertilizasyon düzeylerini, hormonal profil durumunu ve fertilizasyon düzeyini etkileyen faktörleri araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

2009-2015 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran ve izole hipogonadotropik hipogonadizm tanısı alan erkek hastaların verile-

ri retrospektif olarak tarandı. Bu çalışma için üniversitenin medikal araştırma etik kuruluna yazılı başvuru yapılarak onay alınmıştır (Onay no: 07, Onay tarihi: 26.12.2014).

18 yaşından büyük 55 erkek hasta çalışmaya alındı. Panhipopitütarizm tanısı olan, hipergonadotropik hipogonadizm olan, komorbiditesi olan, malignite tedavisi sonrası hipogonadizm gelişen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan hastaların dosyalarından, yaş, boy, ağırlık, vücut kitle indeksi (VKİ), medeni hali, tedavi öncesi ve sonrası testosteron seviyeleri, testis ultrasonografi ve spermogram bulguları incelendi. Hastaların tedavi öncesi (TÖ) ve tedavi sonrası (TS) testosteron, spermogramparametreleri ve skrotal ultrasonografideki testis volümleri karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 18.0 programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama \pm standart sapma ile kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile sunuldu. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığına bakıldı. İstatistiksel analizde değişkenler arasındaki ilişkiler için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Gruplar arasında farklılıkları karşılaştırmak için ise İmpaired Sample T testi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Demografik Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 30.2 ± 7.2 yılı (aralık; 18-47). 30 hastanın demografik verilerine ulaşıldı. Bu hastaların boy ortalaması 177.9 ± 7.6 cm, ağırlık ortalaması 83.3 ± 12.8 kg ve ortalama VKİ 26.2 ± 3.87 kg/m² saptandı (Tablo-1). 30 hastanın 15'i evliydi. Evli hastaların %53.3'ü çocuk sahibi olmuştu. VKİ ile TS sperm konsantrasyonu, toplam sperm sayısı, TÖ ve TS testosteron düzeyi ile anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo-2).

Tablo 1. Hastaların demografik bulguları.

	n	Ortalama
Yaş	55	30.2 ± 7.2
Ağırlık(kg)	30	83.3 ± 12.8
Boy(cm)	30	177.9 ± 7.6
VKİ (kg/m ²)	30	26.2 ± 3.87

VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 2. VKİ ile spermogram/testesteron ilişkisi.

		Sperm konsantrasyonu	Toplam sperm sayısı	Tedavi öncesi testesteron	Tedavi sonrası testesteron
VKİ	P değeri n	0.406 27	0.533 27	0.846 30	0.074 28

VKİ: Vücut kitle indeksi

Laboratuvar Bulguları ve Radyolojik Bulgular

53 hastanın testosteron düzeyine ulaşılmış olup TÖ ortalama testosteron seviyesi 0.88±1.3ng/ml, TSise 5.98±2.96 ng/ml olup bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0.001). 48 hastanın TÖ spermogram ile ölçülen ortalama sperm sayısı 4.87±15.24 milyon/ml, TS 10.36±23.72 milyon/ml olup yine bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0.004). 15 hastanın karşılaştırmalı testis ultrasonografisine ulaşılmış olup ortalama sağ testis volümü TÖ 4.64±4.89 mm³, TS ise 6.64±4.75 mm³, TÖ ortalama sol testis volümü 4.67±5.00 mm³, TS 7.04±4.32 mm³ olup her iki testiste-

ki volüm artışı istatistiksel olarak anlamlıydı (p < 0.05) (Tablo-3). Hastaların TÖ bakılan testosteron düzeyi ile TS bakılan skrotal ultrasonografideki sağ ve sol testis volümleri arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi (sağ: r: 0.516, sol r: 0.460 p<0.05). Hastaların TÖ sperm morfolojisi ile TÖ ve TSbakılan skrotal ultrasonografideki testis volümleri arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi (p < 0.05). Hastaların tedavi öncesine göre tedavi sonrasında testis volümlerindeki artış ne kadar fazla ise tedavi sonrasında bakılan spermogram analizinde sperm konsantrasyonunun o ölçüde arttığı tespit edildi (sağ testis r: 0.716 p <0.005, sol testis r: 0.711 p <0.05). Korelasyon verileri tablo4'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların testosteron, spermogram ve skrotal ultrasonografi testis volümütedavi öncesi-tedavi sonrası.

	n	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P Değeri
Testosteron (ng/ml)	53	0.88±1.3	5.98±2.96	0.001
Sperm hareketliliği (%)	48	10.35±25.94	13.85±22.62	0.414
İleri yönlü hareketlilik (%)	48	2.92±8.19	3.73±7.93	0.572
Sperm konsantrasyonu milyon/ml	48	4.87±15.24	10.36±23.72	0.041
Toplam sperm sayısı (milyon)	48	8.41±20.48	31.73±88.75	0.080
Sağ testis volümü (mm ³)	15	4.64±4.89	6.64±4.75	0.008
Sol testis volümü (mm ³)	15	4.67±5.00	7.04±4.32	0.002
Spermogramvolümü (ml)	48	2.08±1.53	2.81±1.67	0.003
Sperm morfolojisi (%)	48	4.91±11.7	8.20±13.5	0.161

Tablo 4. Tedavi öncesi-tedavi sonrası korelasyon tablosu.

	T.Ö. Sol testis volümü	T.Ö. Sağ testis volümü	T.S. Testesteron düzeyi	T.S. Spermogram volümü	T.S. Sperm morfolojisi	T.S. Sperm konsantrasyonu	T.S. Sol testis volümü	T.S. Sağ testis volümü
T.Ö. Testesteron Düzeyi							r:0.460 p:0.036 n:21	r:0.516 p:0.014 n:22
T.Ö. Spermio				r: 0.515 p: 0.001 n: 48				
T.Ö. Sperm Morfolojisi	r: p:0.001 n:18 r: p:0.001 n:18			r: 0.286 p: 0.049 n: 48		r : 0.012 p: 0.937 n: 48	r: p:0,001 n:19	r: p:0.001 n:18
T.S. Sperm morfolojisi			r: 0.360 p:0.009			r: 0.681 p: 0.001 n: 51		
T.S. Sperm konsantrasyonu			r: 0.494 p: 0.001 n: 51		r: 0.681 p:0.001 n:51			

Tartışma ve Sonuç

Hipogonadotropikhipogonadizm, farklı yaşlarda, kendini farklı klinik tablolarla gösteren, genital ve ekstragenital organların yetersiz gelişmesi, sekonder seks karakterlerinin gelişmemesi, erektildisfonksiyon, infertilite, psiko-sosyokültürel sorunlar gibi birçok olumsuzluğun birarada görüldüğü bir klinik antite olarak karşımıza çıkmaktadır. Hipogonadotropikhipogonadizmin primerhipogonadizmden en önemli farkı, infertilite açısından tedavi edilebilir ve insanoğlu için en önemli hayati fonksiyonlardan biri olan üreme fonksiyonlarının kazandırılabilir olmasıdır. Fakat, fertilizasyon için hipogonadotropikhipogonadizimli hastada, tedaviye testosteron yanıtı, testis volümü, spermiyogramdaki nitelik ve nicelikler fertilite için önem arz etmektedir. Hipogonadotropikhipogonadizmde yaş ilerledikçe veya ileri yaşta hastalık tespit edildiğinde çocuk sahibi olma şansı daha genç yaşlara oranla azalmaktadır. Hossenifar ve arkadaşlarının (4) 81 hastayı içeren çalışmalarında hastaların yaş ortalamasını 35.12 ± 0.62 yıl olarak tespit etmişler ve daha ileri yaşlarda tedavi ile daha düşük oranda gebelik sağlandığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda, çocuk sahibi olan hastaların yaş ortalamasını 33.6 ± 5.2 yıl, çocuk sahibi olamayan hastaların ise 36.7 ± 7.8 yıl olarak saptadık. Bu hastaların hastalıkları ile ilgili bulguları ergenlikten itibaren fark ettikleri düşünülürse, hastaneye bu kadar geç başvurmalarının nedenin, ailesel ve toplumsal kaygılarla ilişkili olabileceğini düşündük. Bazı hastaların da evlilik sonrası ortaya çıkan seksüel problemler ve infertilite nedeniyle başvurdukları söylenebilir. Pasquali ve arkadaşları (5) obezitenin devamlı olarak erektildisfonksiyonla ilişkili olduğunu söylemişlerdir. Yapılan başka çalışmalarda da erkek hipogonadizminin önemli bir nedeninin obezite olduğu gösterilmiştir (6-10). McDonald ve arkadaşları (11) yaptıkları çalışmada VKİ ile sperm konsantrasyonu ve toplam sperm sayısı dahil çoğu semen parametreleri arasında ilişki görmediklerini belirtmişlerdir, fakat VKİ ile sperm morfolojisi arasında anlamlı pozitif korelasyon bulduklarını söylemişlerdir. 21 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde obezitenin önemli ölçüde oligozoospermi ve azospermi riskini arttırdığı belirtilmiştir (12). Biz de çalışmamızda çocuk sahibi olan hastaların VKİ ortalamasını 26.81 ± 2.8 kg/m², çocuk sahibi olamayan hastaların ise 27.2 ± 2.0 kg/m² olarak saptadık. Hipogonadotropikhipogonadizm olgularında VKİ ile total sperm sayısı, sperm konsantrasyonu ve testosteron

düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon saptamadık. Daha önce bahsettiğimiz VKİ ve testosteron düzeyleri arasındaki ilişkinin hipogonadotropikhipogonadizm olgularında geçerli olmadığı, VKİ düzeyinin belirleyici bir faktör olmadığını ve obezitenin tedavi başarısızlığıyla ilişkisi olmadığını söyleyebiliriz.

Konuyla ilgili diğer çalışmalarda, HCG ve FSH tedavisi sonrasında testosteron düzeyinin keskin bir şekilde arttığı ve bununla birlikte testiküler hacmin giderek arttığı gösterilmiştir (4, 13, 14). Çalışmamızda hastaların tedavi öncesi bakılan testosteron düzeyi ile tedavi sonrası bakılan skrotal ultrasonografideki sağ ve sol testis volümleri arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit ettik. Hastaların tedavi öncesi testosteron düzeyi ne kadar iyiyse bunun testiküler volüme katkısının o kadar iyi olabileceği düşünülebilir. Bir başka deyişle testosteron düzeyi hekime başvuru sırasında normale ne kadar yakınsa testis volümünün de tedavi ile beraber o ölçüde artabileceği ileri sürülebilir.

Hossenifar ve arkadaşları (4) yapmış oldukları çalışmada tedavi öncesi testiküler volümle gebelik arasında anlamlı ilişki tespit edememişlerdir fakat yapılan diğer bazı çalışmalarda tedavi öncesi testis volümünün gebelik şansı için güçlü bir gösterge olduğu saptanmıştır (14- 16). Warne ve arkadaşları (17) rekombinant insan FSH ve HCG ile tedavi edilen hastaların ortalama testis hacminin spermatogenezin önemli bir belirleyicisi olduğunu, kendi veri analizlerinde spermatogenez ve sperm konsantrasyonu ile en güçlü korelasyon gösteren faktör olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan diğer çalışmalarda da küçük testis hacmi olan hastalarda tedavi ile daha az başarı sağlandığı gösterilmiştir (18-20). Yapılan birkaç çalışmada hipogonadotropikhipogonadizimli hastalardan ortalama testis hacmi < 4ml olanlarda spermatogenez indüksiyonunun ortalama testis hacmi daha büyük olanlara göre daha uzun sürdüğü gösterilmiştir (19, 21). Dwyer ve arkadaşları (22) ilk testis hacminin 4 ml'den küçük olmasının spermatogenezin kritik negatif prediktif faktörlerinden biri olduğunu göstermişlerdir. Liu ve arkadaşları (23) testis volümünün elde ettikleri verilerde spermatogenezin anahtar rolünde olduğunu belirtmişlerdir. Yine başka bir çalışmada testis hacminin ağırlıklı olarak mevcut spermatogenetik doku tarafından belirlendiği ve bu nedenle birbiriyle korele olduğu belirtilmiştir. (24). Corona ve arkadaşları (25) küçük testis hacminin prepubertal ve postpubertal başlangıçlı hipogonadotropikhipogonadizmin klinik bir

özelliği olduğuna dikkat çekmişlerdir ve testis hacmi ile sperm konsantrasyonu arasında anlamlı ilişki olmadığı, küçük testis veya büyük testisi olan hastalarda bir anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Biz ise, çalışmamızda hastaların tedavi sonrasında testis volümlerindeki artış ne kadar fazla ise tedavi sonrasında bakılan spermiyogram analizinde sperm konsantrasyonun o ölçüde arttığını ve testis hacmi artışı ile sperm konsantrasyonunun birbiriyle anlamlı pozitif bir korelasyon gösterdiğini saptadık. Fakat bu parametreyi değerlendirdiğimiz hasta sayısı az olduğundan, daha çok hasta ile yapılan çalışmalarla, daha doğru sonuçlar elde edilebileceğini düşünmekteyiz. Bu bulgu, hastaları takip ederken klinisyene her seferinde spermiyogram yapma gereksinimini azaltabilir. Hastanın testis volümü artmaya devam ediyorsa, hastanın tedaviye iyi cevap vereceğini düşünebilir. Testis volümünde gözlenen bu artışın, tedaviye yanıtı predikte eden bir faktör olduğu düşünülebilir.

Hossenifar ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, HCG ve r-hFSH tedavisi sonrasında sperm konsantrasyonu ile testis hacmi, normal morfoloji ve total hareketlilik arasında anlamlı ilişki olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda tedavi öncesi morfoloji ile tedavi sonrası sperm konsantrasyonu ve testis hacmi arasında anlamlı ilişki tespit edildi, fakat total hareketlilik ile ilişki saptamadık. Hastaların tedavi öncesinde sperm morfolojileri ne kadar nitelikliyse testisin o kadar nitelikli olduğu, tedavi sonrasında sperm konsantrasyonuna, spermiyogram volümüne ve testis volümündeki düzelmeye o kadar katkısının olabileceği düşünülebilir.

Sonuç olarak;

VKİ ve testosteron düzeyleri arasındaki ilişkinin, hipogonadotropik hipogonadizm olgularında geçerli olmadığı, VKİ düzeyinin fertilitede belirleyici bir faktör olmadığı, diğer bir deyişle obezitenin tedavi başarısızlığıyla ilişkisi olmadığı söylenebilir. Hastaların tedavi öncesi testosteron düzeyleri ne kadar iyiye, testis volümü o kadar artmaktadır. Hastaların tedavi sonrasında testis volümü anlamlı olarak artmaktadır ve testis volümlerindeki düzelmelerin, spermatogenez açısından iyi bir prediktif faktör olduğu söylenebilir. Hastaların testis volümü arttıkça sperm konsantrasyonu artmaktadır. Tedavi öncesi sperm morfolojisi, tedavi sonrasında sperm sayısının, sperm konsantrasyonunun ve testis hacminin belirleyici faktörlerinden

biridir.

Kaynaklar

1. Shlomommed L, Kleinberg D. Hypogonadotropic Hypogonadism. In: Larsen R, Kronenberg HM, Melmed S (eds), Williams Text Book of Endocrinology (10nd ed) Saunders, Philadelphia 2003; 177-279.
2. Jockenhövel F, Male Hypogonadism, First Edition, UNI-MED Verlag AG, Bremen 2004; 12-118.
3. Burriss AS, Rodbard HW, Winters SJ, et al. 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: 1144-9.
4. Hani Hosseinifar, Marjan Sabbaghian, Mohammad Chehrizi, et al. Assessment of Deoxyribonucleic Acid Fragmentation Index, Testicular Volume, Semen Parameters, and Hormone Profile in Gonadotropin-treated Men With Hypogonadotropic Hypogonadism. Infertility Urology 2013; 82: 1291-5.
5. Pasquali R, Patton L, Gambineri A. Obesity and infertility. Curr Opin Endocrinol. Diabetes Obes 2007; 14: 482-7.
6. Corona G, Rastrelli G, Morelli A, et al. Hypogonadism and metabolic syndrome. J Endocrinol Invest 2011; 34: 557-67.
7. Corona G, Monami M, Rastrelli G, et al. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a metaanalysis study. Int J Androl 2011; 34: 528-40.
8. Corona G, Monami M, Rastrelli G, et al. Testosterone and metabolic syndrome: a metaanalysis study. J Sex Med 2011; 8: 272-83.
9. Corona G, Mannucci E, Forti G, Maggi M. Following the common association between testosterone deficiency and diabetes mellitus, can testosterone be regarded as a new therapy for diabetes? Int J Androl 2009; 32: 431-41.
10. Saad F, Aversa A, Isidori AM, et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. Eur J Endocrinol 2011; 165: 675-85.
11. A.A. Mac Donald, A.W. Stewart, and C.M. Farquhar. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones in New Zealand men: a cross-sectional study in fertility clinics. Hum Reprod 2013; 28: 3178-87.
12. Sermondade N, Faure C, Fezeu L, Shayeb AG, Bonde JP, Jensen TK, Van Wely M, Cao J, Martini AC, Eskandar M et al. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. Hum Reprod Update 2012; 19: 1-11.
13. Ishikawa T, Ooba T, Kondo Y, et al. Assessment of gonadotropin therapy in male hypogonadotropic hypogonadism. Fertil Steril. 2007; 88: 1697-9. 61.
14. Farhat R, Al-zidjali F, Alzahrani AS. Outcome of gonadotropin therapy for male infertility due to hypogonadotrophic hypogonadism. Pituitary 2010; 13: 105-10.

15. Miyagawa Y, Tsujimura A, Matsumiya K, et al. Outcome of gonadotropin therapy for male hypogonadotropic hypogonadism at university affiliated male infertility centers: a 30-year retrospective study. *J Urol* 2005; 173: 2072-5.
16. Liu PY, Gebski VJ, Turner L, et al. Predicting pregnancy and spermatogenesis by survival analysis during gonadotrophin treatment of gonadotrophin-deficient infertile men. *Hum Reprod* 2002; 17: 625-33.
17. David W. Warne, Genevieve Decosterd, Hiroshi Okada, et al. 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.
18. Liu PY, Gebski VJ, Turner L, et al. Predicting pregnancy and spermatogenesis by survival analysis during gonadotrophin treatment of gonadotrophin-deficient infertile men. *Hum Reprod* 2002; 17: 625-33.
19. 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.
20. 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: 203-8.
21. Buchter D, Behre HM, Kliesch S, Nieschlag E. Pulsatile GnRH or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: a review of 42 cases. *Eur J Endocrinol* 1998; 139:298- 303.
22. Dwyer AA. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2015; 29: 91-103.
23. Peter Y. Liu, H. W. Gordon Baker, Veena Jayadev, et al. Induction of Spermatogenesis and Fertility during Gonadotropin Treatment of Gonadotropin-Deficient Infertile Men: Predictors of Fertility Outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 801-8.
24. Russell LD, Ren HP, SinhaHikim I, Schulze W, SinhaHikim AP. A comparative study in twelve mammalian species of volume densities, volumes, and numerical densities of selected testis components, emphasizing those related to the Sertoli cell. *Am J Anat* 1990; 188: 21-30.
25. Corona G, Rastrelli G, Vignozzi L, Mannucci E & Maggi M. How to recognize late-onset hypogonadism in men with sexual dysfunction. *Asian J Androl* 2012; 14: 251-9.