

موفقیت درمان جایگزینی گنادوتروپین‌ها در مردان مبتلا به هایپوگنادوتروپین هایپوگنادیسم در کلینیک‌های اورولوژی و غدد بیمارستان گلستان اهواز

چکیده

دریافت: ۱۴۰۱/۰۷/۱۹ ویرایش: ۱۴۰۱/۰۷/۲۶ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۹/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۱/۱۰/۰۱

زمینه و هدف: درمان بیماری هایپوگنادیسم هایپوگنادوتروپین به‌عنوان یکی از علل ناباروری در مردان توسط گنادوتروپین (HMG و HCG) موضوع این پژوهش می‌باشد. این تحقیق بر روی میزان باروری توجه بیشتری شده است. اگر چه تغییرات صفات ثانویه اندازه بیضه‌ها القای اسپرماتوژنز و فعالیت هورمونی نیز مورد توجه قرار گرفته است.

روش بررسی: در این مطالعه گذشته‌نگر و توصیفی-تحلیلی مردان مبتلا به هایپوگنادیسم هایپوگنادوتروپیک ایزوله براساس نرمال بودن سایر محورهای هیپوفیز که تمایل به باروری داشته‌اند و از آذر ۱۳۹۶ تا اسفند ۱۳۹۸ کلینیک‌های غدد و اورولوژی اهواز جهت باروری به پزشک مراجعه کرده‌اند، مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران تحت درمان همزمان HMG میزان ۷۵ واحد به‌صورت یک روز در میان (سه بار در هفته) و HCG به میزان ۵۰۰۰ واحد به‌صورت یک روز در میان دریافت کردند.

یافته‌ها: این پژوهش نشان داد سایز بیضه‌ها در ۵۴/۸٪ این بیماران افزایش یافت. صفات ثانویه (رویش موهای ثانویه) در ۸۸/۹٪ بیماران ایجاد شد. در ۳۶٪ بیمار القای اسپرماتوژنز رخ داد و ۲۹ نفر پدر شدند. در ضمن میل جنسی در ۶۷/۳٪ بیماران و فعالیت هورمونی در ۶۹/۴٪ بیماران افزایش یافت. زمان پاسخ به درمان جایگزین در بین بیماران نیز نشان داد که زمان پاسخ به درمان جایگزینی در ۴۷/۵٪ بیماران بیشتر از ۱۲ ماه می‌باشد. در ضمن ۶/۶٪ از نمونه مورد مطالعه از روش‌های کمک باروری استفاده کرده بودند.

نتیجه‌گیری: استفاده از HMG و HCG در درمان بیماری هایپوگنادیسم و هایپوگنادوتروپیک در ایجاد صفات ثانویه جنسی و افزایش فعالیت هورمونی و ایجاد باروری موثر می‌باشد.

کلمات کلیدی: گناد، هایپوگنادیسم، ناباروری، اسپرماتوژنز.

علیرضا جهانشاهی^{۱*}، علیرضا خردمند^۱، مهرنوش ذاکرکیش^۱، حمیرا رشیدی^۱، نرگس گودرزیان خوزانی^۱

۱- گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، اهواز ایران.
۲- گروه اورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، اهواز ایران.

* نویسنده مسئول: اهواز، خیابان گلستان، بیمارستان گلستان، گروه داخلی.

تلفن: ۰۶۱-۳۳۷۳۰۰۱
E-mail: jahanshahi-a@ajums.ac.ir

مقدمه

کمک می‌کنند. هورمون‌های جنسی همچنین در تولید اسپرم نقش دارند. هایپوگنادیسم همچنین ممکن است به عنوان کمبود غده شناخته شود. ممکن است هنگامی که در مردان اتفاق می‌افتد تستوسترون سرم یا آندروپس کم نامیده شود. بیشتر موارد این بیماری به‌خوبی به درمان‌های پزشکی مناسب پاسخ می‌دهد.^۱ دو نوع هایپوگنادیسم اولیه و مرکزی وجود دارد. هایپوگنادیسم اولیه:

هایپوگنادیسم (Hypogonadism) زمانی اتفاق می‌افتد که غدد جنسی هورمون‌های جنسی کمی ایجاد می‌کند. غدد جنسی، که به آنها گناد نیز گفته می‌شود، در درجه اول بیضه در مردان و تخمدان‌ها در زنان است. هورمون‌های جنسی به کنترل خصوصیات جنسی ثانویه

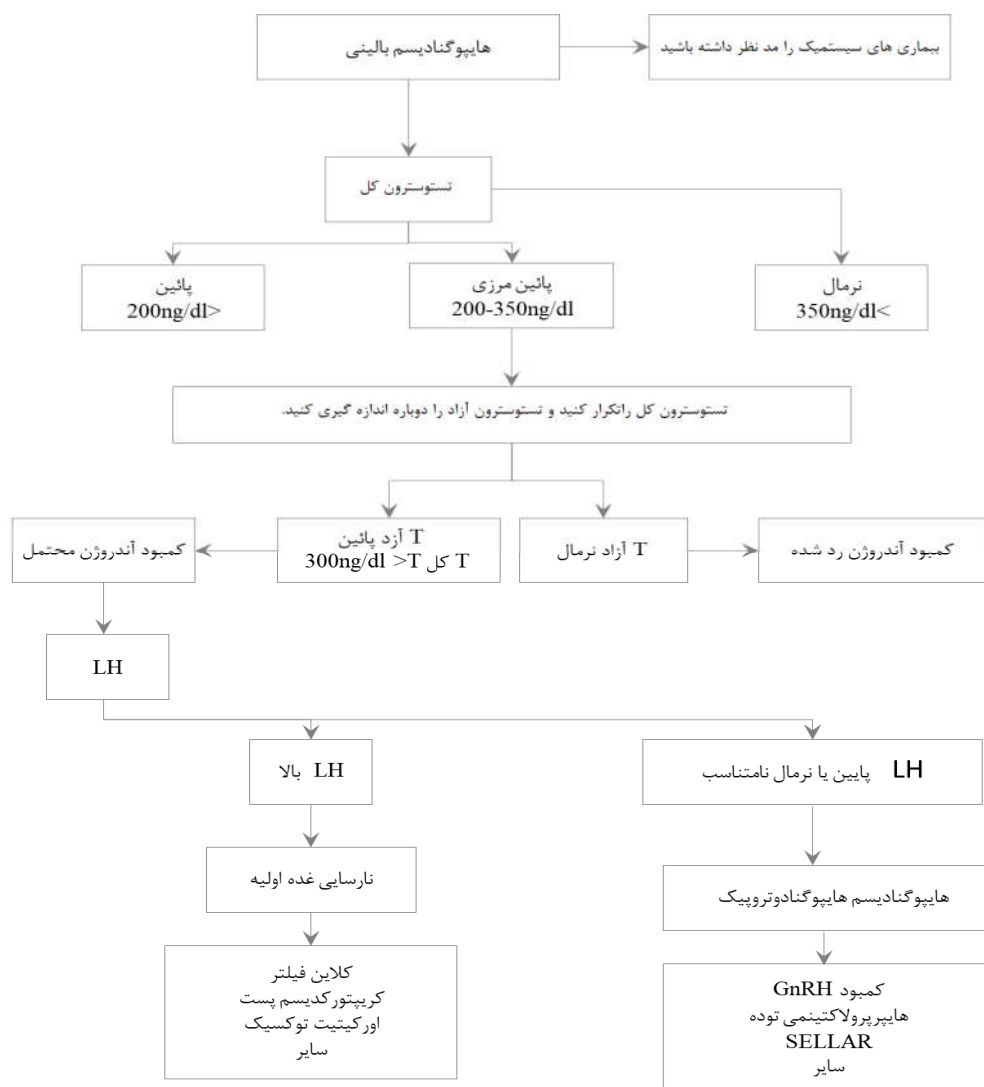
است که بدن فرد فاقد آن است، از جمله تستوسترون، استروژن و پروژسترون یا هورمون‌های هیپوفیز.^۴ تستوسترون یک آندروژن یا هورمون جنسی است که نقش مهمی در بلوغ و باروری مردان داشته و بر میل جنسی نیز اثرگذار است حداقل مقدار نرمال آن $2/64 \text{ ng/dl}$ می‌باشد. هورمون‌های LH و FSH توسط هیپوفیز قدامی ترشح شده و بر گنادها اثر گذاشته و سبب تولید هورمون‌های جنسی توسط بیضه و تخمدان می‌شوند. در مردان مقادیر نرمال FSH حدوداً $1/3$ تا $19/3$ و LH حدود $1/9$ تا 9 mIU/ml می‌باشد.^۵ در صورتی که عارضه به دلیل نارسایی بیضه ایجاد شود، مردان بزرگسال با درمان جایگزینی تستوسترون قابل درمان هستند. این روش درمانی می‌تواند عملکرد جنسی را بهبود بخشد و قدرت عضلات را افزایش دهد. در پسران و مردان جوان، از دوزهای پایین تستوسترون به مرور زمان می‌توان برای جایگزینی تستوسترون طبیعی که در دوران بلوغ استفاده می‌شود، استفاده کرد. که خطر عوارض منفی ناشی از مصرف هورمون را کاهش می‌دهد. افزون‌بر تحریک بلوغ، درمان جایگزینی تستوسترون برای مردان جوان می‌تواند، توده عضلانی را افزایش دهد و رشد موی ثانویه در صورت و ناحیه اگزیلاری و ژینتالیال را تقویت کند.^۶ ویژگی‌های بالینی هایپوگنادیسم مردانه به اندازه کافی شناخته شده است و علل آن به اندازه کافی شناخته شده است و تست‌های محور هایپوتالاموس، هیپوفیز، بیضه به اندازه کافی دقیق هستند که امکان تشخیص را در اکثر بیماران فراهم می‌کند.^۸

روش بررسی

در این مطالعه گذشته‌نگر، توصیفی-تحلیلی مردان مبتلا به هایپوگنادیسم هایپوگنادوتروپیک ایزوله (تشخیص داده شده براساس نرمال بودن سایر محورهای هیپوفیز و MRI نرمال) که تمایل به باروری داشته‌اند و از آذر ۱۳۹۶ تا اسفند ۱۳۹۸ در کلینیک‌های غدد و اورولوژی اهواز جهت باروری به پزشک مراجعه کرده‌اند، مورد بررسی قرار گرفتند. در این بیماران فاکتورهایی شامل سن، اندازه بیضه‌ها و کریپتورکیدیسم پیش از شروع درمان ثبت می‌شود. FSH و LH و تستوسترون پیش از شروع درمان و تعداد اسپرم در اسپرم آنالیز اندازه‌گیری شد (نمودار ۱). این بیماران تحت درمان همزمان HMG به میزان ۷۵ واحد به‌صورت یک روز در میان (سه بار در هفته) و

هایپوگنادیسم اولیه بدین معناست که به دلیل مشکلی در غدد جنسی هورمون‌های جنسی کافی در بدن وجود ندارد. غده‌های جنسی هنوز این پیام را دریافت می‌کنند که هورمون‌هایی از مغز تولید شود، اما آنها قادر به تولید هورمون نیستند.

هایپوگنادیسم مرکزی (ثانویه): در هایپوگنادیسم مرکزی، مشکل در مغز نهفته است. هیپوتالاموس و غده هیپوفیز به‌درستی کار نمی‌کنند. علل هایپوگنادیسم اولیه عبارتند از: اختلالات خودایمنی، مانند بیماری آدیسون و کاهش فشارخون تیروئید، اختلالات ژنتیکی مانند سندرم ترنر (Turner syndrome) و سندرم کلایفتر (Klinefelter syndrome)، بیماری‌های کبد و کلیه، کوچک بودن بیضه‌ها و هموکروماتوز، که وقتی بدن آهن زیادی جذب می‌کند اتفاق می‌افتد. قرار گرفتن در معرض تابش اشعه‌ها و جراحی روی اندام‌های جنسی تاثیرگذار است. هایپوگنادیسم مرکزی ممکن است ناشی از، اختلالات ژنتیکی مانند سندرم کالمان (Kallmann syndrome)، عفونت‌ها از جمله HIV، اختلالات هیپوفیز، بیماری‌های التهابی از جمله سارکوئیدوز، سل و هیستوسیتوز، چاقی، کاهش سریع وزن، کمبودهای تغذیه‌ای، استفاده از استروئیدها یا مواد افیونی، جراحی مغز، قرار گرفتن در معرض تابش، آسیب به غده هیپوفیز یا هیپوتالاموس، تومور در غده هیپوفیز و غیره باشد.^۳ هایپوگنادیسم هایپوگنادوتروپیک مرکزی (Central hypogonadotropic hypogonadism (CHH) یک بیماری پاتولوژیک در حال ظهور است که اغلب با اضافه وزن، سندرم متابولیک، دیابت و نقص خط میانی همراه است. هایپوگنادیسم می‌تواند ناشی از یک اختلال اولیه بیضه باشد و یا به اختلال ثانویه عملکرد هیپوتالاموس-هیپوفیز (هایپوگنادوتروپیک) منجر شود. هایپوگنادیسم هایپوگنادوتروپیک می‌تواند مادرزادی یا اکتسابی باشد. بروز هایپوگنادوتروپی مادرزادی تقریباً یک مورد به ازای هر ۱۰۰۰۰۰ تولد زنده و تقریباً $3/2\%$ است. درمان هایپوگنادیسم هایپوگنادوتروپیک بستگی به تمایل بیمار برای باروری در آینده دارد. درمان جایگزینی با هورمون تستوسترون یک درمان کلاسیک برای هایپوگنادیسم است. روش‌های درمانی GnRH بهترین هستند که با جایگزینی هورمون درمانی درمان می‌شود. اما ممکن است بسته به علت دقیق وضعیت فرد، دوره درمانی متفاوت باشد. علائم هایپوگنادیسم اغلب با درمان مناسب بهبود می‌یابد. روش درمانی جایگزینی با هورمون شامل مصرف داروهای حاوی هورمونی



نمودار ۱: ارزیابی هایپوگنادیسم بالینی

یافته‌ها

بررسی فراوانی متغیر پاسخ به درمان نیز نشان داد ۵۹٪ از نمونه مورد مطالعه پاسخ موفقیت‌آمیز به درمان داشتند و ۴۱٪ پاسخ موفقیت‌آمیز به درمان نداشتند و در ادامه تعیین وضعیت باروری در بین بیماران نشان داد که ۴۷/۵٪ از نمونه مورد مطالعه بارور شده و ۵۲/۵٪ بارور نشده‌اند. زمان پاسخ به درمان جایگزین در بین بیماران

HCG به میزان ۵۰۰۰ واحد به صورت یک روز در میان (سه بار در هفته) قرار گرفتند. بیماران هر سه ماه یکبار از نظر میزان تستوسترون و S/A مورد ارزیابی قرار گرفتند. بیضه‌ها از نظر افزایش سایز چک شدند. زمانی که سطح تستوسترون به چهار برابر حداقل نرمال رسید میزان HCG کاهش یافت. مبنای موفقیت درمان مشاهده اسپرم در S/A است که در نتیجه آن می‌توان روش‌های کمک باروری یا ART را در این افراد انجام داد.

نیز نشان داد که زمان پاسخ به درمان جایگزینی در ۱۴/۸٪ بیماران کمتر از سه ماه، ۳۷/۷٪ بین ۳-۱۲ ماه و ۴۷/۵٪ بیماران بیشتر از ۱۲ ماه می‌باشد. میانگین سنی در مطالعه ۲۸/۷ سال بود.

نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که سایز بیضه‌ها، در ۵۴/۸٪ بیماران افزایش یافت. صفات ثانویه (رویش موهای ثانویه) در ۸۸/۹٪ بیماران ایجاد شد، در ۳۶ بیمار القای اسپرماتوزن رخ داد و ۲۹ بیمار نیز پدر شدند. در ضمن میل جنسی در ۶۷/۳٪ بیماران و فعالیت هورمونی در ۶۹/۴٪ بیماران افزایش یافت.

از دیگر اهداف این پژوهش تعیین فراوانی متغیر LH در بین بیماران می‌باشد که نتایج پژوهش نشان داد در ۸۲٪ از بیماران میزان LH پایین و در ۱۸٪ LH نرمال می‌باشد. همچنین بررسی توزیع فراوانی متغیر FSH در نمونه‌های پژوهش نشان داد که ۸۰/۳٪ از نمونه مورد مطالعه FSH پایین داشته و در ۱۹/۷٪ بیماران FSH نرمال می‌باشد. یکی دیگر از شاخص‌های مورد بررسی در این پژوهش میزان Testosterone بوده که یافته‌های پژوهش نشان داد میزان Testosterone در ۸۰/۳٪ بیماران پایین و در ۱۹/۷٪ نرمال می‌باشد. فراوانی Cryptorchidism در بین بیماران نیز نشان داد که ۲۶/۲٪ از نمونه مورد مطالعه شاخص مذکور را دارند و ۷۳/۸٪ شاخص مذکور را ندارند. یافته‌های توزیع فراوانی روش‌های کمک باروری نشان داد که ۶/۶٪ از نمونه مورد مطالعه از روش‌های کمک باروری استفاده کردند و ۹۳/۴٪ از روش‌های کمک باروری استفاده نکردند (جدول ۱).

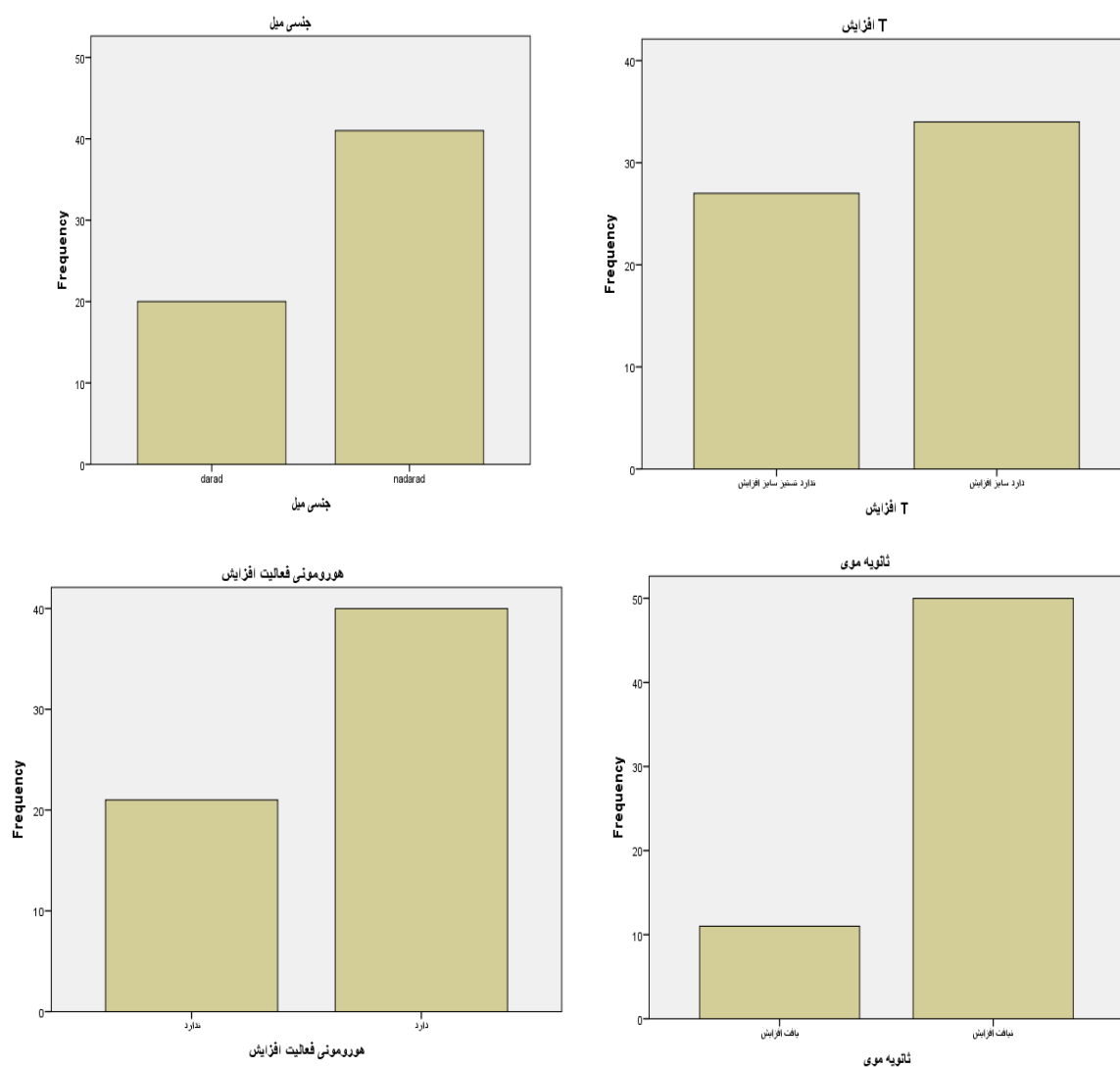
بحث

در این مطالعه گذشته‌نگر توصیفی-تحلیلی مردان مبتلا به هایپوگنادیسم هایپوگنادوتروپیک ایزوله (تشخیص داده شده براساس نرمال بودن سایر محورهای هیپوفیز، MRI نرمال) که تمایل به باروری داشته‌اند و از سال ۱۳۹۶ جهت باروری به پزشک مراجعه کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه فاکتورهایی شامل اندازه بیضه‌ها، میزان FSH و LH و تستوسترون و غیره اندازه‌گیری و بررسی شد.

بررسی فراوانی متغیر پاسخ به درمان نیز نشان داد ۵۹٪ از نمونه مورد مطالعه پاسخ به درمان دادند و ۴۱٪ پاسخ به درمان ندادند. در

جدول ۱: فراوانی و درصد فراوانی متغیرهای مورد بررسی

متغیرها	وضعیت	تعداد(درصد)
پاسخ به درمان	دارد	۳۶(۵۹)
	ندارد	۲۵(۴۱)
باروری	دارد	۲۹(۴۷/۵)
	ندارد	۳۲(۵۲/۵)
Cryptorchidism	دارد	۱۶(۲۶/۲)
	ندارد	۴۵(۷۳/۸)
LH	Low	۵۰(۸۲/۰)
	Normal	۱۱(۱۸/۰)
FSH	Low	۴۹(۸۰/۳)
	Normal	۱۲(۱۹/۷)
Testosterone	Low	۴۹(۸۰/۳)
	Normal	۱۲(۱۹/۷)
سایز بیضه‌ها	افزایش	۳۴(۵۴/۸)
	بدون تغییر	۲۷(۳۵/۲)
میل جنسی	افزایش	۴۱(۶۷/۳)
	بدون تغییر	۲۰(۳۲/۷)
موی ثانویه	افزایش	۵۴(۸۸/۹)
	بدون تغییر	۷(۱۲/۱)
فعالیت هورمونی	افزایش	۴۲(۶۹/۴)
	بدون تغییر	۱۷(۳۱/۶)
اندازه بیضه‌ها پس از پاسخ به درمان	Low	۵۶(۹۱/۸)
	Normal	۵(۸/۲)
زمان پاسخ به درمان جایگزینی	<۳ Month	۹(۱۴/۸)
	۳-۱۲	۲۳(۷۳/۳)
A20	>۱۲ Month	۲۹(۴۷/۵)
	دارد	۵۷(۹۳/۴)
پرولاکتین	ندارد	۴(۶/۶)
	نرمال	۵۷(۹۳/۴)
N/S	غیرنرمال	۴(۶/۶)
	<۱ Milion	۵۷(۹۳/۴)
روش‌های کمک باروری	>۱ Milion	۴(۶/۶)
	استفاده کردند	۴(۶/۶)
BMI	استفاده نکردند	۵۷(۹۳/۴)
	۳۰<	۷(۱۲/۱)
	<۳۰	۴۲(۶۹/۴)



شکل ۱: درصد فراوانی متغیرهای مورد بررسی در مردان مورد مطالعه

رویش موهای ثانویه) در ۸۸/۹ بیماران ایجاد شد. در ۳۶ بیمار القای اسپرماتوزنز رخ داد و ۲۹ نفر پدر شدند. در ضمن میل جنسی در ۶۷/۳٪ بیماران و فعالیت هورمونی در ۶۹/۴٪ بیماران افزایش یافت و زمان پاسخ به درمان جایگزین در بین بیماران نیز نشان داد که زمان پاسخ به درمان جایگزینی در ۴۷/۵٪ بیماران بیشتر از ۱۲ ماه می‌باشد. در ضمن ۶/۶٪ از نمونه‌های مورد مطالعه از روش‌های کمک باروری

ادامه تعیین وضعیت باروری در بین بیماران نشان داد که ۴۷/۵٪ از نمونه مورد مطالعه بارور شده و ۵۲/۵٪ بارور نشدند. زمان پاسخ به درمان جایگزین در بین بیماران نیز نشان داد که زمان پاسخ به درمان جایگزینی در ۱۴/۸٪ بیماران کمتر از سه ماه، ۳۷/۷٪ بین ۳-۱۲ ماه و ۴۷/۵٪ بیماران بیشتر از ۱۲ ماه می‌باشد. نتایج این پژوهش نشان داد که سبب بیضه‌ها در ۵۴/۸٪ این بیماران افزایش یافت. صفات ثانویه

فراوانی Cryptorchidism در بین بیماران نیز نشان داد که ۲۶/۲٪ از نمونه‌های مورد مطالعه شاخص مذکور را دارند و ۷۳/۸٪ شاخص مذکور را ندارند. قابل ذکر است در مطالعه ما بیماران با بیضه نزول نکرده در مقایسه با بیضه نزولی، سن کمتر و بیضه کوچکتر و سطح تستوسترون کمتری دارند.^{۲۳، ۲۴} همچنین Pitteloud و همکاران در مطالعه‌ای با عنوان عوامل پیش‌بینی‌کننده نتیجه درمان طولانی‌مدت GnRH در مردان مبتلا به هایپوگنادیسم هایپوگنادوتروپ ایدیوپاتیک، نشان دادند که در مردان مبتلا به این بیماری با علت ناشناخته درمان طولانی‌مدت با GnRH می‌تواند باعث القای تولید آندروژن، ویریلیزاسیون (Virilization) و اسپرماتوژن گردد.^{۲۵، ۲۶}

Samli و همکاران در مطالعه‌ای با عنوان القای اسپرماتوژن در هایپوگنادیسم هایپوگنادوتروپ ایدیوپاتیک درمان با گنادوتروپین آگزوژن انجام دادند و مشاهده کردند که باعث بهبود اسپرماتوژن و موفقیت در باروری می‌گردد. در این مطالعه نشان داده شد که تزریق گنادوتروپین زیرپوستی یا درمان ضربان‌دار GnRH باعث ایجاد خصوصیات جنسی ثانویه و اسپرماتوژن و همچنین بزرگ شدن بیضه می‌شود.^{۲۷} Hofstra و همکاران طی مطالعه‌ای با عنوان شیوع بالای هایپوگنادیسم هایپوگنادوتروپیک در مردان مراجعه‌کننده برای درمان چاقی، نتیجه گرفتند این وضعیت در مردان چاق نسبت به مردان دارای وزن طبیعی بالاتر است، اما در مطالعه ما چنین ارتباطی یافت نشد.^{۲۸}

همچنین Bouvattier و همکاران در مطالعه‌ای با عنوان درمان با گنادوتروپین در CHH مشاهده کردند که در مردانی که به‌طور مادرزادی دچار اختلال هستند درمان زود هنگام در دوره کودکی و پیش از بلوغ با گنادوتروپین‌ها می‌تواند باعث بهبود عملکرد جنسی و افزایش قدرت باروری فرد در بزرگسالی گردد با درمان ترکیبی بیماران ۵/۸۷٪ باروری داشتند.^{۲۹، ۳۰}

Prior و همکاران در مطالعه‌ای با عنوان القای باروری در مردان نشان دادند درمان با hCG می‌تواند به بهبود اسپرماتوژن و باروری کمک کند.^{۳۱}

Boehm و همکاران در مطالعه‌ای با عنوان بیانیه اجماع اروپا دریافتند که پاتوژن، تشخیص و درمان تجویز طولانی‌مدت GnRH باعث بهبود اسپرماتوژن و عملکرد جنسی می‌شود.^{۳۲} حجم بیضه پایه بیشتر و سابقه عدم کریپتورکیدیسیم مهمترین عوامل نشان‌دهنده ظهور

استفاده کردند و ۹۳/۴٪ از روش‌های کمک باروری استفاده نکردند. در مطالعه انجام شده توسط Mingrone گزارش شد که بیماران با BMI کمتر از ۳۰ در مقایسه با BMI بالاتر از ۳۰ شانس بیشتری برای اسپرماتوژن داشتند.^۹ همچنین Giagulli نشان داد افراد چاق ریسک کمتری برای باروری دارند.^{۱۰} در مطالعه Deslypere سن بالاتر برای درمان با HCG/HMG بود که این مورد می‌تواند ناشی از اشتیاق باروری در سن بالاتر جهت درمان برای بیماران باشد.^{۱۱} لازم به ذکر است مراجعه‌کنندگان در مطالعه ما میانگین سنی کمتر از ۳۰ سال داشتند.

یکی دیگر از شاخص‌های مورد بررسی در این پژوهش میزان Testosterone بوده که یافته‌های پژوهش نشان داد میزان Testosterone در ۸۰/۳٪ بیماران پایین و در ۱۹/۷٪ نرمال می‌باشد.

LYLP نشان داد که سطح تستوسترون عامل موثر در میزان باروری مردان نابارور می‌باشد.^{۱۲} Vermeulen و همکاران در بررسی نقش سطح سرمی تستوسترون به‌عنوان یک فاکتور پیشگویی‌کننده در پاسخ به درمان با کلومیفن در ناباروری مردان نشان دادند که مردان نابارور دارای سطح تستوسترون پایینی می‌باشند که همسو با نتایج این پژوهش و مطالعات Bermner, Sartorius, Caronia می‌باشد.^{۱۳-۱۶}

یکی دیگر از اهداف پژوهش تعیین درصد فراوانی اندازه بیضه‌ها در بین بیماران بوده که اندازه بیضه‌ها در ۹۱/۸٪ بیماران کوچک و در ۸/۲٪ بیماران نرمال بوده است. لازم به ذکر است پس از درمان سایز بیضه‌ها در ۵۴/۸٪ بیماران افزایش یافت و صفات ثانویه (رویش موهای ثانویه) در ۸۸/۹٪ بیماران ایجاد شد Cooper نشان داد که توزیع مرجع صحیح ویژگی‌های اسپرم در مردان بارور در تعدادی از کشورها ابزار مناسبی را در ارتباط با داده‌های بالینی برای ارزیابی کیفیت اسپرم و چشم‌انداز بالینی جهت باروری ارائه دادند که مطالعات فوق کاملاً منطبق با مطالعات WHO بود.^{۱۷، ۱۸} توزیع فراوانی پرولاکتین در بین بیماران نیز نشان داد که ۹۳/۴٪ از نمونه مورد مطالعه پرولاکتین نرمال دارند و ۶/۶٪ پرولاکتین غیرنرمال دارند. همچنین در مطالعات دیگر نشان داده شد که افزایش پرولاکتین در مردان منجر به هایپوگنادیسم و کاهش تستوسترون می‌شود. افزایش این هورمون به‌طور غیرمستقیم منجر به کاهش میل جنسی، اختلال در نعوظ، کاهش حجم منی و تعداد اسپرم می‌گردد. که این عارضه در ۱۰ تا ۴۰٪ مردان نابارور دیده می‌شود.^{۱۹-۲۲}

موفقیت بیشتری همراه بود که ۶۸٪ با درمان گنادوتروفین به بارداری دست یافتند.^{۳۵} ۱۷ نفر از افراد مورد مطالعه ما دارای کمتر از یک میلیون اسپرم و ۱۹ نفر دارای بالای یک میلیون اسپرم شدند. در ۲۵ نفر هیچ اسپرمی یافت نشد که در مطالعه ما نسبت به مطالعات دیگر بیماران میزان کمتری اسپرم پیدا کردند که این اختلاف می‌تواند ناشی از مدت زمان کمتر و طول درمان کمتر نسبت به مطالعاتی بود که مدت طولانی‌تر و دوز داروی بیشتری استفاده کرده بودند.^{۳۶}

لازم به ذکر است که پتانسیل باروری می‌تواند بستگی به وضعیت بیماران و ویژگی سنی و جمعیت شناختی آنها مرتبط باشد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل (بخشی از) پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی فراوانی موفقیت درمان جایگزینی گنادوتروپین‌ها در مردان مبتلا به هایپوگنادوتروپین هایپوگنادیسم و برخی فاکتورهای پیشگویی‌کننده در کلینیک‌های اورولوژی و غدد بیمارستان گلستان اهواز در سال ۱۴۰۰" و کد D-0013 می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی جندی شاپور اهواز اجرا شده است.

زودتر اسپرم هستند که در مطالعه Liu بررسی شده و منطبق بر مطالعه ما می‌باشد.^{۳۳}

McBride و همکاران طی یک مطالعه مروری با عنوان بازیابی اسپرماتوزن پس از درمان جایگزینی تستوسترون یا استفاده از استروئیدهای آنابولیک-آندروژنیک، تاثیر درمان با تستوسترون را مورد بررسی قرار داده و مشاهده کردند که باعث بهبود اسپرماتوزن و موفقیت در باروری می‌شود و می‌توان میزان حاملگی را ۵۰ تا ۸۰٪ بالا برد که نتایج مطالعه مذکور بالاتر از مطالعه ما بود.^{۳۴}

Ortacı و همکاران طی مطالعه‌ای با عنوان ارزیابی درمان جایگزین مشاهده کردند که در مردان مبتلا که دچار آرواسپرمی هستند، درمان می‌تواند با موفقیت سبب القای اسپرماتوزن و بهبود باروری گردد. این مطالعه بر روی ۱۱۲ مردی که علائمی مانند کاهش تستوسترون، LH و FSH بودند انجام شد. همچنین مشخص شد که میزان موفقیت با اندازه بیضه و سن فرد ارتباط مستقیم داشت. به عبارتی درمان با LH و FSH در مردانی که سایز بیضه بزرگتر و سن بیشتری داشتند با

References

- Dobs AS, El-Deiry S, Wand G, Wiederkehr M. Central hypogonadism: distinguishing idiopathic low testosterone from pituitary tumors. *Endocrine Practice* 1998;4(6):355-9.
- Fraietta R, Zylberstejn DS, Esteves SC. Hypogonadotropic hypogonadism revisited. *Clinics* 2013;68:81-8.
- Grinson RP, Urrutia M, Rey RA. Male central hypogonadism in paediatrics—the relevance of follicle-stimulating hormone and sertoli cell markers. *European Endocrinology* 2018;14(2):67.
- Marino M, Moriondo V, Vighi E, Pignatti E, Simoni M. Central hypogonadotropic hypogonadism: genetic complexity of a complex disease. *International Journal of Endocrinology* 2014;2014.
- Samli MM, Demirbas M, Guler C. Induction of spermatogenesis in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism with gonadotropins in older men. *Archives of andrology* 2004;50(4):267-71.
- Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010;95(6):2536-59.
- GLASS AR, SWERDLOFF RS, BRAY GA, DAHMS WT, ATKINSON RL. Low serum testosterone and sex-hormone-binding-globulin in massively obese men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1977;45(6):1211-9.
- Purifoy FE, Koopmans LH, Mayes DM. Age differences in serum androgen levels in normal adult males. *Human Biology* 1981;499-511.
- Mingrone G, Greco AV, Giancaterini A, Scarfone A, Castagneto M, Pugeat M. Sex hormone-binding globulin levels and cardiovascular risk factors in morbidly obese subjects before and after weight reduction induced by diet or malabsorptive surgery. *Atherosclerosis* 2002;161(2):455-62.
- Giagulli VA, Kaufman JM, Vermeulen A. Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1994;79(4):997-1000.
- Deslypere JP, Vermeulen A. Leydig cell function in normal men: effect of age, life-style, residence, diet, and activity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1984;59(5):955-62.
- Ly LP, Sartorius G, Hull L, Leung A, Swerdloff RS, Wang C, Handelsman DJ. Accuracy of calculated free testosterone formulae in men. *Clinical endocrinology* 2010;73(3):382-8.
- Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1999;84(10):3666-72.
- Bremner WJ, Vitiello MV, Prinz PN. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1983;56(6):1278-81.
- Sartorius G, Spasevska S, Idan A, Turner L, Forbes E, Zamojska A, Allan CA, Ly LP, Conway AJ, McLachlan RI, Handelsman DJ. Serum testosterone, dihydrotestosterone and estradiol concentrations in older men self-reporting very good health: The healthy man study. *Clinical endocrinology* 2012;77(5):755-63.
- Caronia LM, Dwyer AA, Hayden D, Amati F, Pitteloud N, Hayes FJ. Abrupt decrease in serum testosterone levels after an oral glucose load in men: implications for screening for hypogonadism. *Clinical endocrinology* 2013;78(2):291-6.
- Cooper TG, Noonan E, Von Eckardstein S, Auger J, Baker HG, Behre HM, Haugen TB, Kruger T, Wang C, Mbizvo MT, Vogelsohn KM. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Human reproduction update* 2010;16(3):231-45.
- World Health Organisation. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Cambridge university press; 1999.
- Finkelstein JS, Lee H, Burnett-Bowie SA, Pallais JC, Yu EW, Borges LF, Jones BF, Barry CV, Wulczyn KE, Thomas BJ, Leder BZ. Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual

- function in men. *New England Journal of Medicine* 2013;369(11):1011-22.
20. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Wu FC, Yialamas MA. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2018;103(5):1715-44.
 21. Bhasin S, Storer TW, Berman N, Yarasheski KE, Clevenger B, Phillips J, Lee WP, Bunnell TJ, Casaburi R. Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1997;82(2):407-13.
 22. Tagatz G, Fialkow PJ, Smith D, Spadoni L. Hypogonadotropic hypogonadism associated with anosmia in the female. *New England Journal of Medicine* 1970;283(24):1326-9.
 23. Merke DP, Tajima T, Baron J, Cutler Jr GB. Hypogonadotropic hypogonadism in a female caused by an X-linked recessive mutation in the DAX1 gene. *New England Journal of Medicine* 1999;340(16):1248-52.
 24. Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM, Doppelt SH, Rosenthal DI, Segre GV, Crowley JR WF. Increases in bone density during treatment of men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1989;69(4):776-83.
 25. Yesilova Z, Ozata M, Kocar IH, Turan M, Pekel A, Sengul A, Ozdemir IC. The effects of gonadotropin treatment on the immunological features of male patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000;85(1):66-70.
 26. Pitteloud N, Hayes FJ, Dwyer A, Boepple PA, Lee H, Crowley Jr WF. Predictors of outcome of long-term GnRH therapy in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002;87(9):4128-36.
 27. Samli MM, Demirbas M, Guler C. Induction of spermatogenesis in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism with gonadotropins in older men. *Archives of andrology* 2004;50(4):267-71.
 28. Hofstra J, Loves S, Van Wageningen B, Ruinemans-Koerts J, Jansen I, De Boer H. High prevalence of hypogonadotropic hypogonadism in men referred for obesity treatment. *Neth J Med* 2008;66(3):103-9.
 29. Bouvattier C, Maione L, Bouligand J, Dodé C, Guiochon-Mantel A, Young J. Neonatal gonadotropin therapy in male congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Nature Reviews Endocrinology* 2012;8(3):172-82.
 30. Ho CC, Tan HM. Treatment of the hypogonadal infertile male-a review. *Sexual medicine reviews* 2013;1(1):42-9.
 31. Prior M, Stewart J, McEleny K, Dwyer AA, Quinton R. Fertility induction in hypogonadotropic hypogonadal men. *Clinical Endocrinology* 2018;89(6):712-8.
 32. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, De Roux N, Dodé C, Dunkel L, Dwyer AA, Giacobini P, Hardelin JP, Juul A, Maghnie M. European consensus statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism-pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology* 2015;11(9):547-64.
 33. Liu Z, Mao J, Wu X, Xu H, Wang X, Huang B, Zheng J, Nie M, Zhang H. Efficacy and outcome predictors of gonadotropin treatment for male congenital hypogonadotropic hypogonadism: a retrospective study of 223 patients. *Medicine* 2016;95(9).
 34. McBride JA, Coward RM. Recovery of spermatogenesis following testosterone replacement therapy or anabolic-androgenic steroid use. *Asian journal of andrology* 2016;18(3):373.
 35. 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 journal of andrology* 2019;21(6):623.

Success of gonadotropin replacement therapy in men with hypogonadotropic hypogonadism in urology and endocrinology clinics of Golestan Hospital in Ahvaz

Abstract

Received: 11 Oct. 2022 Revised: 18 Oct. 2022 Accepted: 14 Dec. 2022 Available online: 22 Dec. 2022

Alireza Jahanshahi M.D.^{1*}
Alireza Kheradmand M.D.²
Mehrnosh Zakerkish M.D.¹
Homeira Rashidi M.D.¹
Narges Goudarzian Khozani M.D.¹

1- Department of Internal Medicine, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

2- Department of Urology, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

*Corresponding author: Department of Internal Medicine, Golstan St., Golstan Hospital, Ahvaz, Iran.
Tel: +98-61-33743001
E-mail: jahanshahi-a@ajums.ac.ir

Background: The treatment of male hypogonadotropic hypogonadism leading to infertility in men and caused by gonadotropin is the subject of the current thesis. In this research, particularly, the fertility rate has been noticed. However, changes in the secondary traits of testes size, induction of spermatogenesis, and hormonal activity have also been considered. This project is to investigate the effectiveness of the mentioned treatment in creating fertility in the spouses of patients and comparing it with other researches conducted in other centers of the world.

Methods: In this retrospective and descriptive-analytical study, men with isolated hypogonadotropic hypogonadism based on the normality of other pituitary axes who had a tendency to be fertile were studied. From November 2017 to February 2020, these patients had been referred to the doctor at the endocrinology and urology clinics of Ahvaz for fertility purposes. The initial test was based on clinical examinations and testosterone measurement and sperm count for the patients was recorded after the treatment. The treated patients simultaneously received HMG 75 units every other day (three times a week) and HCG 5000 units every other day. Hormonal evaluation and clinical examinations were assessed again.

Results: This research showed that the size of the testicles increased in 54.8% of these patients. Secondary characteristics (secondary hair growth) were developed in 88.9% of the patients. Spermatogenesis induction occurred in 36 patients, 29 of whom became fathers. Meanwhile, in 67.3% of patients, sexual desire and in 69.4% of them hormonal activity increased. In addition, it was observed that the response time to replacement therapy is more than 12 months in 47.5% of the patients. Moreover, 6.6% of the study samples had used assisted reproductive methods.

Conclusion: The results of this research indicate the timely initiation of treatment to improve infertility and treat hypogonadism among men. According to the results, it seems that the use of HMG and HCG in the treatment of hypogonadotropic hypogonadism disease is effective in creating secondary sexual characteristics and increasing hormonal activity and fertility.

Keywords: gonad, hypogonadism, infertility, spermatogenesis.

