

T. C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

PARS YEL ANDROJEN YETERSİZLİĞİNİN
ALT ÜRİN SİSTEMİ VE EREKTİL FONKSİYONA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tunç OZAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

Elazığ

2008

TE EKKÜR

Uzmanlık e itimim boyunca ve tezimin hazırlanması a amasında her türlü destek ve yardımlarından dolayı de erli hocam Prof. Dr. rfan ORHAN'a minnet ve ükranlarımı arz ederim.

Üroloji ihtisasım süresince e itimime olan katkılarından dolayı hocalarım; Prof.Dr. Arslan ARDIÇO LU'na, Prof.Dr. Orhan YALÇIN'a, Prof.Dr. Mustafa Kemal AT KELER'e, Doç.Dr. Rahmi ONUR'a, Doç.Dr. Enver ÖZDEM R'e ve birlikte çalı ma fırsatı buldu um mesai arkada larım Op .Dr. Mustafa KANBAY, Op.Dr. M. Sezai O RA , Op.Dr. Ali Murat BARAZ , Op.Dr. med DUKSAL, Op.Dr. Faruk KUYUCU, Op.Dr. Cemal TA DEM R, Op.Dr. Fatih FIRDOLA , Op. Dr. U ur Oktay TUYGUN, Op.Dr. Ömer Ali UYAR, Dr. Mansur Da gülli, Dr. Namık Badur, Dr. Tarık Çiçek, Dr. hsan Ünü , Dr. Sadık Kızılyel, Dr. Ahmet Karakeçi, Dr. Osman Barut, Dr. Hasan Sulhan, Dr. Selçuk Altın, klinik sorumlu hem iresi Songül MAHMAT ve klini imiz çalı anlarına te ekkür ederim .

Tezimin hazırlanması a amasında de erli katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı ö retim üyeleri Prof.Dr. Necip LHAN, Yrd.Doç.Dr. Dilara SEÇK N'e ve Fizyoloji Anabilim Dalı ö retim görevlisi Mete ÖZCAN'a te ekkürlerimi sunarım .

ÖZET

Amaç: Yaşlanan erkeklerin sayısının artması beraberinde yaşlılıkla ilgili BPH, prostat kanseri, psikolojik problemler, metabolik sendrom ve osteoporoz gibi sorunların daha fazla gündeme gelmesine sebep olmuştur. Yaşlanan bu sorunların temelinde endokrin nedenler yatmaktadır. Bu çalışmada alt üriner sistem semptomları, erektil disfonksiyon gibi klinik bulguların testosteron ile ilişkisi ve testosteron replasman tedavisinin klinik ve biyokimyasal parametrelere etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ekim 2006 ve Eylül 2008 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Üroloji polikliniğine erektil disfonksiyon ve libido azalması nedeniyle başvuran ve serum total testosteron seviyesi 319 ng/dl'nin altında olan 32 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara 17 soruluk AMS-SF (Yaşlanan Erkek Semptom Skoru Formu), 15 soru içeren IIEF (Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi) formu, miksiyon durumlarına yönelik 7 ve yaşam kalitesine yönelik 1 soru içeren IPSS (Uluslararası Prostat Semptom Skorlaması) formundan oluşan ölçekler karışık görüşme yolu ile doldurtuldu. IIEF skoru 63 ve altında, AMS skoru 27 ve üstünde olan hastalar hipogonadizm tanısı konularak çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların erektil fonksiyon ve libido düzeyi ile ilgili rutin laboratuvar testleri olan; luteinizan hormon (LH), prolaktin, total testosteron (TT), serbest testosteron (ST), seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG), dehidroepiandrosteron-dülfat (DHEA-S) ve albumin düzeyleri ve lipit profili ölçüldü. Bioavailable testosteron düzeyi hesaplanması International Society for the Study of the Aging Male'in resmi sitesindeki (www.issam.ch) hesap makinesi kullanılarak yapıldı.

Hastalara ayrıca olası alt üriner semptomlarının objektif olarak değerlendirilebilmesi açısından üroflowmetrik ölçüm uygulandı ve miksiyon sonrası rezidü idrar ölçümü yapıldı. Tedavi öncesi parametreler tamamlandıktan sonra tüm hastalara androjen replasman tedavisi başlandı. Hastalar ilk olarak 3. ayda kontrole çağırıldı ve tedavi öncesinde uygulanmış olan tüm tetkikler tedavi sonrasında da tekrarlandı.

Bulgular: Yaşlılık ile IPSS ve SHBG arasında pozitif yönde Q_{max} , Q_{ave} ve bioavailable testosteron arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlendi.

AMS, IIEF, PMR, total testosteron, serbest testosteron, prolaktin, FSH, LH, DHEA-S, progesteron ve lipit profili arasında anlamlı bir ili ki gözlenmedi . Testosteron replasman tedavisi öncesi ve sonrası IIEF , Qave, Qmax de erleri arasında pozitif AMS , PMR ve LH de erleri arasında da negatif istatiks el olarak anlamlı bir ili ki saptandı di er parametrelerde tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı bir de i im gözlenmedi. AMS ve IIEF ve IPSS skorları arasında anlamlı bir ba lantı gözlenmedi . IIEF skorları ile serbest testosteron ve bioavailable testosteron arasında olumlu yönde anlamlı bir ili ki saptandı.

Tartı ma: Veriler ya lanmayla birlikte sekonder hipogonadizm geli ti ini, bu semptomların IIEF, AMS ve IPSS ile de erlendirilebilece ini ve testosteron replasman tedavisi ile bazı semptomların anlamlı olarak gerileyebilece ini göstermektedir .

Anahtar Kelimeler: Hipogonadizm, Testosteron, IIEF, AMS, IPSS

ABSTRACT

Aim of the study: Due to the increase of the numbers of aging man, the accompanying problems like BPH, prostate cancer, psychologic problems, metabolic syndrome and osteoporosis become more commonly emphasized in recent discussions. Endocrinological pathologies are detected as aetiology of those problems. In this study it is aimed to study the relationship between the clinical parameters like lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction between testosterone and the effect of testosterone replacement therapy on the clinical and biochemical parameters.

Material and Methods: Thirty two patients with a serum total testosterone level under 319 ng/dl who applied from October 2006 to September 2008 to the Urologic clinics of Firat University Hospital due to erectile dysfunction and loss in libido are enrolled in the study. The patients have filled the AMS-Q (Aging Male Symptoms Questionnaire) with 17, the IIEF (International Index of erectile function) with 15 and the IPSS (International Prostate Symptom Score) questionnaire with 7 miction habit and 1 quality of life questions during a personal conversation with the physician. Patients with a IIEF score 63 and lower and AMS score 27 and over are diagnosed as hypogonadic and enrolled in the study. The routine biochemical tests like luteinising hormone (LH), prolactin, total testosterone (TT), free testosterone (fT), sex hormone binding globuline (SHBG), dehydroepiandrostenadion sulfate (DHEA-S) and albumin which are related with erectile dysfunction and loss of libido are performed and the lipid profile is measured. The bioavailable testosterone is calculated with the calculator on the official web page of the International Society for the Study of the Aging Male (www.issam.ch).

Also uroflowmetry and postmictional rest measurement are performed in order to study the lower urinary tract symptoms objectively. Androgen replacement therapy is given to all patients after completing the pretreatment tests. The patients are invited to follow-up after 3 months and all the pretreatment parameters are measured after 3 months of treatment.

Results: There was a statistically significant relation between age, IPSS and SHBG in a positive and between age Qmax, Qave and bioavailable testosterone in a negative way. There was no relationship between age and AMS, IIEF, PMR, total

testosterone, free testosterone, prolactin, FSH, LH, DHEA-S, progesterone and the lipid profile. Between the before and after treatment results of IIEF, Qave, Qmax and the three testosterone forms there was a statistically significant relation observed in a positive and AMS, PMR ve LH results in a negative way. There was no relation between the before and after treatment parameters detected by the other analysed parameters. There was no relation between the AMS, IIEF and IPSS scores. A positive statistically significant relationship between IIEF scores, free testosterone and bioavailable testosterone is detected.

Discussion: The data have shown that hypogonadism occurs in aging males and the symptoms can be evaluated with the questionnaire IIEF, AMS and IPSS and some of the symptoms could be eliminated with testosterone replacement therapy .

Keywords: Hypogonadism, Testosterone, IIEF, AMS, IPSS

Ç NDEK LER

TE EKKÜR	II
ÖZET	III
ABSTRACT	V
Ç NDEK LER	VI
TABLolar L STES	IX
EK LLER L STES	X
KISALTMALAR L STES	XI
1. G R	1
1. 1 GENEL B LG LER	2
1. 1. 1 H POTALAMO-H POF ZER-GONADAL AKS	2
1. 1. 1. 1 Hipotalamus	2
1. 1. 1. 2 Hipofiz	2
1. 1. 1. 2. 1 Luteinizan Hormon	2
1. 1. 1. 2. 2 Follikül Stimulan Hormon	2
1. 1. 1. 2. 3 Gonadotropinlerin Etki Mekanizması	2
1. 1. 1. 3. Gonadlar	3
1. 1. 2 TESTOSTERON	3
1. 1. 2. 1 Da ılım	4
1. 1. 2. 2 Metabolizma	5
1. 1. 2. 3 Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri	5
1. 1. 2. 4 Testosteronun Dokulara Spesifik Etkileri	6
1. 1. 2. 4. 1 Testosteron ve Kemik Metabolizması	6
1. 1. 2. 4. 2 Testesteron, Kas Dokusu ve Vücut Yapısı	6
1. 1. 2. 4. 3 Testosteron ve Lipit Metabolizması	6
1. 1. 2. 4. 4. Testosteron ve Eritropoez	7
1. 1. 2. 4. 5 Testosteron ve Prostat	7
1. 1. 2. 4. 6 Testosteron ve Mental yilik Hali	7
1. 1. 2. 4. 7 Testosteron ve Eretil Fonksiyon	7
1. 1. 3 Testosteron Dü üklü ü ile Seyreden Klinik Duruml ar	9
1. 1. 3. 1 Ya lanan Erkeklerde Meydana Gelen Hormonal De i imler	9

1. 1. 3. 1. 1 Ya lanmayla Birlikte Geli en Hipogonadizm E lik Eden Di er Klinik Durumlar	11
1. 1. 3. 1. 1. 1 Hipogonadizm ve Metabolik sendrom	11
1. 1. 3. 1. 1. 2 Hipogonadizm ve Alt Üri ner Sistem Semptomları	11
1. 1. 3. 1. 1. 3. Hipogonadizm ve Erektile Fonksiyon	12
1. 1. 4. YA LANMAYA BA LI H POGONAD ZM N KL N K DE ERLEND R LMES	13
1. 1. 4. 1. IIEF (Ereksiyon levi Uluslararası De erlendirmeFormu)	14
1. 1. 4. 2. AMS-Q (Ya lanan Erkek Semptom Sorgulama Formu)	15
1. 1. 4. 3 IPSS (Uluslararası Prostat Semptom Skoru) Formu	16
1. 1. 5 YA LANMAYA BA LI H POGONAD ZMDE TEDAV (ANDROJEN REPLASMAN TEDAV S)	17
1. 1. 5. 1 Androjen Replasman Tedavisinin (ART) Amacı	17
1. 1. 5. 2 Androjen Replasman Tedavisi Endikasyonları	17
1. 1. 5. 3 Androjen Replasman Tedavisi Kontrendikasyonları	18
1. 1. 5. 4 deal Androjen Replasman Tedavisi.....	19
1. 1. 5. 5 Androjen Replasman Tedavisinde Kullanılan Preparatlar	19
1. 1. 5. 6 Androjen Replasman Tedavisi Komplika syonları.....	20
1. 1. 5. 7 Androjen Replasman Tedavisinde Takip	20
2. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3. BULGULAR.....	24
4. TARTI MA.....	29
5. KAYNAKLAR.....	36
6. ÖZGEÇM	47

TABLOR L STES

Tablo-1: Ereksiyon i levi uluslararası de erlendirme formu kullanılarak erektil disfonksiyonun sınıflandırması.	15
Tablo 2: AMS sorgulama formu kullanılarak ya lanmaya ba lı erkekteki hipogonadizmin toplam puana göre sınıflandırılması.	16
Tablo 3: ART algoritması	18

EK LER L STES

ekil 1: Hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın ematik görünümü	3
ekil 2: Testosteron kaynaklarının ematik görünümü	9
ekil 3: Tedavi öncesi ve sonrasında IIEF , TT, FT, Biot, DHEA-S ili kisi	27
ekil4: Tedavi öncesi ve sonrasında AMS , TT, FT, Biot, DHEA-S ili kisi.....	28

KISALTMALAR L STES

ACTH	: Adrenocorticotropic hormon
CRH	: Corticotropin releasing hormon
ADAM	: Androgen Decline in the Aging Male
AMS	: Aging Males Symptoms
ART	: Androjen Replasman Tedavisi
AUA	: American Urological Association
AÜSS	: Alt Üriner Sistem Semptomları
BPH	: Benign Prostat Hipertrofisi
BT	: Bioavailable Testosteron
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
cGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
CRP	: C-Reaktif Protein
DHEA	: Dehidroepiandrostenadion
DHEA-S	: Dehidroepiandrostenadionsülfat
DHT	: Dihidrotestosteron
EUA	: European Urological Association
FSH	: Follikül Stimulan Hormon
GH	: Büyüme Hormonu
GnRH	: Gonodotropin Salgılayan Hormon
IGF-I	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I
IIEF	: Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi
IPSS	: Uluslararası Prostat Semptom Skoruması
ISSAM	: The International Society for the Study of the Aging Male
KB	: Intrakavernozal Basınç
KCFT	: Karaciğer Fonksiyon Testleri
LH	: Luteinizan Hormon
LOH	: Late-Onset Hypogonadizm
NOS	: Nitrik Oksit Sintaz
PADAM	: Partial Androgen Deficiency of the Aging Male
PDE	: Fosfodiesteraz
PMR	: Postmiksyonel Rezidü

PSA : Prostat Spesifik Antijen
Q_{ave} : Ortalama Akı Hızı
Q_{max} : Maksimal Akı Hızı
SHBG : Seks Hormonu Ba layıcı Globuline
ST : Serbest Testosteron
TT : Total Testosteron
WHO : Dünya Sa lık Örgütü

1. G R

Ya lanmaya ba lı olarak androjenlerin azalmasıyla geli en psikolojik, somatovejetatif ve seksüel ikâyetler; Andropoz, ADAM (Androgen Decline in the Aging Male), erkek klimakteriumu ve PADAM (Partial Androgen Deficiency of the Aging Male) gibi terimlerle adlandırılmaktadır (1, 2, 3, 4,). Son zamanlarda “Erkeklerde geç ba layan hipogonadizm” tanımı literatürde daha sık yer almaktadır ve bu terimin kullanımı önerilmektedir (5, 6).

Erkeklerde parsiyel androjen yetersizli i ya da geç ba layan hipogonadizm, ISSAM (The International Society for the Study of the Aging Male) tarafından “ya la birlikte serum androjen seviyelerinde azalma” ile karakterize olan androjenlere kar ı genomik hassasiyette azalmanın da e lik edebildi i, hayat kalitesinde ciddi de i ikliklere yol açabilen, birden fazla organı etkileyebilen klinik ve biyokimyasal bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (7).

Ya lanan erkeklerin sayısının artması beraberinde ya lılıkla ilgili BPH, prostat kanseri, psikolojik problemler, metabolik sendrom ve osteoporoz gibi sorunların daha fazla gündeme gelmesine sebep olmu tur. Ya anan bu sorunların temelinde endokrin nedenler yatmaktadır. Dehidroepiandrostenadion (DHEA), dehidroepiandrostenadion sülfat (DHEA-S), büyüme hormonu (GH), insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I), melatonin, tiroksin ve leptin gibi birçok hormon düzeyinde ya lanma ile belirgin de i iklikler görülmesine kar ın bu de i imlerin klinik yansımaları tam olarak bilinmemektedir. Bu hastaların klinik de erlendirmelerinin objektif ölçütlere dayanması ve tedavi altında semptomlardaki iyile menin takip edilebilmesi amacıyla birçok standart sorgulama formları tasarlanmı tır . Hem etkilerinin bilinmesi hem de tedavi sonrası belirgin olarak klinik düzelme sa lanabilmesi nedeniyle testosteron eksikli i ve bu eksikli in tedavisi ile daha yo un olarak ilgilenilmektedir (7).

Bu çalı mada alt üriner sistem semptomları, erektil disfonksiyon gibi klinik bulguların testosteron ile ili kisi ve testosteron replasman tedavisinin klinik ve biyokimyasal parametrelere etkisinin ara tırılması amaçlanmı tır.

1. 1 GENEL B LG LER

1. 1. 1 H POTALAMO-H POF ZER-GONADAL AKS

1. 1. 1. 1 Hipotalamus

Hipotalamus, de i ik beyin bölgelerinden gelen eksitatör -inhibitör uyarılar ve seks hormonlarının feed-back kontrol mekanizması altında, pulsatil olarak gonadotropin salı cı hormon (GnRH = Gonodotropin Releasing Hormon) salgılar.

Noradrenalin, nöropeptid Y ve glutamat GnRH salgılanmasını artırırken; dopamin, serotonin, GABA ve -endorfin inhibe etmektedir. Bütün bu mekanizmalar arasında en güçlü olanı seks hormonlarına ba lı feed-back mekanizmasıdır. GnRH'nın yarı ömrü 5-7dakikadır (8).

1. 1. 1. 2 Hipofiz

Hipotalamustan pulsatil GnRH salgılanması, hipofizden luteinizan hormon (LH) ve follikül stimulan hormon (FSH) salgılanmasına neden olur (8).

1. 1. 1. 2. 1 Luteinizan Hormon

Testiste leydig hücrelerini etkileyerek testosteron salgılanmasını uyarır. Yarı ömrü yakla ık 0.5 saattir (9). Testosteronun salınımı LH'ya göre daha dü ük amplitüdü olmakla birlikte pulsatil (24 saatte 8-16 salınım) tarzdadır. Maksimum plazma düzeyine sabah saat 08.00'da, en dü ük düzeyine ise ak am saat 20.00'da ula maktadır. Ya lanmayla bu sirkadiyen rit m silik hale gelir (8).

1. 1. 1. 2. 2 Follikül Stimulan Hormon

Sertoli hücrelerini uyararak spermatogenezi artırır . Ayrıca inhibin ve androjen ba layıcı protein sentezini de sa lar. FSH predominant olarak siyalizedir ve karaci erin metabolize edici etkisinden kurtulabilmektedir . Bunun sonucunda yarı ömrü yakla ık 4 saattir (9, 10).

1. 1. 1. 2. 3 Gonadotropinlerin Etki Mekanizması

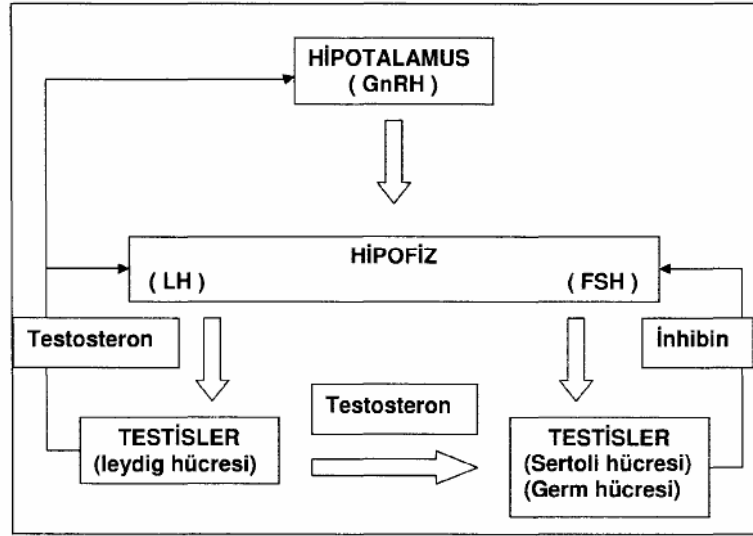
FSH ve LH etkilerini spesifik reseptörleri aracılı ıyla olu tururlar.

Gonadotropinlerin reseptörlerine bağlanması ile G protein aktivasyonu, siklik AMP (cAMP) artışı ve protein kinaz aktivasyonu olur. Son çalışmalarında FSH ve LH'nin hedef hücrelerde kalsiyumun hücre içerisine girişini arttırdıklarının saptanmasına rağmen, bu mekanizmanın fizyolojik önemi kesin olarak bilinmemektedir (11).

1.1.1.3. Gonadlar

Testosteron hem hipofizden LH salınımını hem de hipotalamustan GnRH salınımını inhibe eder. İnhibin hipofizden FSH salınımını inhibe ederken, testosteron FSH salınımını sadece hipotalamustaki GnRH salınımını inhibe ederek etkiler (12).

ekil 1: Hipotalamo-hipofizer-gonadal aksınematik görünümü



LH : Luteinizan Hormon
FSH : Follikül Stimülant Hormon
GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon

1.1.2 TESTOSTERON

Erkek seks karakterleri androjenler tarafından belirlenir ve en önemli androjenler testosteron ve dihidrotestosterondur (DHT) (13).

Androjenler testisten ve adrenal bezden 9-10. haftada salgılanmaya başladığında fetusta cevap olarak erkek fenotipi ve seks karakterleri meydana gelir. Ayrıca pubertedeki seksüel maturasyona geçiş ve erişkindeki normal seksüel fonksiyonun

temelini sağlar. Erkeklerde yaşam boyunca 20 ve 40 yaşlarında androjen seviyesi pik yapar ve 4. dekattan sonra azalmaya başlar (14, 15).

Testosteronun %95'i testisin 500-700 milyon Leydig hücresinden, kalan %5'lik bölümü ise sürrenal bezlerinden ve diğer bazı lokal hücrelerden salgılanır. Günlük üretim miktarı yaklaşık 6-7 mg'dır (16). Adrenal kortekste sentezlenen testosteron dolaşıma verilmeyip, diğer steroidlerin sentezi için prekürsör olarak kullanılır.

Biyosentez kolesterolden başlar, pregnenolon üzerinden androstenadion ve dehidroepiandrostenadion yolları ile gerçekleşir. Kolesterol de novo olarak asetattan üretilir gibi aynı zamanda plazma lipoproteinlerinden de alınabilir.

İnsan Leydig hücreleri için temel ekstrasellüler kolesterol deposu LDL kolesterol olarak görülmektedir (17).

LH; hem kolesterolün mitokondri içine taşınmasını (kısa süreli düzenleme) hem de pregnenolonu metabolize eden enzimlerin profil ve aktivitelerini (uzun süreli düzenleme) kontrol ederek steroidogenezi düzenler (16).

Testosteronun yarı ömrü 10-20 dakikadır. Sağlıklı kişilerde serum konsantrasyonu 300-1000 ng/dl arasında değişir. Büyük bölümü Leydig hücrelerinden salgılanan testosteron kana yüksek oranda venöz dönüş sistemini (panpiform pleksus) kullanarak geçer (18).

Hücreler tarafından alınan testosteron bir yandan aktif p-450 aromataz enzimi ile 17 - estradiol ve 5 -redüktaz enzimi ile 5 -dihidrotestosterona bir yandan da inaktif moleküllere metabolize edilir (19).

1. 1. 2. 1 Dağılım

Plazmadaki testosteronun % 44'ü seks hormonu taşıyıcı globuline (SHBG) ve % 54'ü albumin ve diğer proteinlere bağlıdır. Geriye kalan %1-3 oranındaki kısmı plazmada serbest olarak bulunmaktadır. Albuminin testosterona afinitesi SHBG'ye göre 1000 kez daha düşüktür.

SHBG'nin testosterona olan afinitesi, estrojenlere olana göre daha yüksektir. Plazmada SHBG düzeyi androjenler tarafından azaltılır ve estrojenler tarafından yükseltilir. Diğer hormonlarla veya ilaçlarla olduğu gibi, plazmadaki testosteronun da

ekstraselüler sıvı ve hücrelere geçmeye elverişli olan etkin kısmı, serbest fraksiyonudur. SHBG'ye bağlı fraksiyon plazmada rezervuar görevi yapar. Bu kadar yüksek oranda bağlanmış olmasına rağmen testosteron vücutta hızlı bir şekilde inaktive edilir. Bunun nedeni karaciğerden geçerken sadece serbest testosteronun değil, albumine gevşek olarak bağlanmış testosteronun da hepatositlerin içine girebilmesidir ve bu da albumine bağlı olarak bulunan testosteronun kolaylıkla serbest duruma geçebilme özelliğidir. Böylece karaciğer, beyin ve diğer bazı dokulardan geçerken kandaki testosteronun yaklaşık % 50 kadarı kapillerlerden dokuya geçmeye elverişli durumdadır (20). Bu özelliğinden dolayı hücreler tarafından kullanılan aktif testosteron bioavailable (biyolojik olarak kullanılabilir) testosteron olarak adlandırılır (13, 21).

Bir başka deyişle bioavailable testosteron albumine bağlı testosteronla serbest testosteronun toplamı olarak tanımlanabilmektedir.

1.1.2.2 Metabolizma

Testosteron, testosteron prekürsörleri ve ilaç olarak kullanılan testosteron benzeri steroidler, esas olarak karaciğerde metabolize edilirler. Testosteron karaciğerde önce androstenedion'a çevrilir, bu iki madde birbirine dönüşebilirler.

Androstenediondan esas olarak androsteron ve ondan da etiokolanolon oluşur. Bu üç testosteron metabolitinin ortak niteli 17-ketosteroid olmalarıdır. Adı geçen 17-ketosteroidler ve çok az miktarda olmak üzere diğer meden kalan testosteron, yine karaciğerde glukuronik asit veya sülfürik asit ile konjuge edilir; bu metabolitler esas olarak böbreklerden idrar içinde itrah edilirler.

17-ketosteroidlerin ancak çok az bir kısmı safra içinde feçese atılır. İdrarda çıkan 17-ketosteroid türevlerinin toplam miktarının % 30'u testosteron kaynaklıdır. Yüzde 70 ketosteroid ise adrenal korteksten çıkan androjenlerden oluşur (20).

1.1.2.3 Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri

Testosteron androjenik etkisine ek olarak, hem normal hem de patolojik durumlarda, vücutta azot tutulmasına ve pozitif azot dengesine sebep olur; protein sentezini çoğaltarak ağırlık artışı sağlar.

Kalsiyum, sodyum, potasyum (potasyum tutulması testosteron için karakteristiktir, di er steroidlerde görülmez), fosfat, sülfat, klorür tutulmasına sebep olur; kemikleri sa lamladır. Testosteronun bu ikinci etkisine anabolik etki denmektedir.

1. 1. 2. 4 Testosteronun Dokulara Spesifik Etkileri (22)

1. 1. 2. 4. 1 Testosteron ve Kemik Metabolizması

Testosteronun kemik metabolizması üzerine hem do rudan hem de osteoblastlarda bulunan aromataz enzimi ile daha güçlü osteoanabolik etkisi olan 17 - estradiole dönü erek dolaylı yoldan anabolik etkisi mevcuttur.

Çalı malar ya lı erkeklerde testosteron replasman tedavisi sonrasında kemik kitle kaybında azalma ve kemik eksilme parametrelerinde (hidroksiprolin, piridinolin) dü ü oldu unu göstermektedir.

1. 1. 2. 4. 2 Testesteron, Kas Dokusu ve Vücut Yapısı

Testosteronun kas dokusu üze rine anabolizan etkisi bulunmaktadır. Bu etkisini hem kas dokusunda do rudan olarak hücre sel hipertrofi olu turması hem de eksikliklerinde kas atrofisi geli en growth hormon (GH) ve insulin like growth factor I (IGF-I) ile etkile erek salınımlarını arttırması yoluyla da dolaylı olarak sa lamaktadır ve bu yolla da vücut kitlesini arttırmaktadır. Kas dokuda hipertrofi yaratırken ya dokuda da % 6 -17 oranlarında azalma yaratmaktadır.

1. 1. 2. 4. 3 Testosteron ve Lipit Metabolizması

Testosteron genç erkeklerde ve androjen suistimalinde bulunan sporcularda lipit metabolizması üzerinde katabolizan etkiler göstermektedir. Fakat aynı durum ya lanan erkekler için geçerli de ildir ve testosteron ya lı erkeklerde lipit metabolizması üzerinde gözle görülür bir etki yaratmamaktadır. Birçok küçük çaplı çalı mada testesteronun total ve LDL kolesterolü çok hafif dü ürdü ü, HDL kolesterol üzerine ise pek etki göstermedi i bildirilmi tir. Testosteronun lipid metabolizması üzerine olan etkisinin leptin supresyonu ve lipoprotein lipaz aktivitesinin azaltılması yoluyla gerçe kle ti i dü ünülmektedir.

1. 1. 2. 4. 4. Testosteron ve Eritropoez

Testosteron, eritropoezi do rudan kök hücre proliferasyonu indüklemesi ve böbreklerdeki hematopoetik büyüme faktörü olan eritropoetin üretimini artırması ile dolaylı olarak stimule etmektedir.

1. 1. 2. 4. 5 Testosteron ve Prostat

Testosteronun prostat dokusu üzerine anabolizan etkileri mevcuttur. Ya lı erkeklerde sık rastlanan benign prostat hipertrofisi (BPH) olu umunda özellikle 5 - redüktaz ile indüklenmi metabolit olan dihidrotestosteronun prostat dokusundaki hipertrofi olu umunda belirgin rol oynadı ı bilinmektedir.

Testosteron prostat dokusunda hipertrofi yaratmasına ra men serum prostat spesifik antijen düzeyini arttırmamaktadır .

Yapılan çalı malarda prostat dokusunda de-novo malign hücre geli imi ile testosteron arasında herhangi bir ba lantı bulunamamı tır, fakat testosteronun mevcut malign hücreler üzerinde büyümeyi indükleyici etkisi bulundu u bilinmektedir .

1. 1. 2. 4. 6 Testosteron ve Mental iyilik Hali

Testosteronun mood ve mental iyilik hali üzerine pozitif etkileri oldu u yönünde birçok güvenilir çalı ma mevcuttur. Refrakter depresyon ve dü ük serum testosteron de erleri arasında Hamilton depresyon skalası ile yapılan birç ok çalı mada belirgin ba lantı bulunmu ve testosteron replasman tedavisi alan hastalarda depresyon bulgularının geriledi i gözlenmi tir.

1. 1. 2. 4. 7 Testosteron ve Erektıl Fonksiyon

Ereksiyon fizyolojisi üzerinde androjenlerin etkisi komplekstir. Deneysel hayvan modellerinde de, androjenlerin, moleküler düzeyde ereksiyonun her a amasında rol aldı ı gösterilmi tir. Testosteron özellikle pelvik gangliyon nöronlarının yapı ve fonksiyonlarının ve perineal adale kitlesinin idamesinde önemlidir (23, 24). Bunun yanında çe itli çalı malarda androjenlerin korpus kavernozum da nitrik oksit sentaz (NOS) izoformlarının regülasyonunda etkili oldu u gösterilmi tir (25, 26, 27).

Bir alı mada adult ratlar kastre edildi inde nNOS ve eNOS izoformlarının aktiviterinde %50'lik bir azalma saptanmı tır. Bu de i iklikler testosteron replasmanı ile dztilmi tir. Moleküler alı malarda da kastrasyon sonrası hayvanlarda nNOS, mRNA ekspresyonu kontrol grubundakilere göre anlamlı olarak daha az saptanmı tır (28). Bu bulgular androjenlerin nNOS yoluyla yeterli NO olu umunu sa ladı ı ve ereksiyona katkıda bulundu unu göstermektedir. Trabeküler düz kaslar detümesans ve ereksiyonun regülasyonunda çok önemlidir. Kastre edilmi hayvan modellerinde androjen deprivasyonunun trabeküler düz kas içerisinde anlamlı azalma ve konnektif doku depozisyonunda belirgin artı a yol açtı ı gözlemlenmi tir (29, 30). Kastre edilmi hayvanlarda korpus kavernozum düz kaslarında dezorganizasyon, çok sayıda intrasitoplazmik vakuol olu umu, sitoplazmik miyoflamanlarda azalma saptanmı ve bu durum testosteron verilmesi ile dzelmi tir.

Ereksiyon, hemodinamik mekanizması üzerinden tanımlandı ında penise gelen kan akımının artması, giden kan akımının azalması ve penis içi basıncının yükselmesi ile gerçekle mektedir. Androjenlerin penis kan dola ımı üzerine etkileri , gelen kan akımının artması ve giden kan akımının azalması eklindedir . Androjenler bu hemodinamik etkilerini penis düz kaslarına , tunika albuginea'ya (penis kılıfı) ve damarları üzerine güçlü vazo dilatatör ajan azot monoksitin etkisini potansiyalize ederek sa lamaktadır.

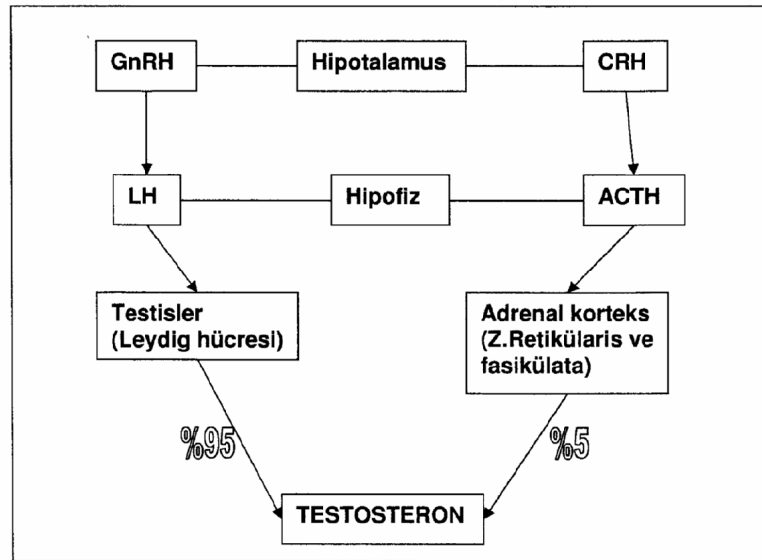
DeneySEL alı malar androjenlerin beyinde ; hipotalamus düzeyinde hormonları uyararak ereksiyonda rol alan ajanların salgılanmasını düzenledi ini ortaya koymu tur . Ayrıca omurilikte de androjen reseptörlerinin varlı ı gösterilmi tir. Androjenler penis düzeyinde de bu organın otonom sinir sistemine, damar cidarına, penis kılıfına, penis içi düz kaslara ve çizgili kaslara etkilidir . Androjen reseptörlerinin uyarılması direkt olarak , ereksiyonda ba lıca görev yapan azotoksit sentezini de etkilemektedir. Ayrıca ba ka bir çalı mada da ratlarda kastrasyon sonrası penil kavernoza ve spongioza dokularda saptanan apoptoz , androjen replasmanı ile geri dndrlm tr (31, 32). Bu bulgular peniste androjene ba ımlı bazı hücreler oldu unu göstermektedir.

Androjenler korpus kavernozum düz kas hücrelerinin morfolojisi, oryantasyonu, organel fonksiyonu ve apoptoz üzerinde de etkilidir. Ayrıca hayvan çalı malarından elde etti imiz bilgiler do rultusunda ereksiyonda önemli rol oynayan fosfodiesteraz

(PDE)5 enzimi de androjen ba ımlıdır ve yeterli testosteron düzeyi PDE5 inhibitörlerinin tam etkinli i için gereklidir (33). PDE5 inhibitörleri ilk tedavi seçene i olarak erektil disfonksiyonu olan ki ilere verilmektedir ve bu hastaların %30-50 kadarı PDE5 inhibitörü tedavisine yeterli cevap verememektedirler (34, 35).

Son yıllarda PDE5 inhibitörü tedavisinin yeterli olmadı ı ki ilerde testosteron ve PDE5 inhibitörlerinin kombine kullanımı gündeme gelmi tir. Sonuç olarak, deneysel çalı malar androjenlerin ereksiyonun her a amasında belirleyici rol oynadı ını ortaya koymu tur.

ekil 2: Testosteron kaynaklarının ematik görümü



GnRH : Gonadotropin releasing hormon
LH : Luteinizan hormon
CRH : Corticotropin releasing hormon
ACTH : Adrenocorticotropic hormon

1. 1. 3 Testosteron Dü üklü ü ile Seyreden Klinik Durumlar

1. 1. 3. 1 Ya lanan Erkeklerde Meydana Gelen Hormonal De iimler

Ya lanmaya ba ılı olarak erkeklerde, serum testosteron düzeyinde dereceli bir azalma olu ur ve bu azalma ki iler arasında büyük farklılıklar gösterir (36). Total, serbest ve bioavailable testosteronun plasma düzeylerinin ya a ba ılı azaldı ı; sadece

androjenlerin üretimi de il aynı zamanda büyüme hormonu ve adrenal androjenleri n de üretiminde azalma oldu u gösterilmi tir (37, 38).

SHBG düzeyi, ya lanmayla artan ya dokusunda sentezlenen estradiol düzeyinin artı ma ba lı olarak artmaktadır (39). SHBG düzeyinin artmasına kar ın serbest testosteron düzeyi ve bioavailable testost eron düzeyleri dü mektedir (40).

Ya ın DHT'nin serum düzeyine ciddi etkisi yoktur . DHT düzeyleri ya lanmayla ya hafif azalır ya da de i mez (41).

Ya lanmayla birlikte meydana gelen bu testosteron dü zeyindeki azalma hem primer gonadal yetmezli e hem de hi potalamo-hipofizer yetmezli e ba lıdır (42, 43).

Ya lanmayla birlikte leydig hücrelerinin sayısı ve hacmi azalır , steroid hormon sentezi yava lar ve gonadlara giden kan akımı zayıflar (44, 45). Ayrıca, uç organ reseptör fizyolojisindeki de i ikliklere ba lı olarak testost erona yanıt da azalır (46, 47, 48, 49). Total testosteron miktarındaki azalma 50 ya ından sonra yıllık %0 , 4-1 seviyelerinde olmaktadır. Bu azalma her dekatta 110 ng/dl oranında gerç ekle ir (46, 47). Bu azalmaya ba lı olarak 60 ya altında biyokimyasal hipogonadizm %7 oranında görülürken 60 ya üzerinde bu oran %20'ye çı kmaktadır (50). 75 ya üzerinde ise 25 ya ındaki de erin yakla ık %50'sine kadar inmektedir (51). Ayrıca ya lanan erkekte testosteronun diürnal paterni de kaybolmaktadır (52).

Yapılan çalı malarda ya lanmaya ba lı olarak serbest tes tosteron düzeylerinde yıllık %1. 2, albumine ba lı testosteron düzeylerinde yıllık %1 azalma ve SHBG düzeylerinde ise yıllık %1. 2 artma bulunur (44, 53). Ya lı erkeklerdeki hipogonadizm tanısı için kabul edilen serum testosteron alt düzeyi 319 ng/dl, serbest testosteron düzeyi 6, 5 ng/dl, bioavailable testosteron düzeyi ise 110 ng/dl olarak kabul edilebilir (54, 55).

Plasma ve üriner androstenedion düzeyleri de ya lanmayla azalmaktadır. Plasma DHEA ve DHEA-S düzeylerinde yılda yakla ık %2 oranında azalma görölmektedir (56).

Ya lanan erkekte ayrıca gonadotropinlerin de diürnal salınımı bozulur ve LH'nın GnRH'ya yanıtı zayıflar; ayrıca gonadotropin uyarısına testislerin testosteron salgılayarak verdi i yanıt da ya lanma ile azalmaktadır (15, 57).

1. 1. 3. 1. 1 Ya lanmayla Birlikte Geli en Hipogonadizme E lik Eden Di er Klinik Durumlar

1. 1. 3. 1. 1. 1 Hipogonadizm ve Metabolik sendrom

Santral obezite, insülin rezistansı, dislipidemi ve hipertansiyonla karakterize metabolik sendrom, di er adıyla sendrom X, refahtaki artı a paralel olarak daha sık görülmeye ba lanmı tır. Yapılan gözlemsel çalı malarda hipogonadizmin Dünya Sa lık Örgütü (WHO) tarafından tanımlanmı metabolik sendrom komponentleri ile sık korelasyonları gösterilmı tir (58).

Metabolik sendrom ile hipogonadizm arasındaki etkile im kar ılıklıdır. Obezite hem 5 -redüktaz aktivitesini arttırması hem de hipotalamo -hipofizer aksta disregülasyona yol açması nedeniyle hipogonadizme neden olurken, insülin rezistansı nedeniyle geli en hiperinsülinemi SHBG üretimini negatif yönde etkiler (59, 60).

Tip 2 eker hastalarında dü ük testosteron seviyesine daha sık rastlanır . eker hastalarının %21'inde dü ük testosteron sevi yeleri saptanırken eker hastaları dı nda bu oran %13 eklindedir (61).

Bunun yanında plazma normal testosteron düzeyinin insülin direncini düzeltti inin kanıtlanmı olması da hipogonadik hastalardaki olası metabolik sendrom durumuna dikkat çekmektedir (62).

1. 1. 3. 1. 1. 2 Hipogonadizm ve Alt Üriner Sistem Semptomları

Genel olarak plazma testesteron seviyeleri ile alt üriner sistem semptomları (AÜSS)'larını ili kilendirmek oldukça zordur. Yakın zamanda yapılmı olan metabolik sendrom ve AÜSS arasındaki epidemiyolojik ili kiyi ara tıran bir çalı mada hipogonadik hastada geli en metabolik sendrom ile otonom sinir sistemi a ırı aktivitesi arasında bir ba lantı dü ünülmü tür (63, 64).

Otonom sinir sistemindeki bu a ırı aktivitenin AÜSS olu umunda direk de il de AÜSS sıklı ını arttıran genito-üriner anatomik ve patofizyolojik olayları indükledi i dü ünülmektedir (59, 60).

Yine hipogonadik hastalarda sık rastlana n metabolik sendrom sebebiyle geli en insülin direnci sonucu görülen hiperinsülinemi durumunun da insülin -benzeri büyüme

faktörüne benzerli i nedeniyle, ya lanan erkekteki prostat büyümesinde ve dolayısı ile AÜSS olu masında rol oynayabilece i dü ünülmektedir (65).

Ayrıca metabolik sendromda olu an non-spesifik bir inflamasyon markerı olan C-reaktif protein (CRP) yo unlu unun da semptomatik benign prostat hipertrofisi (BPH) olgularında görülen intraprostatik inflamasyonun bir göster gesi olabilece i konusunda çalı malar mevcuttur ve bu da hipogonadizmi metabolik sendrom ba lantısı ile AÜSS'ları ile ili kilendirmektedir (66, 67).

Östrojenlerin BPH gelişiminde etkin rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

İleri yaşlarda testosteron üretimi azalı p (Leydig hücre fonksiyonunun azalması) periferik dokularda testosteronun östrojene dönüşümünün hızlanması nedeni ile serum testosteron seviyesi düşmektedir. Östrojenin serum seviyesi yükselip testosteronu oranı %40'ın üzerine çıkmaktadır. BPH'lı hastalarda prostat içindeki östrojen seviyesinin artmasının stromal hiperplaziyi başlattığı, epitelyal hiperplaziyi indüklediği belirtilmektedir. Bu östrojen reseptörleri hiperplazik prostat dokusunda düşük konsantrasyonda bulunmasına rağmen yüksek affiniteli olduğundan biyolojik aktivite için yeterli olmaktadır. Sonuç olarak BPH ilerleyen yaşla birlikte oluşan hormonal değişikliklere bağlı gelişmektedir. Peptit yapısındaki büyüme faktörlerinin etkisi ile stromada reaktivite ortaya çıkmakta, beraberinde epitelyumda proliferasyon prostatta morfolojik büyüme oluşturmaktadır. Prostat gelişiminde testosteronun ne kadar önemli olduğu bilinmesine rağmen halen testosteron tedavisinin BPH'nın doğal seyri üzerine etkisi net bilinmemektedir. BPH gelişmesi için intraprostatik dihidrotestosteronun varlığı ve östrojenik etki önemli rol oynamaktadır (67).

1. 1. 3. 1. 1. 3. Hipogonadizm ve Erektıl Fonksiyon

Ereksiyon fizyolojisinde hormonal faktörlerin yerini anlamak için yapılan çalı malarda birçok hayvan modeli kullanılmı tır . Sıçan ve tav anda ereksiyon androjen ba ımlı oldu u için, bunlar en çok tercih edilen hayvanlardır (68).

Medikal kastrasyon yapılmı tav anlardaki testosteron düzeyi, geç ba layan hipogonadizme benzerdir. Medikal veya cerrahi kastrasyon ile androjen deprivasyonu

yapılan hayvanlarda penil hemodinaminin, erektil fonksiyonun ve genital dokuların etkilendi i bildirilmi tir (69).

Testosteronun erektil fiziolojiye etkisini göstermek için kullanılan temel model Traish ve ark. tarafından tarif edilmi tir. Çalı mada kastre edilmi ve edilmemi Yeni Zelanda beyaz tav anlarında erektil fonksiyon, testosteron varlı ı ve yoklu unda kaverno z sinirin uyarılması ve intrakaverno zal basıncın (KB) ölçülmesi ile de erlendirilmi tir ve kastrasyon grubunda intrakaverno zal basınç, kontrol grubuna göre belirgin dü ük bulunmu tur. Ölçüm sonrasındaki 7 gün boyunca testosteron uygulanan hayvanlarda intrakaverno zal basıncın arttı ı gözlenmi tir (70).

Aynı hayvan modeliyle yapılmı bir ba ka çalı mada cerrahi ve kimyasal olarak kastre edilen hayvanlarda PDE5 inhibitörü intrakaverno zal basınç cevabını düzeltmemi tir (29).

Bu çalı ma PDE5 inhibitörlerinin hipog onadizmde ED'yi tek ba larına düzeltmeyeceklerini ve PDE5 inhibitörlerinin etkili olabilmesi için ortamda belirli düzeyde testosteron olması gerekti ini göstermi tir. Kastre edilmi hayvanlarda testosteron ve dihidrotestosteronun (DHT) ereksiyon üzerine göreceli etkileri de testosteronun 5 -redüktaz inhibitörü olan finasterid ile kullanımı sonrasında, finasterid olmaksızın kullanımına göre aynı erektil cevabı sa layamadı ı gösterilerek saptanmı tur ve bu da erektil cevabın olu masında dihidrote stosteronun testosterona göre daha etkin oldu unu ortaya koymu tur (71).

Bu yüzden de hayvanda erektil fonksiyonun restorasyonunda DHT'nin aktif androjen oldu u dü ünülmektedir. Ereksiyonun olmazsa olmazı NOS enzimini genomik safhada kodlayan gen ekspresyonunun düze nlenmesi ve ereksiyonun olu ması için kaverno zal arterlerdeki düz kasların gev emesini sa layan siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyinin dengelenmesinin de testosteron tarafından yapılyor olması erektil fonksiyonda testosteronun ne kadar önemli bir rol oynadı ını göstermektedir (27, 72).

1. 1. 4. YA LANMAYA BA LI H POGONAD ZM N KL N K DE ERLEND R LMES

Ya lanan erkekte AÜSS ve erektil fonksiyon, International Prostate Symptom Score (IPSS) ve International Index of Erectile Function (IIEF) formları ile

de erlendirilmektedir. Ya lanan erkekte hipogonadizme ba lı semptomların de erlendirilmesinde ise Aging Males Symptoms (AMS) sorgu formu kullanılmaktadır .

1. 1. 4. 1. IIEF (Ereksiyon levi Uluslararası De erlendirmeFormu) (73)

Bu form 1997 yılında Raymond Rosen ve arkada ları tarafından Urology dergisinde yayınlanmı olan International Index of Erectile Function (IIEF) formunun Türkçe versiyonudur .

IIEF, erektil disfonksiyonun tanı ve tedavisinin klinik anlamda de erlendirilmesinde güvenilir, çok boyutlu ve kendi kendine uygulanan bir ölçektir . Geni hacimli, çok merkezli uluslararası klinik çalı malarda da ölçe in; kültürel , dil ve psikometrik olarak geçerli ve güvenilir oldu u gösterilmi tir .

Form içeri indeki soruların Cronbach's alfa katsayısı 0.959 olarak hesaplanmı tir ve istatiksel olarak Cronbach's alfa katsayısının 0.7 üzeri olması formdaki soruların birbiri arasında uyumlu oldu unu göstermektedir . Ölçek erektil fonksiyon dı nda cinsel istek, orgazm fonksiyonu, cinsel ili ki memnuniyeti ve genel memnuniyet ekinde erkek cinsel i levinin di er alanlarını da de erlendirmektedir .

IIEF'nin Türkçeye çevrilmesi Türk Androloji Derne i tarafından yapılmı tir ve daha sonra Türkçe versiyonunun orijinaline göre de erlendirilme i lemi ba latılmı tir . Bu i lemde, di er tüm dillerdeki (32 dilde) de erlendirme i lemini tamamlamı olan MAPI (Fransa) ve Türk Androloji Derne i'nin ortak çalı malarıyla ve hastaların verdi i cevaplar de erlendirilerek, Ekim 1998 tarihi itibarı ile Türk tıbbının kullanımına sunulmu tur.

Form hastanın son 4 haftadaki cinsel ili ki geçmi ini sorgulayan toplam 15 sorudan olmaktadır ve bu formun 6 sorusu (1, 2, 3, 4, 5 ve 15. sorular) do rudan erektil fonksiyona yöneliktir ve klinik kullanımda hastalar sıklıkla bu 6 soru üzerinden de erlendirilmektedir. IIEF'nin ED'nin iddetini hafif, hafif-orta, orta ve a ır olarak sınıflandırmada güvenilir bir ölçüt oldu u gösterilmi tir. Bu sorulara verilen yanıtlar puanlanarak (her yanıt kutusunun yanında puan verilmektedir), toplamları alınır ve a a ıdaki tabloya göre de erlendirme yapılır .

Tablo-1: Ereksiyon ilevi uluslararası de erlendirme formu (15 soru) kullanılarak erektil disfonksiyonun sınıflandırması (74).

IIEF Skoru	ED Düzeyi
1-25	A ır
26-40	Orta
41-52	Hafif-Orta
53-63	Hafif
64-75	ED Yok

1. 1. 4. 2. AMS-Q (Ya lanan Erkek Semptom Sorgulama Formu)

The Aging Male's Symptoms (AMS) sorgu formu 1999 yılında Almanya'dan Heinemann ve arkadaşları tarafından "The Aging Male" dergisinde yayınlanmıştır (75).

Orijinal formu geli tirme amaçları (76);

1. Hastalığa ba lı geli en belirtilerden ayrı olarak yaşlı a ba lı geli en belirtilerin a ırlı mın belirlenmesi

2. Zaman içinde semptomların ciddiyetinin de erlendirilmesi

3. Androjen replasmanı tedavisine cevabın de erlendirilmesi

Uluslararası kabul gören AMS sorgu formu ilk olarak 2000 yılında İngilterede kullanılmak üzere İngilizce'ye tercüme edildi (77).

AMS-Q'nun Türkçe'ye çevrilmesi Türk Androloji Derne i tarafından yapılmıştır. Toplam 17 sorudan oluşmaktadır. 1, 2, 3, 4, 5, 9 ve 10. sorular somatik; 6, 7, 8, 11 ve 13. sorular psikolojik; 12, 14, 15, 16 ve 17. sorular ise seksüel alt bile enleri incelemektedir (78). Bu sorulara verilen yanıtlar puanlanarak (her yanıt kutusunun yanında puan verilmektedir), toplamları alınır, toplam skorda 27 cut-off de eridir ve bu de erin altı asemptomatik olarak de erlendirilir. Toplam skora göre hipogonadizmin sınıflandırılması Tablo 2' de özetlenmiştir.

Tablo 2: AMS sorgulama formu kullanılarak ya lanmaya ba lı erkekteki hipogonadizmin toplam puana göre sınıflandırılması (79).

Toplam Puan	Hipogonadizm Derecesi
17-26	Semptom yok
27-36	Dü ük Semptomatik
37-49	Orta Semptomatik
50 ve üzeri	Ciddi Semptomatik

1. 1. 4. 3 IPSS (Uluslar arası Prostat Semptom Skoru) Formu (80)

IPSS formu ilk olarak American Urological Association tarafından olu turulmu hastanın son 4 haftadaki miksiyon alı kanlı nı sorgulayan 7 sorudan olu an bir formdur. Sorulardan birincisi idrarın tam bo altılamamasına , ikincisi idrara çıkma sıklı nı (frequency), üçüncüsü miksiyon esnasındaki zorlanmayı ve idrar yapmadaki kesintileri (intermittency), dördüncüsü ani idrar hissini (urgency), be incisi idrar akımının güçsüzlü ünü, altıncısı miksiyon sonu damlatmayı ve yedincisi de noktüriyi sorgulamaktadır.

Sorgulanan her kategoriye yönelik altı derecede semptom iddeti mevcuttur ve semptom iddetinin derecesine göre her soru 0 ile 5 puan arasında skorlandırılmaktadır .

Bu puanlandırmaya göre toplam skor en hafif semptomlu olan 0 puandan en a rır semptomlu olan 35 puana kadar de i ebilmektedir.

Skorlamaya göre alt üriner sistemin durumu 0-7 puan arası hafif semptomatik, 8-19 puan arası orta derecede semptomatik ve 20 -35 puan arası ileri derecede semptomatik olarak sınıflandırılmaktadır.

Ayrıca form üzerinde bulunan bir 8. soru da 0 ile 6 puan arasında ya am kalitesini sorgulamaktadır. Bu sorgulamada hastanın miksiyon durumunun o andaki gibi devam etmesi durumunda kendini nasıl hissedece i sorgulanmakta ve hastaya keyifli durumu temsil eden 0 puandan çok kötü durumu gösteren 6 pu ana kadar bir skor verilmektedir.

IPSS Formu günümüzde alt üriner sistem semptomlarının sorgulanmasında European Urological Association (EUA) tarafından onaylanan tek, American Urological Association (AUA) tarafından onaylanan iki formdan biridir.

1. 1. 5 YA LANMAYA BA LI H POGONAD ZMDE TEDAV (ANDROJEN REPLASMAN TEDAV S)

1. 1. 5. 1 Androjen Replasman Tedavisinin (ART) Amacı

Seksüel fonksiyonun, libidonun ve kendini iyi hissetme halinin iyile tirilmesi ART'nin temel amacıdır. Bunların yanında osteoporozun durdurulması, kemik mineral dansitesinin arttırılması, kas gücünün yerine konması ve bili sel fonksiyonların düzeltilmesi tedavideki di er amaçlardır (81).

ART'deki amaç sadece serum testosteronunu fizyolojik düzeylere getirmek de ildir, estrodiol gibi metabolitler de hedeflenmelidir. Bu sayede kas ve kemik kitlesi, libido ve seksüel fonksiyon en iyi eilde yerine konulmu olur (82).

1. 1. 5. 2 Androjen Replasman Tedavisi Endikasyonları

Hipogonadizme ba lı klinik semptomları olan ki iler ART için u uygun adaylardır. Son zamanlarda bu klinik tabloyu de erlendirmede AMS-Q (Ya lanan erkek semptomları sorgulama formu) popüler hale gelmi tir (83, 84).

Semptomları olan ki ilerde ART öncesi mutlaka fizik muayene ve parmakla rektal muayene yapılmalıdır. Serum testosteron düzeyi, serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi, serum lipid profili ve hemogloblin düzeyleri çalı lmalıdır (85). Serum testosteron düzeyleri en az iki ardı ık ölçümle de erlendirilmel idir. Bu düzey 319 ng/dl'den az ise hastada hipogonadizm oldu u kabul edilir. Bu parametre gençlerde güvenilir olmasına kar ın ya lılarda çok güvenilir de ildir. Klinik görünüm bulunmasına kar ın her zaman serum total testosteron düzeyi dü üklü ü saptanmayabilir. Bu durumda rutin olarak kullanılmayan serbest testosteron ve bioavailable testosteron düzeyleri ölçülmelidir (86).

ART'ye karar verilirken takip edilecek algoritma bir sonraki sayfadaki Tablo 3'de özetlenmi tir (87).

Tablo 3: ART algoritması

Klinik Tablo	Serum tT düzeyi	ART
Mevcut	Dü ük	Verilir
Yok	Dü ük	Verilmez
Mevcut	Normal	sT veya bT düzeylerine bakılır

* ya kontrendikasyon de il

tT: Total testosteron

sT: Serbest testosteron

bT: Bioavailable testosteron

ART: Androjen Replasman Tedavisi

1. 1. 5. 3 Androjen Replasman Tedavisi Kontrendi kasyonları (88)

A a ıdaki durumlarda androjen replasman tedavisi kontrendike olarak belirlenmi tir.

1. Prostat kanseri
2. üpheli parmakla rektal muayene
3. Yüksek Prostat Spesifik Antijen (PSA) düzeyi (>4ng/dl)
4. Meme kanseri
5. Prolaktinoma
6. Ciddi alt üriner sistem yakınmaları
7. Yüksek hemotokrit düzeyleri
8. Ciddi kalp yetmezli i
9. Uyku apnesi

Serum lipid düzeyi yüksek olanlarda kesin bir kontrendikasyon yoktur . Ancak bu hastalarda testosteron dozunun dü ürlmesi önerilmektedir (89).

Benign Prostat Hiperplazisinde (BPH) ART'nin semptomları etkilemedi i dolayısıyla kullanılabilce i belirtilmektedir (22).

ART'nin prostat kanseri geli imine yol açtı na dair kesin bir kanıt bulunmamaktadır. Ancak ART prostat kanserli olgularda kanserin ilerlemesine neden olmaktadır (90).

1. 1. 5. 4 deal Androjen Replasman Tedavisi

Uygun ART'nin özellikleri aşağıda sıralanmıştır (91). Günümüzde bu özelliklerin tümünü karşılayan bir androjen replasman formu henüz mevcut değildir (5). deal androjen replasmanı;

1. Sabah 08:00-11:00 arasında alınan kan örneklerinde fizyolojik testosteron düzeylerini sağlamalıdır.
2. Sirkadiyan ritmi olmalıdır.
3. DHT/estradiol oranı normal sınırlarda olmalıdır.
4. Biyokimyasal olarak serum testosteron düzeyi mutlaka takip edilmelidir.
5. Suistimal edilmemelidir.
6. Maliyeti makul olmalıdır.
7. Karaciğerde ilk geçiş etkisi olmamalıdır.
8. Uygulandığı alanda lokal irritasyon yapmamalıdır.
9. Çevre kirliliğine yol açmamalıdır.
10. Kullanıcının kişisel mahremiyetine uygun olmalıdır.

1. 1. 5. 5 Androjen Replasman Tedavisinde Kullanılan Preparatlar (92)

Oral Preparatlar

1. Mesterolone (L-alkillenmiş testosteron)
2. Testosteron undekanoat (17-alfa hidroksil esteri)
3. Metanolon asetat (L-alkillenmiş testosteron)
4. Metil testosteron (17-alfa alkillenmiş testosteron)
5. Floksimesteron (17-alfa alkillenmiş testosteron) Enjektabl Preparatlar
6. Testosteron propiyonat (17-alfa hidroksil esteri)
7. Testosteron enantat (17-alfa hidroksil esteri)
8. Testosteron spiyonat (17-alfa hidroksil esteri)
9. Testosteron undekanoat (17-alfa hidroksil esteri)
10. Testosteron busiklat (17-alfa hidroksil esteri)
11. 19-nortestosteron dekanoat (17-alfa hidroksil esteri)

Subkütan Preparatlar

1. Testosteron pelletleri (doğal testosteron)

Transdermal Preparatlar

1. Testosteron jel (do al testosteron)
2. Testosteron yama (do al testosteron)

Ara tırma a amasında olan preparatlar

1. Testosteron mikrosferleri (93)
2. Testosteron Hidroksipropil beta-siklodekstrin kompleksi (94)
3. Testosteron busiklat (94)

1. 1. 5. 6 Androjen Replasman Tedavisi Komplikasyonları

Androjen replasman tedavisi, güvenli ve yan etkisi az olan bir tedavi olarak kabul edilmektedir. Testosteronun idrar ile atılan metaboliti olan 17 - alfa alkillenmi androjenlerin karaci erde hemorajik kistler, sarılık, benign ya da malign karaci er tümörlerine yol açabilece i belirtilmektedir (82).

Testosteron, ciltte akne olu umuna yol açabilir. Yüksek doz tedavilerde akne fulminans meydana gelebilir ve tedavinin kesilmesi gerekebilir (90). Testosteron tedavisi sırasında ender olarak jinekomasti geli ebilir . Bu durum androjen ve östrojen arasındaki dengenin bozulmasına ba lıdır ve tedavinin ilerleyen döneminde genellikle kaybolur. Çok ender olarak priapizm bildirilmi tir . Yine ender olarak uyku apnesi, saldırgan davranı , hayal kırıklı ı ve depresyona yol açar (90).

1. 1. 5. 7 Androjen Replasman Tedavisinde Takip

ART sonrası hastaların nasıl ve ne sıklıkla takip edilece i konusunda bir görüş birli i yoktur. ART ba lanan hastalara ilk olarak 3. ayda kan lipidleri, Karaci er fonksiyon testleri (KCFT), hematokrit, serum PSA düzeylerinin ölçümü, BPH semptomlarının sorgulanması, rektal muayenelerinin yapılması mutlaka önerilmektedir (81). E er hastanın durumu stabil ise, iki yıl süre ile her 6 ayda bir ve daha sonra yıllık kontroller devam etmelidir (49, 82). İlk PSA de eri 0-3 ng/dl arasında olan erkeklerde 1 yıl içerisinde PSA düzeyinin iki katına çıkması veya rektal muayenede bir bozukluk saptanması, iki yıldan uzun süredir takip edilen bir hastada PSA v elositesinin 0, 75 ng/dl'den büyük olması halinde; prostat kanserinin ekartasyonu için ileri tetkiklere ba vurulmalıdır. Yan etki yok ve ki i ART'den fayda görüyorsa tedavi ömür boyu devam edebilir (51, 95).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın amacı parsiyel androjen yetersizliği bulunan hastalarda görülen biyokimyasal ve klinik parametrelerdeki değişiklikleri incelemektir.

Ekim 2006 ve Eylül 2008 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Üroloji polikliniğine erektil disfonksiyon ve libido azalması nedeniyle başvuran ve serum total testosteron seviyesi 319 ng/dl'nin altında olan 32 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalardaki yaş aralığı 25-73 yaş arasındadır.

Hastalara son dört haftaya ait fiziksel ve psikolojik şikayetlerini, şikayetlerin şiddetine göre en düşük 1 en yüksek 5 puan üzerinden değerlendirilen 17 soruluk AMS-SF (Yaşlanan Erkek Semptom Skoru Formu), son 4 haftadaki cinsel hayatlarına yönelik 15 soru içeren ve her soruya cinsel deneyimlerin kalitesine göre en düşük 1 en yüksek 5 puan verilmesi üzerinden değerlendirilen IIEF (Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi) formu ve son 4 haftadaki miksiyon durumlarına yönelik 7, bu semptomlar do rultusunda hastanın yaşam kalitesini sorgulayan 1 soru içeren ve her soruya semptomların şiddetine göre en düşük 0 en yüksek 5 puan verilmesi üzerinden değerlendirilen IPSS (Uluslararası Prostat Semptom Skorlaması) formundan oluşan ölçekler karışıklığı görü me yolu ile doldurtuldu. Klinik tanının konulabilmesi için tüm formların skorları hesaplandı ve IIEF skoru 63 ve altında, AMS skoru 27 ve üstünde olan hastalar hipogonadizm tanısı konularak çalışmaya dahil edildi.

Çalışma için izin vermeye mental olarak uygun bulunmayan, bilinen herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı olan ve/veya bu nedenle tedavi alan, aktif kardiyovasküler hastalığı, diabetes mellitusu, hipertansiyonu, hiperlipidemisi ve malignansisi olan, üşheli parmakla rektal muayene bulgusu olan ve anamnezinde uyku apnesi öyküsü bulunan hastalar androjen replasman tedavisi almaya uygun olmayacağı için çalışmaya dâ il bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara Fırat Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış hasta onam formu içeriğ i do rultusunda yapılan çalışmaya hakkında bilgi verildi ve sonrasında onayları alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan erektil fonksiyon ve libido düzeyi ile ilgili rutin laboratuvar testleri olan; luteinizan hormon (LH), prolaktin, total testosteron (TT), serbest testosteron (ST), seks hormon bağ layıcı globulin (SHBG),

dehidroepiandrostenedion-sülfat (DHEA-S) ve albumin seviyelerinin belirlenmesi ve olası replasman tedavisi başlanması ihtimali açısından tedavi öncesi serum lipid profilinin belirlenmesi için 12 saat açlık sonrası sabah 08-11 saatleri arasında hormon profili, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid ve total kolesterol ölçümlerinde kullanılmak üzere oturma halinde 10 ml. venöz kan örneği alındı ve serum elde etmek için iki ayrı jelli biyokimya tüpüne konularak 3500 rpm hızda 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı.

Kan örneklerinden bazal hormon seviyeleri (DHEA-S, LH, FSH, PRL, PROG, T-Test, SHBG) kemiluminesans yöntemiyle Immulite kitleri kullanılarak Immulite 2000 (DPC, Los Angeles, USA) hormon analizatöründe ölçüldü.

Hastaların bioavailable testosteron düzeylerinin hesaplanması için gereken albumin seviyesi de Alb_{BCG} boya başlama yöntemi ile Beckman Coulter LX 20 proanalizöründe (Beckman-Coulter Inc., Fullerton, CA, ABD) ölçüldü.

Bioavailable testosteron düzeyi hesaplanması International Society for the Study of the Aging Male'in resmi sitesindeki (www.issam.ch) hesap makinesi sayfasından albumin, total testosteron ve seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyleri kullanılarak yapıldı.

Hastaların serum lipid düzeylerinin ölçülmesinde Olympus AU 600 (Olympus Optical Co Ltd, Japan) marka klinik kimya otoanalizörü kullanıldı. Serum lipidlerinden; Total Kolesterol, HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol ve Trigliserid düzeyleri Olympus marka kitler kullanılarak kit içeriğine uygun enzimatik yöntemler ile ölçüldü.

Hastalara ayrıca olası alt üriner semptomlarının objektif olarak değerlendirilebilmesi açısından üroflowmetrik ölçüm (Flowmaster, Medical Measurement Systems, Enschede, Hollanda) uygulandı ve miksiyon sonrası ultrasonografi ile rezidü idrar ölçümü yapıldı.

Tüm tedavi öncesi parametreler tamamlandıktan sonra hastalara androjen replasman tedavisi başlandı.

Replasman tedavisi hastalara transdermal yolla günlük doz olarak 5 g.'lık saşe içeriği olan 50 mg. testosteron (Testogel 50 mg. saşe transdermal testosteron, Schering, Almanya)cilt üzerine yapılmak suretiyle uygulandı.

Hastalar ilk olarak 3. ayda kan lipidleri, karaci er fonksiyon testleri (KCFT), hematokrit, serum PSA düzeyi, albumin, SHBG ve total testosteron ölçümlerinin yapılması, BPH semptomlarının sorgulanması ve rektal muayenelerinin yapılması açısından kontrole ça ırıldı.

Kontrollerde hastalara tedavi öncesi de erlendirmede kullanılan ölçekler tekrar kar ılıklı görü me yolu ile doldurtuldu, hastaların üroflowmetrik tetkikleri tekrarlandı, rezidüleri ölçüldü ve lipit profilleri kontrol edildi.

Bulguların de erlendirilmesinde SPSS 12. 0 istatistik paket programı kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası parametrelerin kar ıla tırılmasında Student - t testi, iki de i ken arası ili kinin de erlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi uygulandı. Yapılan analiz sonuçları de erlendirilirken p de erinin 0 . 05'in altında olması ($p < 0. 05$) anlamlı olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Ara tırmaya Ekim 2006-Eylül 2008 yılları arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji poliklini ine ba vuran toplam 32 hasta dahil edildi. Çalı maya katılan hastaların ya ortalaması 47.34 ± 2.00 , ya aralı ı 25-72 ekindeydi.

Hastalara kar ılıklı görü me ekliyle form doldurtularak hesaplanan AMS toplam skorunun çalı madaki ortalama de eri tedavi öncesinde 41.65 ± 2.03 tedavi sonrasında ise 31.68 ± 1.35 olarak saptandı. Ya ile AMS arasında istatikselsel olarak anlamlı bir ili ki gözlenmedi ($p = 0.377$). Tedavi öncesi ve sonrası AMS de erleri arasında ise negatif yönde istatikselsel olarak anlamlı bir ili ki gözlendi ($p = 0.000$). Tedavi öncesi AMS skorları ile serbest ve bioavailable testosteron arasında negatif yönde bir ili ki vardı, fakat bu ili ki istatikselsel olarak anlamlı de ildi (sırasıyla $p = 0.645$, $p = 0.770$). AMS skorları ile total testosteron ve DHEA-S arasında böyle bir ili ki gözlenmedi (sırasıyla $p = 0.909$, $p = 0.786$).

IIEF skorları de erlendirilirken IIEF formundaki tüm sorulara verilen cevapların puanı IIEF toplam skoru olarak belirlendi. IIEF toplam skorunun çalı madaki ortalama de eri tedavi öncesinde 37.56 ± 2.66 tedavi sonrasında ise 48.18 ± 2.18 olarak saptandı. Ya ile IIEF arasında olumsuz yönde bir ili ki gözlendi, fakat bu istatikselsel olarak anlamlı de ildi ($p = 0.152$). Tedavi öncesi ve sonrası IIEF de erleri arasında ise olumlu yönde istatikselsel olarak anlamlı bir ili ki gözlendi ($p = 0.001$). Ayrıca tedavi öncesi IIEF skorları ile serbest ve bioavailable testosteron arasında istatikselsel olarak anlamlı bir ili ki gözlenirken (sırasıyla $p = 0.024$, 0.043), IIEF skorları ile total testosteron ve DHEA-S arasında böyle bir ili ki gözlenmedi (sırasıyla $p = 0.100$, $p = 0.594$).

AMS ve IIEF toplam skorları arasında tedavi öncesinde de , tedavi sonrasında da istatikselsel olarak anlamlı bir ili ki gözlenmedi (sırasıyla $p = 0.094$, $p = 0.351$).

IPSS skorları de erlendirilirken IPSS formundaki tüm sorulara verilen cevapların puanı IPSS toplam skoru olarak belirlendi. IPSS toplam skorunun çalı madaki ortalama de eri tedavi öncesinde 11.12 ± 1.36 tedavi sonrasında da 8.28 ± 1.07 olarak saptandı. Ya ile IPSS de erleri arasında anlamlı bir ili ki saptandı ($p = 0.383$). Tedavi sonrasında tedavi öncesine göre IPSS de erlerinde azalma gözlendi ama bu istatikselsel olarak anlamlı de ildi ($p = 0.106$). IPSS de erleri ile total, serbest,

bioavailable testosteron ve DHEA-S de erleri arasında istatiksels olarak anlamlı bir ili ki saptanmadı (sırasıyla $p = 0.211$, $p = 0.521$, 0.505 , 0.161).

Hastaların miksiyon durumlarının objektif olarak de erlendirilmesi üroflowmetrik ölçüm ile yapıldı. Üroflowmetrik de erlendirme maksimal akı hızı (Q_{max}), ortalama akı hızı (Q_{ave}) ve postmiksiyonel rezidü (PMR) parametrelerinin ölçülmesi ile gerçekleştirildi.

Q_{max} parametresinin çalı madaki ortalama de eri tedavi öncesinde 19.24 ± 1.37 tedavi sonrasında da 23.23 ± 1.32 olarak saptandı. Ya ile Q_{max} de erleri arasında negatif yönde anlamlı bir ili ki saptandı ($p = 0.002$). Tedavi sonrasında öncesine göre Q_{max} de erlerinde istatiksels olarak anlamlı bir artı saptandı ($p = 0.042$).

Q_{ave} parametresinin çalı madaki ortalama de eri tedavi öncesinde 10.334 ± 0.58 tedavi sonrasında da 13.48 ± 0.87 olarak saptandı. Ya ile Q_{ave} de erleri arasında negatif yönde anlamlı bir ili ki saptandı ($p = 0.001$). Tedavi sonrası Q_{ave} de erlerinde de istatiksels olarak anlamlı bir artı gözlemlendi ($p = 0.008$).

PMR parametresinin çalı madaki ortalama de eri tedavi öncesinde 38.06 ± 6.532 tedavi sonrasında da 17.37 ± 3.93 olarak saptandı. Ya ile PMR de erleri arasında anlamlı bir ili ki saptanmadı ($p=0.532$). Tedavi sonrası PMR de erlerinde öncesine oranla istatiksels olarak anlamlı bir azalma mevcuttu ($p=0.01$).

Total testosteronun çalı mada tedavi öncesi ortalama de eri $291.34 \text{ ng/dl} \pm 13.21$ olarak belirlendi. Total testosteron de erinin ya ile anlamlı bir ba lantısı bulunmadı ($p=0.615$). Androjen replasman tedavisi sonrası testosteron de erlerinin ortalaması da $532.59 \text{ ng/dl} \pm 55.31$ ekindeydi.

Serbest testosteronun ortalama de eri tedavi öncesi $7.39 \text{ pg/ml} \pm 0.388$ ve tedavi sonrası $15.20 \text{ pg/ml} \pm 1.909$ olarak saptandı. Ya ile serbest testosteron arasında olumsuz yönde bir ili ki gözlemlense de bu ili ki istatiksels olarak anlamlı de ildi ($p=0.085$).

Bioavailable testosteronun ortalama de eri tedavi öncesi $181.98 \text{ ng/dl} \pm 9.72$ ve tedavi sonrası $365 \text{ ng/dl} \pm 48.28$ olarak saptandı. Ya ile bioavailable testosteron de erlerinde olumsuz yönde istatiksels olarak anlamlı bir ili ki gözlemlendi ($p=0.028$).

Testosteronun her üç formunda da tedavi sonrası de erlerinde tedavi öncesi de erlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi ($p=0.000$).

Seks Hormon Bağlayıcı Globulin ortalama de eri tedavi öncesinde $20.213 \text{ nmol/l} \pm 2.497$, tedavi sonrasında 20.61 ± 2.518 olarak bulundu. Ya ile Seks Hormon Bağlayıcı Globulin de erlerinde olumlu yönde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi ($p=0.04$). Seks Hormon Bağlayıcı Globulin de erleri tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermedi .

Prolaktin ortalama de eri tedavi öncesi $9.368 \text{ ng/ml} \pm 1.115$, tedavi sonrası 12.286 ± 2.662 idi. Ya ile prolaktin de erleri arasında da tedavi öncesi ve sonrası prolaktin de erleri arasında anlamlı bir artış gözlemlenmedi (sırasıyla $p=0.702$, $p=0.316$).

DHEA-S'ın ortalama serum de eri tedavi öncesinde $171.21 \text{ } \mu\text{g/dl} \pm 23.58$, tedavi sonrasında 161.82 ± 19.72 idi. Ya ile DHEA-S de erleri arasında da tedavi öncesi ve sonrası DHEA-S de erleri arasında da anlamlı bir artış gözlemlenmedi (sırasıyla $p=0.104$, $p=0.761$).

LH'nin ortalama serum de eri tedavi öncesinde $3.66 \text{ mIU/ml} \pm 0.41$, tedavi sonrasında $2.34 \text{ mIU/ml} \pm 0.381$ idi. Ya ile LH de erleri arasında anlamlı bir artış gözlemlenmedi ($p=0.697$). Tedavi öncesi ve sonrası LH de erleri arasında ise istatistiksel olarak olumlu yönde anlamlı bir artış gözlemlendi (0.023).

FSH'nin ortalama serum de eri tedavi öncesinde $6.57 \text{ mIU/ml} \pm 1.23$, tedavi sonrasında $3.90 \text{ mIU/ml} \pm 0.75$ idi. Ya ile FSH de erleri arasında anlamlı bir artış gözlemlenmedi ($p=0.09$). Tedavi öncesi ve sonrası FSH de erleri arasında ise olumlu yönde ama istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış gözlemlendi ($p=0.07$).

Progesteronun ortalama serum de eri tedavi öncesinde $0.42 \text{ ng/ml} \pm 0.04$, tedavi sonrasında $0.36 \text{ ng/ml} \pm 0.02$ idi. Ya ile progesteron de erlerinde azalma mevcuttu, fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.135$). Tedavi öncesi ve sonrası progesteron de erleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlenmedi ($p=0.269$).

Total Kolesterolün ortalama serum de eri tedavi öncesinde $208.45 \text{ mg/dl} \pm 6.68$, tedavi sonrasında $213.06 \text{ mg/dl} \pm 6.88$ olarak belirlendi. Ya ile total kolesterol de erleri arasında da, tedavi öncesi ve sonrası total kolesterol de erleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlenmedi (sırasıyla $p=0.807$, $p=0.633$).

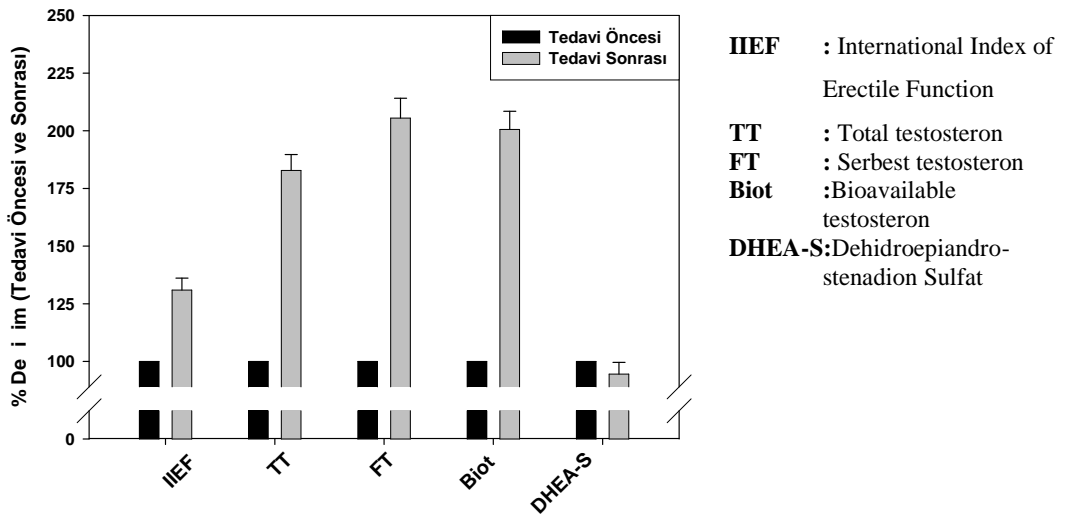
HDL kolesterolün ortalama serum de eri tedavi öncesinde 40.00 mg/dl \pm 1.50, tedavi sonrasında 41.96 mg/dl \pm 1.53 olarak belirlendi. Ya ile HDL kolesterol de erleri arasında da, tedavi öncesi ve sonrası HDL kolesterol de erleri arasında da istatikselsel olarak anlamlı bir ili ki gözlenmedi (sırasıyla p=0.657, p=0.654).

LDL kolesterolün ortalama serum de eri tedavi öncesinde 136.51 mg/dl \pm 4.34, tedavi sonrasında 140.46 mg/dl \pm 5.61 olarak belirlendi. Ya ile LDL kolesterol de erleri arasında da, tedavi öncesi ve sonrası LDL kolesterol de erleri arasında da istatikselsel anlamda bir ili ki gözlenmedi (sırasıyla p=0.331, p=0.581).

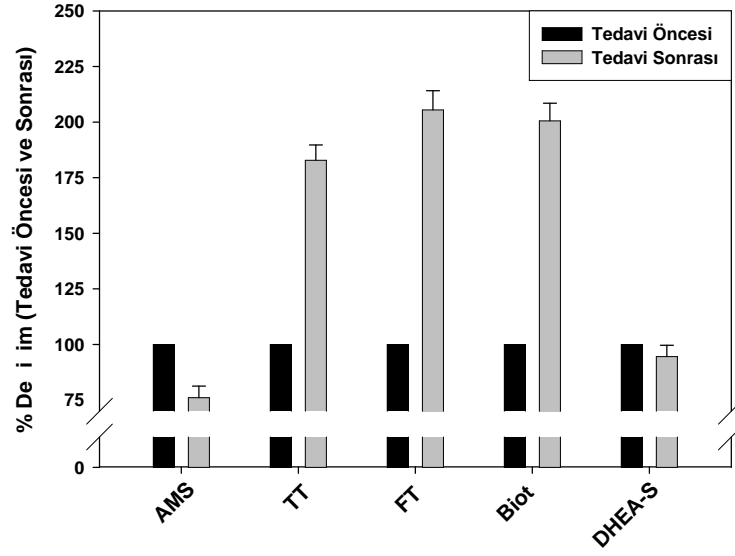
VLDL kolesterolün ortalama serum de eri tedavi öncesinde 45.022 mg/dl \pm 4.32, tedavi sonrasında 46.63 mg/dl \pm 4.98 olarak belirlendi. Ya ile VLDL kolesterol de erleri arasında negatif yönde bir ili ki gözlendi, fakat bu ili ki istatikselsel olarak anlamsızdı (p=0.680). Tedavi öncesi ve sonrası VLDL kolesterol de erleri arasında da istatikselsel olarak anlamlı bir ili ki gözlenmedi (p=0.808).

Trigliseridin ortalama serum de eri tedavi öncesinde 231.61 mg/dl \pm 22.46, tedavi sonrasında 238.59 mg/dl \pm 23.56 olarak belirlendi. Ya la trigliserid de erlerinde bir azalma gözlendi, fakat bu azalma istatikselsel olarak anlamsızdı (p=0.767). Tedavi öncesi ve sonrası trigliserid de erleri arasında da istatikselsel olarak anlamlı bir ili ki gözlenmedi (p=0.831).

ekil 3: Tedavi öncesi ve sonrasında IIEF , TT, FT, Biot, DHEA-S ili kisi



ekil 4: Tedavi öncesi ve sonrasında AMS, TT, FT, Biot, DHEA-S ili kisi



AMS : Aging Male Symptoms
TT : Total testosteron
FT : Serbest testosteron
Biot : Bioavailable testosteron
DHEA-S: Dehidroepiandrostenadion Sulfat

4. TARTI MA

Ya lanmayla birlikte erkeklerde meydana gelen somatik , psikolojik ve seksüel de i ikliklerle kadınlardaki menapoz farklıdır . Kadınlarda hem olu ma süresi hem de hormonal de erlerdeki de i imler de daha keskin sınırlar mevcutken; erkeklerde bu olay daha yava seyirlidir ve ki iler arasında farklılıklar gösterir . Dolayısıyla bu klinik ve biyokimyasal durum için eskiden kullanılan “andropoz” , “erkek menapozu” ve “male klimakterium” terimleri yerini “ADAM” ve “PADAM” gibi terimlere bırakmı tır (21). Uluslararası Androloji Derne i (International Society of Andrology, ISA) ve Uluslararası Ya lanan Erkek Çalı ma Derne i (International Society for the Study of the Aging Male-ISSAM) 2004 yılında Prag’daki 4. ISSAM kongresinde sendromu “geç ba layan hipogonadizm (late-onset hypogonadism-LOH)” olarak tanımlamı tır (96).

Klinik tanı için birden fazla sorgulama formu vardır . Ancak, günümüzde popülaritesini arttıran form AMS-SF’dir. AMS-SF, ya lanmaya ba lı meydana gelen somatik, psikolojik ve seksüel de i iklikleri alt gruplara ayırarak de erlendiren bir formdur. Ancak, tanı sadece bu formun sonucu ile konulamaz . Klinik üphe kar ısında önce form doldurulur, geç ba layan hipogonadizm kesin tanısı mutlaka klinik ve biyokimyasal olarak konulmalıdır. Tanıda mutlaka hormonal de erlendirme (seks hormonları) yapılmalıdır (84, 97).

Ya lanmayla birlikte somatik , psikolojik ve cinsel ikayetler ortaya çıkmaktadır . Bunlar tek tek görülebilece i gibi beraber de görülebilir (42). Bu semptomları de erlendirmek için standart bir forma ihtiyaç duyulmaktadır . ISSAM tarafından kabul gören ve günümüzde en sık kullanılan AMS-SF’dir. Bu formun sadece androjen eksikli ine ba lı semptomları de erlendirmede de il , bu semptomların ya am kalitesine etkisini ve ART’nin etkinli ini belirlemede faydalı olabilece i yayınlanmı tır (80).

Ya lanmaya ba lı sekonder hipogonadizmde semptomların de erlendirilmesi için standart bir form olu turulmaya çalı lmaktadır . Son yıllarda AMS-SF’in de erlendirmedeki yeri hakkında çalı malar yapılmaktadır . Bu formun standart olması için ya lanmaya ba lı meydana gelen semptomları çok iyi de erlendirmesi ve ya lanmayla olu an hormonal de i iklikleri yansıtması gerekmektedir .

Kentaro ve arkada ları 2006 yılında yayınlanan makalelerinde 2211 erkekte AMS-SF’nun ya ile ili kisini de erlendirmi lerdir. Ya lanmayla birlikte AMS-SF

toplam ve seksüel alt grubunun skorlarında anlamlı bir artış saptanmıştır. Yoshiji ve ark. ise 2006 da yaptıkları çalışmalarında AMS-SF skorları ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir (98).

Bizim çalışmamızda da yaş ile AMS-SF (toplam) ile yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0.377$).

AMS-SF toplam skorları ile IIEF arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmaya literatürde rastlanmadı. AMS-SF seksüel fonksiyon skoru ile IIEF skorlarını karşılaştıran Ba ar ve arkadaşları; IIEF ile AMS'nin seksüel skorları arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptamışlardır (99). Negatif yönde olmasının nedeni AMS-SF'de şikayetlerin artmasıyla skorun artmasına karşın, IIEF'de şikayetlerin artmasıyla skorun azalmasına bağlıdır.

Bizim çalışmamızda da IIEF ile AMS-SF toplam skorları arasında negatif bir ilişki saptandı, fakat bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.09$). Sonuçlarımıza göre iki formun karşılaştırılması sonrasında istatistiksel olarak anlamlı veri elde edememizin sebebi IIEF skoru ile karşılaştırma parametresi olarak AMS-SF toplam skorunu seçmiş olmamızdır. Toplam skor somatik ve psikolojik parametreleri de içermektedir. Ba ar ve ark. çalışmalarında IIEF ile AMS'nin somatik ve psikolojik alt grup skorlaması arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (99). Dolayısıyla AMS toplam skorunun literatürde IIEF ile ilişkisi bulunmadığı belirtilen somatik ve psikolojik parametrelere ait skorları da içermesi ve bu skorun sadece erektil fonksiyona yönelik sorular içerisine sahip olan IIEF skoru ile karşılaştırılması sonucu iki skor arasında parametresel denklik yeterince sağlanamamıştır ve buna bağlı olarak istatistiksel anlam elde edilememiştir.

Yoshiji ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AMS-SF ile total testosteron arasında bir ilişki saptanmamıştır (98). Yine Ba ar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da AMS-SF ile total testosteron arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Buna karşın AMS-SF ile serbest testosteron ve DHEA-S seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (11). Literatürdeki diğer çalışmalarda da AMS-SF ile total testosteron arasında ilişki bulunmazken serbest ve bioavailable testosteron arasında ilişki saptanmıştır (100,101). Bioavailable testosteronun daha değerli olduğu ve hipogonadizmin biyokimyasal tanısı için altın standart olması gerektiği vurgulanmıştır (102, 103).

Bizim çalı mamızda da literatürle uyumlu olarak androjen replasman tedavisi öncesinde ve sonrasında total testosteron de erleri ile AMS-SF toplam skoru arasında ili ki saptanmadı ($p=0.909$). Ancak literatürden farklı olarak serbest ve bioavailable testosteron de erleri ile de anlamlı ili ki yoktu. LH ve prolaktin ile de AMS-SF toplam skoru arasında anlamlı bir ili ki saptandı fakat bu ili ki pozitif yönde idi . (sırası ile $p=0.000$, $p= 0.03$).

AMS-SF toplam skoru ile anlamlı ili ki saptanamayan iki hormon ise SHBG ve total testosteronu. Bu sonuçlarda ki total testosteronun AMS toplam skoru ile ili kisiz olması literatürdeki ço u yayını desteklemekteydi .

Ya lanmayla birlikte (özellikle 65 ya üzeri) çalı mamızda kullanılan seks hormonlarında (total testosteron dı ndaki) anlamlı de i iklikler meydana gelmiştir . Bu de i iklikler ya lanmayla hipogonadizm oldu unu desteklemektedir . Ancak bunu de erlendirme de total testosteronun yetersiz kaldı mı ve serbest ve bioavailable testosteronun daha güvenilir oldu unu göstermektedir . Bu hormonlardaki de i iklikler ile AMS-SF'in sadece seksüel skorları arasında ili ki saptanması seks steroidlerindeki azalmanın somatik ve psikolojik semptomlara neden olmadı mı dü ündürmektedir . Kadınlardaki menapozda seks hormonlarındaki de i iklikle birlikte somatik ve psikolojik semptomlarda artmaktadır . Erkeklerde bu semptomların ortaya çıkması için hormonal de erlerin or iyektomi sınırına kadar dü mesi gerekti i söylenmektedir (47).

Literatürde IIEF-skorunun ya lanmayla birlikte azaldı ı saptanmıştır . Bu azalmanın özellikle 50 ya ın üzerinde oldu u söylenmektedir . Bizim çalı mamızda da IIEF skorları ile ya arasında negatif bir ili ki bulunmu tur , fakat bu literatüre ters dü ecek ekilde istatikselsel olarak anlamsız bulunmu tur ($p=0.101$). Bunun nedeni hasta grubumuzun ya ortalamasının IIEF skorlarının özellikle azaldı ı 50 ya ın altında olması olarak dü ünülebilir.

Çalı mamızda IIEF skorları ile hormonlar arasındaki ili ki de erlendirildi inde; total testosteron seviyesi ile IIEF skoru arasında pozitif bir ili ki saptandı ve bu literatürde de oldu u gibi istatikselsel olarak anlam ta ımamaktaydı ($p=0.100$).

Serbest ve bioavailable testosteron de erleri azaldıkça IIEF skorlarında da istatikselsel olarak anlamlı bir azalma saptandı (sırasıyla $p=0.024$ ve $p=0.043$). Tüm bu sonuçlar literatür ile uyumluydu . Bu sonuç serbest ve bioavailable testosteron de erinin

di er testosteron de erlerine oranla ya lanan erkek semptomlarında daha de erli oldu unu bir kez daha göstermektedir .

Çalı mada ayrıca AÜSS sorgulanması ve hipogonadizm ile olası ili kisinin de erlendirilmesi açısından hastalara IPSS formları doldurtuldu ve üroflowmetrik tetkik yapıldı.

Yoshiji ve ark. yaptıkları çalı mada DHEA-S ve free testosteron seviyelerinin azalmasının, IPSS toplam skorunun artmasıyla ili kili oldu un u göstermi lerdir (98). Saad ve ark. bir ba ka çalı mada testosteron replasman tedavisi alan hastalarda IPSS skorlarının dü tü ünü saptamı lardır (104). Ayrıca her iki çalı mada da IPSS skorları ile ya arasında da ba lantı bulunmu tur . Ya ile IPSS skoru arasında olan ba lantı bizim çalı mamızda da bulunmu tur ve literatürle uyu maktadır (p=0.046). Bizim çalı mamızda IPSS ile hormon parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ili ki bulunamamı tır.

Literatürde hipogonadizm ve alt üriner sistem fo nksiyonlarını kar ıla tıran birçok çalı ma mevcuttur. Schatzl ve ark. 2000 yılında hipogonadik hastalarda yaptıkları alt üriner sisteme yönelik incelemelerinde hormon parametreleri ile tepe akım hızı Q_{max} ile anlamlı bir ili ki bulamamı lardır (105). Bizim çalı mamızda da litertüre uygun olarak hormon parametreleri ile Q_{max} de erleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ili ki bulunmamı tır.

Literatürde hormon de erleri ve di er bir üroflowmetrik parametre olan ortalama akım hızı Q_{ave} kar ıla tırılmasına yönelik bir çalı maya rastlanmamı tır . Bizim çalı mamızda Q_{ave} ile serbest testosteron, bioavailable testosteron ve DHEA-S arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ili ki saptanmı tır (sırasıyla p=0.037, p=0.022, p=0.007). Bu sonuç objektif olan üroflowmetrik parametreler üzerinden yapılan de erlendirmelerin de IPSS gibi subjektif ölçeklerin de AÜSS ve hipogonadizm arasındaki ili kiyi destekledi ini göstermektedir .

Mskhalaya ve ark. 2006 yılında yaptıkları çalı malarında serum testosteron de erlerinin normal sınırlara getirilmesi ile AÜSS'lerinin geriledi ini göstermi lerdir (106). Saad ve ark. 2007 ve 2008 yılına ait, Karazindiyanolu ve ark. 2007 yılına ait çalı malarında hastalara testosteron replasman tedavisi uygulamı lardır ve hastaların tedavi öncesi ve sonrası IPSS de erlerinde azalma ve Q_{max} 'da artı gözlemlemi lerdir

(107). Bizim çalı mamızda testosteron replasmanı sonrasında IPSS de erlerinde bir azalma gözlenmi tir, fakat bu istatikselsel bir anlam ta imamaktadır (0.106). Q_{max} de eri de literatüre uygun olarak anlamlı bir ekilde artımı tır ($p=0.042$).

Literatürde Q_{ave} ve PMR de erlerinin replasman tedavisi sonrasındaki de i imine yönelik bilgiye rastlanmamı tır . Bizim çalı mamızda Q_{max} de erleri tedavi sonrasında anlamlı bir ekilde artımı , PMR de erleri de anlamlı olarak azalmı tır .

Testosteron düzeylerinin alt sınırı konusunda halen kesin bir de er rapor edilememektedir. Hangi testosteron de erinin altında hipogonadizm semptomlarının olu tu u konusunda tartı malar devam etmektedir . Hatta dü ük testosteron seviyesi olan tüm bireylerde semptomlar meydana gelmedi inden bu konu daha da kompleks bir hal almaktadır.

Literatürde en sık kullanılan testosteron alt sınırları; Total testosteron için 319 ng/dl (3,19 ng/mL), serbest testosteron için 6,5 ng/dl (65 pg/dl) ve bioavailable testosteron için ise 110 ng/dl olarak verilmektedir (54).

Yoshiji ve arkadaş larının 2006 yılında yaptıkları çalı mada; ya lanmayla birlikte serbest testosteron ve DHEA-S de erlerinde istatikselsel olarak anlamlı bir azalma saptanırken total testosteron de erlerinde anlamlı bir azalma saptanmamı tır (98). Bizim çalı mamızda da literatürdeki di er çalı malara benzer ekilde total testosteron düzeyinde ya lanmayla birlikte bir azalma gözlendi, fakat bu istatikselsel olarak anlamlı de ildi ($p=0.868$). Ya lanmayla serbest testosteron düzeylerinde istatikselsel olarak anlamlı olan bir azalma saptandı ($p=0,000$). Bu azalma da literatürdeki di er çalı malarla uyumluydu (98).

Kratzik ve arkadaş larının 2004 yılında yaptı ı çalı mada ya lanmayla bioavailable testosteron düze yinin azaldı ı gösterilmi tir (100). Bizim çalı mamızda ya arttıkça bioavailable testosteron de erlerinde azalma saptandı ancak sonuçlar istatikselsel olarak anlamlı de ildi ($p=0.557$).

Manus ve arkadaş larının 2006 yılında yaptıkları çalı mada ya lanmayla SHBG de erleri arasındaki ili ki de erlendirilmi ve ya arttıkça SHBG seviyelerinde anlamlı artı oldu u gösterilmi tir (108). Bizim çalı mamızda da bu çalı madaki ve di er çalı malardaki sonuçlarla benzer olarak ya arttıkça SHBG düzeylerinde de anlamlı artı vardı ($p=0.03$).

Sonuç olarak literatürdeki bilgilere benzer şekilde çalışmamızda da yaşla birlikte SHBG düzeylerinin arttığı ve serbest testosteron ve bioavailable testosteron düzeylerinin azaldığı gösterildi. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak total testosteron düzeyinde yaşla birlikte olan azalma istatistiksel olarak anlamsızdı. Bu da literatürdeki bilgilerle uyumluydu (54). Bu sonuçlarla yaşlanmayla birlikte bir hipogonadizm olduğunu, fakat bunu belirlemede total testosteron değerlerinin de ilde bioavailable ve/veya serbest testosteron değerlerinin daha anlamlı olduğu yorumu yapılabilmektedir. Günümüzde serbest ve bioavailable testosteronun değerlendirilmesi total testosterona oranla daha zor ve pahalıdır. Dolayısıyla en uygun yaklaşım; klinik semptomları olan kişilerde öncelikle total testosteronun değerlendirilmesi, eğer azalma saptanmaz ise serbest ve bioavailable testosteronun değerlendirilmesi olabilir (87). Böylece gereksiz tetkik yapılması önlenabilir.

DHEA-S seviyesi literatürdeki çalışmalarda özellikle 50 yaşından sonra anlamlı olarak azalmaktadır (54). Bizim çalışmamızda ise DHEA-S seviyelerinde bu gözlenmemiştir ($p=0.104$). Bu da hasta yaş ortalamamızın 50 altında olması ile açıklanabilir. DHEA-S alt sınır seviyesi ile ilgili literatürde net bir veri bulunmamaktadır (54). Bu azalma yaşlanmayla birlikte sadece testiküler yetmezli ve bağılı androjenlerde azalma olmadığını, aynı zamanda adrenal bezde de yaşlanmayla birlikte bazı değişiklikler meydana geldiğini düşündürmektedir. Bununla birlikte DHEA-S'in primer salınımı adrenal bezde yaşlanmayla birlikte ne gibi bir değişiklik olduğu konusunda literatürde net bir bilgi bulunmamaktadır (54).

LH seviyesinde yaşlanmaya bağlı meydana gelen değişiklikler hakkında literatürde farklı sonuçlar vardır. Çalışmaların bir kısmı; yaşlanmayla birlikte LH seviyesinde azalma olduğunu belirtmemiştir. Bu azalmanın yaşlanmaya bağlı GnRH' da ki azalmaya ve buna LH'nın verdiği yanıtındaki azalmaya bağlı olduğu şeklinde rapor edilmektedir. Testosterondaki azalmada LH'daki bu azalmanın nedeni olduğu savunulmaktadır (109, 110, 111). Diğer bir grup araştırmacı ise yaşlanmayla birlikte LH seviyesinde artış meydana geldiğini savunmuşlardır. Çalışmalarındaki bu yaşlanmayla oluşan LH artışını, testiküler yetmezli ve bağılı azalan testosteronun LH üzerindeki negatif feed-back etkisinin azalmasına bağlamışlardır (98, 112). Bizim çalışmamızda LH seviyesinde yaşlanmayla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p= 0.697$).

Serum FSH de eri ve ya ile ilgili bir ba lantıya literatürde rastlanmamı tır .

Bizim çalı mamızda FSH seviyesinde ya lanmayla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir de i iklik saptanmadı (p=0.590).

Ya lanmaya ba lı hipogonadizm semptomları olan hastalarda de erlendirilen bir di er hormon ise prolaktindir. Bu hormon di erleri kadar sık çalı ılmamı tır . Yapılan çalı malarda da ya lanmayla birlikte prolaktin seviyesinde bir de i iklik saptanmamı tır (108). Bizim çalı mamızda ise prolaktin seviyesinde ya lanmayla istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma gözlemlendi. Yapılan çalı malarda ya lanmaya ba lı hipogonadizmde prolaktin bakılmasının rutin olmaması gerekti i önerilmi tir . Ya lanmaya ba lı semptomları olan hastalarda de il de sadece testosteron seviyesi dü ük saptanan ve libido azalması bulunanlarda bakılması gerekti ini söylemi lerdir . Bundaki amacı prolaktine ba lı nedenlerin ekarte edilmesi ekinde de erlendirimi le rdır (113). Ayrıca geç ba layan hipogonadizm ile ilgili yapılan hormonal de erlendirmenin oldu u çalı malara prolaktin de erinin ölçümü de eklendi inde literatür sayısında yeterli düzeye çıkaca ı dü ünülmektedir .

Çalı mamızda hastalardaki serum lipit profili de incelendi, serum HDL, LDL ve total kolesterol düzeylerinde ya a ba lı bir artı , VLDL-Kolesterol ve trigliserit düzeyinde de bir azalma gözlemlendi , fakat her iki durumda istatistiksel olarak anlamsızdı ve bu da literatürle örtü mekteydi . Lipit profilinde testosteron replasman tedavisi sonrasında istatistiksel olarak anlam ta ıyan bir de i iklik görülmedi .

leride androjenler üzerine yapılacak olan çalı maların erkek popülasyonunda ya am kalitesi üzerine olumlu katkılar da bulunmasının yanında, hormon fizyolojisinin hala tam olarak aydınlatılamamı klinik yansımalarının da gelecekteki birçok çalı maya kaynak olması beklenmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Morales A, Heaton JPW, Carson C: Andropause: a misnomer for a true clinical entity. J Androl 2000; 163: 705-712.
2. Hafez B, Hafez ESE. Andropause: endocrinology, erectile dysfunction and prostate pathophysiology. Arch Androl 2004; 50: 45-68.
3. Thijimura A, Matsumiya K, et al. Comparative study on evaluation methods for serum testosterone level for PADAM diagnosis. Int J Import Res 2005; 17: 259-63.
4. T'Sjoen G, Goemaere S, De Meyere M, Kaufman JM. Perception of males' aging symptoms, health and well-being in elderly community-dwelling men is not related to circulating androgen levels. Psycho-neuroendocrinology 2004; 29: 201-14.
5. Atan A, Tuncel A. Androjen Replasman Tedavisi; Ne Zaman, Nasıl ve Kim İçin? Üroloji Bülteni 2005: 16: 51-59.
6. Kaufman JM. Hypothalamic-pituitary-gonadal function in aging men. Aging Male 1999; 2: 157.
7. Gürkan L, Cakan M, Kadioglu A. Yaşlanan erkekte geç balaayan hipogonadizmde tanı ve tedavi. Türk Üroloji Dergisi 2005: 31 (3):349-55.
8. Kadioglu A, Başar M, ve ark. Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı. İstanbul:Acıkar Matbaacılık, 2004: 87-94.
9. Ander H. Tıbbi Sınavı II. Hazırlık Kursu Ders Notları Kitabı. İstanbul: Kongre Basımevi, 2005: 257-259.
10. Snyder PJ. Diseases of the anterior pituitary. 4th edition, Boston, McGraw-Hill, 2001: 173-216.
11. Simoni M, Gromoll J, Nieschlag E. The follicle stimulating hormone receptor: biochemistry, molecular biology, physiology and pathophysiology. Endocr Rev 1997; 18 (6): 739-73.
12. Molitch ME: Neuroendocrinology. 4th edition, Boston, McGraw-Hill, 2001: 111-117.

13. Wespes E: The Aging penis. *World J Urol* 2002; 20: 36-39.
14. Hermann M, Berger P. Hormonal changes in aging men: a therapeutic indication? *Exp Gerontol* 2001; 36: 1075-1082.
15. Schlegel PN, Hardy M. Male reproductive physiology, in Walsh PO, Retik AB, Vaughan ED Jr, et al (editors). *Campbell's Urology Vol 2*. 8th edition, Philadelphia, WB Saunders, 2002: 1435-1474.
16. Kadıo lu A, Atan A, Cangüven Ö, Gürkan L, Özgök Y. Ya lanan Erkeklerde Geç Ba layan Hipogonadizm Tanı, Tedavi ve Takip Kılavuzu. stanbul 2005.
17. Çavu o lu H. Tıbbi Fizyoloji. Do an A. stanbul: Alemdar Ofset, 1996: 957-970.
18. Swerdloff RS, Wang C, Cunningham G, Dobs A, et al. Long-Term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (12): 4500-10.
19. Barqawi A and Crawford ED. Review: Testosterone replacement therapy and the risk of prostate cancer. Is there a link? *Int J Import Res* 2006; 18: 323-328.
20. Wang C, Swerdloff RS, Bhasin S. Developments in the control of testicular function. *Bailliere's Clin Endoc Metab* 1992; 2: 451 -483.
21. Morales A. Andropause (or symptomatic late-onset hypogonadism): facts, fiction and controversies. *The Aging Male* 2004; 7: 297-303.
22. Swerdloff RS. Androgen Deficiency in Older Men. *Male Hipogonadism* (Jockenhövel F, ed). Bremen Uni-med 2004; 118- 134.
23. Matsumoto A. Androgen stimulates neuronal plasticity in the perineal motoneurons of aged male rats. *J Comp Neurol* 2001; 430: 389-395.
24. Rond MN, Breedlove SM. Androgen alters the dendritic arbors of SNB motoneurons by acting upon their target muscles. *J Neurosci* 1995; 15: 4408-16.

25. Baba K, Yojima M, Carrier S, Morgan DM, Nunes I, Lue TF, Iwamoto T. Delayed testosterone replacement restores nitric oxide synthase-containing nerve fibres and the erectile response in rat penis . *BJU Int* 2000; 85: 953-58.
26. Seo SI, Kim SW, Paick JS. The effects of androgen on penile reflex , erectile response to electrical stimulation and penile NOS activity in the rat. *Asian J Androl* 1999; 1: 169-74.
27. Park KH, Kim SW, Kim KD, Paick JS. Effects of androgens on the expression of nitric oxide synthase mRNAs in rat corpus cavernosum . *BJU Int* 1999; 83: 327-33.
28. Reilly CM, Zamorano P, Stoper VS, Milss TM. Androgenic Regulation of NO availability in rat penile erection . *J Androl* 1999; 18: 110-15.
29. Traish AM, Munarriz M, O'Connell L, Chol S, Kim SW, Kim NN, Huang YH, Goldstein I. Effects of medical or surgical castration on erectile function in an animal model. *J Androl* 2003; 24: 381-387.
30. Saenz de Tejada I. Molecular mechanisms for the regulation of penile smooth muscle contractility . *Int J Impot Res* 2002; 14: 6-10.
31. Shabsigh R, Raymond JF, Olsson JA, O'Toole K, Buttyan R. Androgen induction of DNA synthesis in the rat penis. *Urology* 1998; 52: 723-28.
32. Shabsigh R. The effects of testosterone on the cavernous tissue and erectile function. *World J Urol* 1997; 15: 21-26
33. Shabsigh R. Hypogonadism and erectile dysfunction: the role for testosterone therapy. *Int J Impot Res* 2003; 15: 9-13.
34. Palumbo F, Bellocchi C, Selvaggi FP, Pevor JP, Ralph DJ. Sildenafil: efficacy and safety in daily clinical experience . *Eur Urol* 2004; 40: 176-80.
35. Salonia A, Rigatti P, Montorsi F. Sildenafil in erectile dysfunction :a critical review. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 41-62.
36. Comhaire FH. Andropause; Hormone replacement therapy in the aging male. *Eur Urol* 2000; 38: 655-662.

37. Sternbach H. Age associated testosterone decline in men: clinical issues for psychiatry. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1310-1318.
38. Anawalt BD, Merriam GR. Neuroendocrine aging in men Andropause and somatopause. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 647 -669.
39. Bremner WJ, Vitiello V, Prinz PN. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men . *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 1278-1281.
40. Purifoy FE, Koopmans LH, Mayes DM. Age differences in serum androgen levels in normal adult males. *Hum Biol* 1981; 53: 499- 511.
41. Deslypere JP, Vermeulen A. Leydig cell function in normal men: effect of age, life-style, residence, diet and activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 955-962.
42. Morales A, Morley JE, Heaton JPW. *The Aging Male*. AUA 2002; Course 246.
43. Bhasin S, Bremner WJ. Clinical review 85: Emerging issues in androgen replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3-8.
44. Ferrini RL, Barret-Conner E. Sex hormones and age a cros sectional study of testosterone and estradiol and their bioavailable fractions in community - dwelling men. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 750-754.
45. Neaves WB, Johnson L, Porter JC, Parcer CR Jr, Petty CS. Leydig cell numbers, daily sperm production and serum gonadotrophin levels in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 756-763.
46. Vermeulen A, Kaufman JM, Giagulli VA. Influence of some biological indices on sex hormone binding globulin and androgen levels in aging and obese males. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1821 -1826.
47. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease and changing sex hormone levels in middle-aged men. Result of the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:1016-1025.

48. Bremner WJ, Vitiello V, Prinz PN. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 1278-1281.
49. Burns-Cox N, Gingell C. The Andropause: fact or fiction. *Postgrad Med J* 1997; 73: 553-556.
50. Vermeulen A, Jaufoim JM. Aging of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in man. *Horm Res* 1995; 43: 25.
51. Gooren LJG. Issues in hormonal treatment of the aging male. *Aging Male* 2002; 5 (Suppl1): 11-20.
52. Morley JE, Kaiser PE, Perry HM, Patrick P, Morley PM, Stauber PM, Vellas B, Baumgartner RN, Garry PJ. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone and follicle stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism* 1997; 46: 410-413.
53. Morley JE, Cherlton E, Patrick P, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000; 49: 1239.
54. Morales A, Lunenfeld B. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male* 2002; 5: 74-86.
55. Kaufmann JM, and Vermeulen A. Declining gonadal function in elderly men. *Baillierre's Clin Endocrinol Metab* 1997; 11: 289-309.
56. Vermeulen A. Clinical review 24: Androgens in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 221-224.
57. Longcope O. The effect of human chorionic gonadotropin on plasma steroid levels in young and old men. *Steroids* 1973; 21:583-590.
58. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, et al. Sex hormone, inflammation, and the metabolic syndrome: A population based study. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 601.
59. Walker BR. Steroid metabolism in metabolic syndromeX. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001; 15: 111.

60. Gascon F, Vale M, Martos R, et al. Sex hormone binding globulin as a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance in obese children. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 85-61.
61. Barret-Connor E, Khaw KT, Yen SS. Endogenous sex hormone levels in older adult men with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 2002; 132: 195-201.
62. Yialamas MA, Dwyer AA, Hanley E, Lee H, Pitteloud N, Hayes FJ. Acute sex steroid withdrawal reduces insulin sensitivity in healthy men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4254-4259.
63. Bjorntorp P, Rosmond R. The metabolic syndrome: a neuroendocrine disorder? *Br J Nutr* 2000; 83 (suppl 1): 49-57
64. Rosmond R, Daliman MF, Bjorntorp P. Stress-related cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1853-1859.
65. Hammarsten J, Hogstedt B. Hyperinsulinaemia as a risk factor for developing benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2001; 39:151-158.
66. Rohrmann S, De Marzo AM, Smit E, Giovannucci E, Platz EA. Serum C-reactive protein concentration and lower urinary tract symptoms in older men in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Prostate* 2005; 62: 27-33.
67. Teoh H, Venna S. C-reactive protein, metabolic syndrome, and end organ damage. *Metabolism* 2007; 56: 1620-1622.
68. Saad F, Grahl SA, Aversab A, Yasin AA, Kadioglu A, Moncado I, Eardley I. Effects of testosterone on erectile function: Implications for the therapy of erectile dysfunction. *BJU Int* 2007; 99: 988-92.
69. Traish AM, Toselli P, Jeong SJ, Kin NN. Adipocyte accumulation in penile corpus cavernosum of the orchietomized rabbit: a potential mechanism for veno-occlusive dysfunction in androgen deficiency. *J Androl* 2005; 26: 242-48.

70. Traish AM, Park K, Dhir V, Kim NN, Moreland RB, Goldstein I. Effects of castration and androgen replacement on erectile function in a rabbit model. *Endocrinology* 1999; 140: 1861-68.
71. Lugg JA, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Dihydrotestosterone is the active androgen in the maintenance of nitric oxidemediated penile erection in the rat. *Endocrinology* 1995; 136: 1495-1501.
72. Guoy AT. Testosterone and erectile physiology. *The Aging Male* 2006; 9 (4): 201-6.
73. Rosen R, Riley A, Wagner G. The international Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assesment of Erectile Dysfunction. *Urology* 1997; 49: 822-830.
74. Cappelleri JC, et al. Relationship between patients self-assessment of erectile function and the erectile function domain of the international index of erectile function. *Urology* 2000; 56:477-481.
75. Heinemann LAJ, Zimmermann T, Vermuelen A, et al. A new aging males symptoms rating scale. *Aging Male* 1999; 2: 105- 114.
76. Heinemann LA, Saad F, Zimmermann T, et al. The Aging Males symptoms (AMS) scale: Update and compilation of international versions. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1 (1): 11.
77. Heinemann LAJ, Saad F, Thiele K, et al. The Aging Males' Symptoms rating scale: cultural and linguistic validation in to English. *Aging Male* 2001; 4: 14-22.
78. Morales A, Lunenfeld B, nternational Society for The Aging Male. nvestigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of SSAM, nternational Society for the Study of the Aging Male. *Aging Male* 2002; 5 (2): 74-86. 79.
79. Cangüven Ö, Gürkan L, Horuz R, Albayrak S, Kadio lu A. Ya lanan Erkek Semptom sorgulama formu : Türkçe geçerlili k çalı ması. *Androloji Bülteni* 2005; 21: 93-98.

80. O'Leary MP, Wei JT, Roehrborn CG, Miner M. Correlation of the International Prostate Symptom Score bother question with the Benign Prostatic Hyperplasia Impact Index in a clinical practice setting . *BJU Int* 2008; 12:1531-35
81. Tenover JS: Effects of testosterone supplementation in the aging male . *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1092 -1098.
82. Gooren L G: A ten year safety study of the oral androgen , testosterone undecanoate. *J Androl* 1994; 15: 21 2-21 5.
83. T'Sjoen G, Feyen E, De Kuyper P, et al. Self-referred patients in an aging male clinic: much more than androgen deficiency alone . *Aging Male* 2003; 6:157.
84. Moore C, Huebler D, Zimmermann T, et al. The aging males symptoms scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency . *Eur Urol* 2004; 46: 80-87.
85. Howell S, Shalet S. Testosterone deficiency and replacement . *Horm Res (Suppl 1)* 2001; 56: 86.
86. Oettel M. Testosterone metabolism, dose-response relationships and receptor polymorphisms: selected pharmacological /toxicological considerations on benefits versus risks of testosterone therapy in men . *Aging Male* 2003; 6: 230.
87. Gooren L. Testosterone supplementation: why and for whom? *Aging Male* 2003; 6: 184.
88. Liu PY, Swerdloff RS, Veldhuis JD. The rationale and safety of androgen therapy in older men: future research and current practice recommendations. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 47 .
89. Hermann M, and Berger P. Hormonal changes in aging men: a therapeutic indication? *Exp Gerontol* 2001: 36; 1075 -1082.
90. Rhoden EL, Morgentaler A. Risk of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring . *N Engl J Med* 2004; 350: 482.

91. Getmann M, Baret DM, Nehra A. Androgen replacement therapy: fact and folly. AUA Update Series 1999; 15: 10.
92. Morales A, Morley JE, Heaton JPW. Aging male. AUA Course Book 2003; 3-20.
93. Bhasin S, Swerdloff RS, Steiner B, et al. A biodegradable testosterone microcapsule formulation provides uniform eugonadal levels of testosterone for 10-11 weeks in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 1999; 74: 75.
94. Behre HM, Nieschlag E. Testosterone buciclate in hypogonadal men: pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new long-acting androgen ester. J Clin Endocrinol Metab, 1992; 75: 1204.
95. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Baltimore Longitudinal Study of Aging: Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 724-731.
96. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM and EAU recommendations. Int J Androl 2005; 28: 125-27.
97. Rajfer J. Decreased Testosterone in the Aging Male: Summary and Conclusions. Rev Urol 2003; 5 (suppl 1): 549-550.
98. Yoshiji M, Taisei K, Osamo Y. Correlation Between the Aging Males Symptoms Scale and Sex Steroids, Gonadotropins, Dihydroepiandrosterone Sulfate, and Growth Hormone Levels in Ambulatory Men. J Sex Med 2006; 3: 723-726.
99. Basar M, Aydın G, Mert HC, Keles I, Caglayan O, Orkun S, Batislam E. Relationship between serum sex steroids and aging male symptoms score and international index of erectile function. Urology 2005; 66 (3):597-601.
100. Kratzik CW, Reiter WJ, Riedl AM, et al. Hormone profiles, body mass index and aging male symptoms; results of the Androx Vienna Municipality study. The Aging Male 2004; 7: 188-196.

- 101.** Morley JE, Perry HM, Kevorkian RT, Patrick P. Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism . *Maturitas* 2006; 53: 424-429.
- 102.** Morley JE, Patrick P, Perry HM. Evaluation of assays available to measure free testosterone. *Metabolism* 2000; 51: 554-9.
- 103.** Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum . *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3666-72.
- 104.** Saad FG LJ, Haider A, Yasin A. An exploratory study of the effects of 12 month administration of the novel long -acting testosterone undecanoate on measures of sexual function and the matabolic syndrome . *Arch Androl* 2007; 53:353-357.
- 105.** Schatzl et al. Endocrine status in elderly men with lower urinary tract symptoms: correlation of age, hormonal status and lower urinary tract function. *Urology* 2000; 55 (3):397-402.
- 106.** Mskhalaya G, Tishova JA, Koval AN, Vishnevskiy EL, Kalinchenko SY (2007). The efficiency of testosterone undecanoat therapy on lower urinary tract symtoms in men with late- onset hypogonadism. In:1 st European congress of the society for the study of the aging male . Warsaw, Poland.
- 107.** Karazindiyanoglu S, Cayan S. The effect of testosterone therapy on lower urinary tract symptoms, bladder and sexual functions in men with symptomatic late-onset hypogonadism. *The Aging Male* 2008; 11 (3):146-49
- 108.** Hanos M, Matouskova M, et al. Hormonal homeostasis in a group of 216 aging Czech Males and correlation with responses to a questionnaire of the University of St Louis. *The Aging Male* 2006; 9 (2): 103-110.
- 109.** Veldhuis JA, Zwart AD, Mulligan T, et al. Muting of androgen negative feed-back unveils improve gonadotrophin-releasing hormone/luteinizing hormone secretory in healthy older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 529.

- 110.** Mitchell R, Hollis S, Rothwell C, et al. Age related changes in the pituitary - testicular axis in normal men; low testosterone results from decreased bioactive LH drive. *Clin Endocrinol* 1995; 42: 501.
- 111.** Vermeulen A, Kaufman JM. Editorial: Role of the Hypothalamopituitary function in the hypoandrogenism of healthy aging . *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 704.
- 112.** Gennazzani AR, Inglese S, Lombardi I, et al. Long-term low-dose dihydroepiandrosterone replacement therapy in aging males with partial androgen deficiency. *The Aging Male* 2004; 7: 133-143.
- 113.** Avcı A, Bedir S, Özgök Y. Ya lanan adam sendromu. *Androloji Bülteni* 2006; 24:14-17.

6. ÖZGEÇM

1975 yılında stanbul'da dünyaya geldim. İkö renimimi Özel İ İ Terakki Lisesi İkokulu, orta ö renimimi Özel Sankt Georg Avusturya Lisesinde tamamladım. Yüksek ö renimimi 2002 yılı Temmuz ayında stanbul Üniversitesi stanbul Tıp Fakültesinde tamamlayarak tıp doktoru ünvanını aldım. 14 Kasım 2003'de Fırat Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimine başladım ve halen bu göreve devam etmekteyim.