



1993
T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**TESTOSTERON DÜŞÜKLÜĞÜ OLAN ALT ÜRİNER SİSTEM
SEMPTOMLU HASTALARDA TRANSDERMAL TESTOSTERON
UYGULAMASININ ALT ÜRİNER SİSTEM VE EREKTİL
FONKSİYONA ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Cem YÜCEL

**ANKARA
2013**



1993
T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**TESTOSTERON DÜŞÜKLÜĞÜ OLAN ALT ÜRİNER SİSTEM
SEMPTOMLU HASTALARDA TRANSDERMAL TESTOSTERON
UYGULAMASININ ALT ÜRİNER SİSTEM VE EREKTİL
FONKSİYONA ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Cem YÜCEL

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Levent PEŞKİRCİOĞLU

**ANKARA
2013**

TEŞEKKÜR

Üroloji eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim, hekimliğin disiplin ve titiz çalışma esasına dayalı bir meslek olduğunu kavradığım, iyi niyetini, anlayışını ve babacan tavrını benden hiç esirgemeyen, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Hakan ÖZKARDEŞ'e,

Tez çalışmam sırasında bilgisini, tecrübesini, kıymetli vaktini, desteğini ve en önemlisi sabrını benden esirgemeyen, ihtiyacım olan her an yanımda bulduğum, kendisini tanımakla onur duyduğum, tez danışmanım kıymetli hocam sayın Prof. Dr. Çetin Levent PEŞKİRCİOĞLU'na,

İyi bir hekim olarak yetişmem için bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım karmaşık hayat yolunda zor anlarımda bana sabır gösteren, yoluma ışık tutup engelleri aşmamda yardımcı olan, değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet İleriş Tekin'e, Prof. Dr. Yüksel Cem AYGÜN'e, Doç. Dr. Ayhan DİRİM'e, Yard. Doç. Dr. Ahmet İbrahim OĞUZÜLGEN'e, rotasyonlarım sırasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Adana ve Konya Araştırma ve Uygulama Hastanelerindeki kıymetli hocalarıma, tez verilerimin değerlendirilmesinde yardımcı olan istatistik bölümünden değerli hocam Doç. Dr. Ayşe Canan Yazıcı'ya ve Uzm. Dr. Mustafa Agah TEKİNDAL'a

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma, üroloji bölümünde bulunan tüm çalışma arkadaşlarıma, ameliyathane çalışanlarına, hastanemiz personeline,

Zekası, çalışkanlığı ve insan sevgisi dolu yüreğiyle eşi bulunmaz bir insan olan, sevgili babam Cemal YÜCEL'e;

İlk adımdan itibaren elimi hiç bırakmayan, her yönüyle örnek aldığım sevgili annem Esin YÜCEL'e;

Hayatıma girdiği andan beri, hiçbir zaman emeğini, sabrını, sevgisini, yardımını esirgemeyen ve her zaman yanımda olan kıymetli eşim sayın Dr. Elçin ERDOĞAN YÜCEL'e şükranlarımı, teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Cem YÜCEL

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada alt üriner sistem semptomlu hastalarda transdermal testosteron uygulamasının AÜSS ve ED üzerine etkisi araştırılarak; testosteronun alt üriner sistem üzerine olan etkisinin objektif veriler ve klinik bulgular doğrultusunda daha iyi anlaşılması amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya üroloji polikliniğine alt üriner sistem semptomları ve erektil disfonksiyon şikayetleri sebebiyle başvuran ve serum total testosteron seviyesi 350 ng/dl'nin altında olan 62 erkek hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalardaki alt üriner sistem semptomlarının şiddetini belirlemek için idrar akım testi (üroflowmetri) ve Uluslararası Prostat Semptom Skorlaması (IPSS) kullanıldı. Hastalardaki erektil disfonksiyon şiddetini saptamak içinde Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi (IEFF-5) doldurtuldu. Ayrıca yaşlanmaya bağlı erkekte gelişen hipogonadizmin derecesini belirlemek için de Yaşlanan Erkek Semptom Sorgulama Formu (AMS-SF) kullanıldı. Hastaların ED ve AÜSS sebebiyle gereken tüm rutin testleri ve muayeneleri yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalar basit rastgele örnekleme yöntemiyle iki gruba bölündü. Birinci gruptaki 31 hastaya üç ay süreyle transdermal yolla günlük doz olarak 5 g. 'lık saşe içeriği olan 50 mg. testosteron cilt üzerine sürülmek suretiyle uygulandı. İkinci gruptaki 31 hastaya üç ay süreyle testosteron içermeyen transdermal jel (plasebo formu) uygulandı. Hastaların birinci ve üçüncü aydaki kontrollerinde tedavi öncesi değerlendirmede kullanılan ölçekler tekrar karşılıklı görüşme yoluyla doldurulup üroflowmetri testi tekrarlandı.

Bulgular: Yaş ile testosteron ve tedavi öncesi IIEF değerleri arasında negatif yönde, tedavi öncesi AMS değerleri ile pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı. Testosteron düzeyleri ile tedavi öncesi IIEF değerleri arasında pozitif yönde, tedavi öncesi AMS değerleri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı. Plasebo grubuna göre tedavi verilen gruptaki AMS değerlerinin azalması, IIEF ve Qmax değerlerinin artması istatistiksel olarak anlamlı olarak saptandı. Tedavi verilen grupta tedavi sonrasında IPSS skorunda azalma saptanmasına rağmen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmadı. Tedavi öncesi IPSS skorlarıyla AMS ve IIEF skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuçlar: Çalışmamızda yaşlanma sonucu gelişen AÜSS ve ED gibi semptomların testosteron replasmanı ile gerileyebileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Testosteron, AÜSS, erkek



SUMMARY

Purpose: To evaluate the effects of transdermal testosterone administration on erectile dysfunction (ED) and lower urinary tract symptoms (LUTS) in patients with LUTS and ED. We aimed to represent a better understanding on the relationship between transdermal testosterone therapy and LUTS in accordance with objective clinical findings.

Materials and Methods: Sixty two male patients with a serum testosterone level below 350 ng/dl who administered to the urology outpatient clinics with the complaints of LUTS and ED are enrolled in this study. Thirty-one patients were randomly assigned to receive transdermal testosterone at a daily dose of 50 mg and thirty-one patients were randomly assigned to receive a placebo for three months.

Patients were assessed by trained doctors using structured questionnaires which included the International Index of Erectile Function (IEFF-5), the International Prostate Symptom Scale (IPSS) and the Ageing Male Symptom Questionnaire (AMS-Q) to evaluate the severity of symptoms at days 0,30 and 90. All patients underwent physical examination, urine analysis and uroflowmetry monthly.

Results: Patient groups were similar in means of demographic characteristics. There was a statistically significant negative correlation between the age and serum testosterone levels and pre-treatment IEFF scores. There was a significant positive correlation between the age and pre-treatment AMS-Q scores. The patients receiving testosterone had greater increases in maximum uroflow rate (Qmax) values and IEFF-5 scores than those receiving placebo. The improvement in the AMS-Q scores were significantly greater in the testosterone treatment group compared to the placebo group. Though not statistically significant IPSS scores tended to decrease.

Conclusion: Testosterone treatment is effective in improving the LUTS and ED symptoms in aging male.

Keywords: Testosterone, LUTS, man

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	Error! Bookmark not defined.
SUMMARY	Error! Bookmark not defined.
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR VE AÇIKLAMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
ANKETLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	12
2. GENEL BİLGİLER	14
2.1. Alt Üriner Sistem	14
2.1.1. Alt Üriner Sistem Anatomisi	14
2.1.2. Alt Üriner Sistem Nörofizyolojisi	18
2.1.3. Alt Üriner Sistem Semptomları	21
2.2. Hipotalamo-Hipofizer-Gonadal Aks	23
2.2.1. Hipotalamus	23
2.2.2. Hipofiz (Pituiter Bez)	24
2.2.3. Gonadlar	25
2.2.4. Hipotalamo-Hipofizer Aksın Yaşlanması	25
2.3. Testosteron	25
2.3.1. Sentez-Dağılım-Metabolizma	25
2.3.2. Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri	27
2.3.3. Testosteronun Spesifik Etkileri	28
2.3.4. Yaşlanma ve Androjen Düzeyleri	33
2.3.5. Yaşlanan Erkeklerde Geç Başlayan Hipogonadizm (GBH)	37
2.4. Androjen Replasman Tedavisi (ART)	40
2.4.1. Androjen Replasman Tedavisinde Kullanılan Preparatlar	41
2.4.2. Androjen Replasman Tedavisinin Klinik Etkileri	42
2.4.3. Androjen replasman tedavisi ve prostat	43
2.4.4. Androjen Replasman Tedavisi Kontrendikasyonları	44

2.4.5 Androjen Replasman Tedavisi Komplikasyonları.....	44.
2.4.6 Androjen Replasman Tedavisinde Takip.....	45
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	46
4. BULGULAR	54
5. TARTIŞMA.....	63
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	70
7. KAYNAKLAR.....	71



KISALTMALAR VE AÇIKLAMALAR

AÜSS	: Alt üriner sistem semptomları
AÜS	: Alt üriner sistem
ABP	: Androjen bağlayıcı protein
ADAM	: Androgen Decline in Aging Male
AMS-SF	: Yaşlanan Erkek Semptom Sorgulama Formu
ART	: Androjen Replasman Tedavisi
AUA	: American Urological Association
BPH	: Benign prostat hiperplazisi
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
DHT	: Dihidrotestosteron
DKG	: Dorsal kök ganliyonları
DM	: Diyabetes Mellitus
ED	: Erektile disfonksiyon
EMG	: Elektromyografi
EAU	: European Association of Urology
FSH	: Follikül stimulan hormon
GBH	: Geç Başlangıçlı Hipogonadizm
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
hCG	: Human koryonik gonadotropin
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
IIEF	: Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi
IGF	: İnsulin like Growth büyüme hormonu
IPSS	: Uluslararası Prostat Semptom Skoruması
ISSAM	: Uluslararası Yaşlanan Erkek Çalışma Grubu
LBM	: Lean body mass
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LH	: Luteinizan hormon
LOH	: Late Onset Hypogonadism
MHC	: Miyozin ağır zincir
MSAM	: Multinational Survey of the Aging Male
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz

PADAM	: Partial or Progressive Androgen Deficiency of the Aging Male
PEDAM	: Partial Endocrine Deficiency
PGN	: Pregangliyonik nöronlar
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
PVR	: Miksiyon sonrası rezidü
Qave	: Ortalama akış hızı
Qmax	: Maksimal akış hızı
SER	: Stoplazmik endoplazmik retikulum
SHBG	: Seks hormon binding globulin
SPN	: Sakral parasempatik çekirdek
ST	: Serbest testosteron
StAR	: Steroid akut regulatuar protein
T	: Testosteron
TT	: Total testosteron
TTT	: Total transdermal testosteron
TU	: Testosteron undecanoate

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa no:

Şekil 2.1.	Erkek mesane yapıları ve komşulukları	15
Şekil 2.2.	AÜS inervasyonu	20
Şekil 2.3.	Yaşlanmanın TT ve ST seviyelerine etkisi	37
Şekil 2.4.	Yaşa göre GBH oranları	37
Şekil 4.1.	Tedavi öncesi hastaların yaş ile T değerlerinin dağılımı.....	55
Şekil 4.2.	T tedavisi alan (klinik) ve plasebo grubunda IPSS skorlarının aylara göre karşılaştırılması.....	56
Şekil 4.3.	Tedavi öncesi hastaların yaş ile AMS-SF puanlarının dağılımı.....	59
Şekil 4.4.	T tedavisi alan (klinik) ve plasebo grubunda AMS-SF skorlarının aylara göre karşılaştırılması.....	59
Şekil 4.5.	Tedavi öncesi hastaların yaş ile IEFF-5 puanlarının dağılımı.....	60
Şekil 4.6.	T tedavisi alan (klinik) ve plasebo grubunda IEFF-5 skorlarının aylara göre karşılaştırılması.	61
Şekil 4.7.	T tedavisi alan (klinik) ve plasebo grubunda Qmax skorlarının aylara göre karşılaştırılması.....	62

TABLolar DİZİNİ

Sayfa no:

Tablo 3.1.	Ereksiyon işlevi uluslararası değerlendirme formu kullanılarak erektil disfonksiyonun sınıflandırması.....	50
Tablo 3.2.	Yaşlanan Erkek Semptom Sorgulama Formu (AMS-SF) kullanılarak hipogonadizmin klinik değerlendirilmesi.....	50
Tablo 4.1.	Yaş ve diğer parametrelerin tedavi öncesi ortalama değerleri	54
Tablo 4.2.	Grupların tedaviden önce, tedavinin 1. ve 3. Ayında elde edilen verileri, ortalamaları ve p değerleri.....	56



ANKETLER DİZİNİ

Sayfa no:

Ereksiyon İşlevi Uluslararası Soru Formu (IIEF).....	51
AMS Sorgulama Formu (AMS-SF).....	52
Uluslararası Prostat Semptom Skorlaması (IPSS).....	53



1. GİRİŞ

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) depolama (ertelenemeyen sıkışma hissi, idrar kaçırma, sık idrara gitme ve noktüri), boşaltım (kesintili idrar, idrar akımında azalma, bekleme, terminal damlama) ve postmiksyonel (post miksyonel rezidü hissi) semptomları içerir (1-2). AÜSS'nin 40 yaş üzeri erkeklerdeki en sık nedeninin benign prostat hiperplazisine (BPH) bağlı mesane çıkım obstrüksiyonu olduğu bildirilmekle birlikte üretra darlığı, mesane işlev bozukluğu, psikojenik bozukluklar, kullanılan ilaçlar gibi nedenlerle de AÜSS gelişebilir (3).

Eretil disfonksiyon (ED) seksüel ilişki için gerekli olan penil ereksiyonun sağlanmasında ve sürdürülmesinde yetersizlik olarak tanımlanmıştır (4). Eretil disfonksiyonu olan erkeklerin olmayanlara göre daha düşük testosteron seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir (5). Testosteron penil dokunun gelişmesi, büyümesi ve fonksiyonu için gereklidir (6). Erişkinlerde cinsel davranış, libido, ejakülasyon ve spontan ereksiyon gibi işlevlerin testosteron bağımlı olduğu bilinmektedir.

Yaşlanan erkeklerde androjen düzeylerindeki azalma birçok çalışma ile gösterilmiştir (7). Yaşlı erkeklerde ortaya çıkan testosteron azalmasına değişik araştırmacılar farklı isimler vermesine karşın genel kabul görmüş isim Geç Başlangıçlı Hipogonadizm'dir (GBH) (8). Testosteron azalması, yaşlı erkek popülasyonunun artış eğiliminde olduğu günümüz dünyasında sık karşılaşılan bir ürolojik sorun haline gelmiştir. Erkeklerde testosteron düzeyindeki azalma 3. – 4. dekat gibi çok erken dönemlerde başlayabilmektedir. Yaş ile birlikte erkeklerde testosteron seviyesi azalırken AÜSS görülme sıklığında artış saptanmıştır (9). Benzer şekilde ED görülme sıklığı da yaşla birlikte artmaktadır. Testosteron düşüklüğü, ED ve AÜSS arasındaki ilişkinin bu kadar kuvvetli olmasını açıklayan bazı teoriler vardır (10). Testosteron reseptörlerinin üretra ve mesanedeki epitelyal hücrelerde yoğun bir şekilde var olduklarının gösterilmesine ve testosteronun otonomik sinir sistemi üzerindeki etkisi saptanmasına rağmen testosteronun AÜSS üzerine olan direkt etkisinin açıkça ortaya konulması kolay değildir (11-12). Yaşlanan erkekte görülen testosteron düşüklüğü, ED ve AÜSS arasındaki ilişkide, aynı hasta grubunda görülen bozukluklar olmalarının ötesinde halen tam açıklanamamış nedenlerinin olduğu açıktır.

Bu çalışmada alt üriner semptomlu hastalarda transdermal testosteron uygulamasının AÜSS ve ED üzerine etkisi araştırılarak; testosteronun alt üriner sistem üzerine olan etkisinin objektif veriler ve klinik bulgular doğrultusunda daha iyi anlaşılması amaçlanmaktadır. Bu

Çalışmadan elde edilecek bulguların erkek popülasyonunun yaşam kalitesi üzerine olumlu katkıları hedefleyen bilimsel çalışmalara kaynak olması beklentilerimiz arasındadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 ALT ÜRİNER SİSTEM

2.1.1 Alt Üriner Sistem Anatomisi

2.1.1.1 Mesane Anatomisi

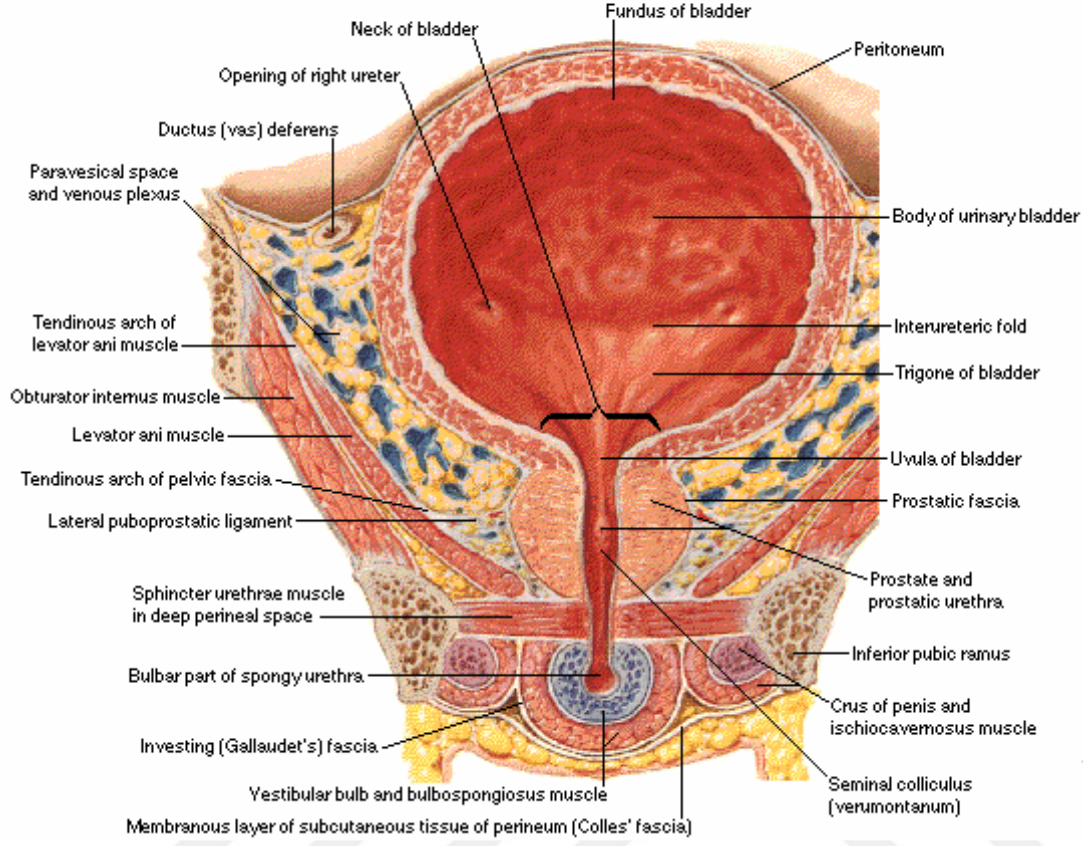
Mesane; muskulomembranöz yapıda olup, fonksiyonu idrarın kabul edilebilir aralıklarla boşaltılmasını sağlayan bir kesedir. Mesane dolduğunda yaklaşık 500 ml lik kapasiteye sahiptir ve ovoid bir şekil alır (13). Boş mesanenin dört adet yüzeyi vardır: superior yüzeyini urakusla ilişkili olan apeks oluşturur, posteroinferior yüzeyinin ya da tabanının en aşağıdaki noktası mesane boynudur ve iki adet inferolateral yüzeyi vardır (14).

Urakus mesaneyi ön karın duvarına asar. Mesanenin superior yüzeyi peritonla kaplıdır. Anteroinferior ve lateralde mesane retropubik ve perivezikal yağ ve gevşek bağ dokusu ile pelvik yan duvara komşudur. Mesanenin tabanı seminal veziküller, vas deferensin ampullası ve terminal üretere komşudur (Şekil 2.1). Mesane boynu, simfizis pubis'in orta noktasının 3-4 cm arkasında bulunur (15).

Mesanenin iç yüzeyi transisyonel hücreli epitel ile döşelidir. Bu tabakanın altında belli bir oranda distansiyona olanak sağlayan kalın fibroelastik bağ dokudan oluşan lamina propria vardır. Bu tabakanın da altında mesane duvarının düz kası mevcuttur. Bu relatif büyük kas lifleri birbirleriyle bağlantılı olarak içte longitudinal, ortada sirküler ve dışta yine longitudinal kas demetlerinden oluşmuştur (16).

Mesane boynunda ise, detrüör kası aynı şekilde birbirinden ayrılabilen üç ayrı kattan oluşmuştur. Mesane boynunun yapısı erkek ve kadınlarda farklıdır. Erkeklerde, radial olan iç longitudinal fibriller üretrada iç longitudinal düz kas tabakası ile devamlılık gösterip internal meatustan geçerler. Orta tabaka mesane boynu seviyesinde sirküler preprostatik sfinkteri oluşturur ve bu tabaka kontinanstan sorumludur. Dış longitudinal lifler mesane tabanında arkada en kalındır. Lateralde ise bu lifler arka tabakadan öne doğru geçerler ve mesane boynu çevresinde bir lup oluşturmak için kaynaşırlar (17).

Urinary Bladder of Male Frontal Section



Şekil 2.1: Erkek mesane yapıları ve komşulukları (Atlas of human anatomy, Frank G. Netter MD).

Trigon mesane tabanındaki üçgen şeklindeki alandır. Düzgün bir mukoza tabakası ile örtülü yassı görünümü vardır. Üst köşelerde üreterlerin açıldığı orifisler yer alırken, alt köşede üretranın internal orifisi (iç) orifisi bulunur. Üreterler mesane duvarının inferomedial yönden geçerek mesaneye girerler ve böylece idrarın üretere doğru geri kaçışını engellerler. Mesane içi basınç artışı üreterlerin duvarlarını baskılayarak basıncın üreterlere yansımaları ve böylece böbrek hasarına neden olabilecek idrar geri kaçışını engeller. Trigon kasını üç farklı tabaka oluşturur: birincisi üreterin longitudinal kasından köken alıp üretraya kadar uzanan ve verumontanuma yapışan süperfisiyal tabaka, ikincisi waldeyer kılıfından devam eden ve mesane boynuna yapışan derin tabaka, üçüncüsü ise mesane duvarının dış longitudinal ve orta sirküler düz kas tabakalarından oluşan detrüsör tabakası. Üreterle trigonun devamlılığından süperfisiyal trigon kasları üreteri mesaneye bağlar.

Mesane; a. iliaka interna'nın dalları olan a. vezika superior ve inferior'dan beslenir. A. obturatoria ve a. glutea inferior'dan da ince dallar gelir. Ayrıca kadınlarda a. uterina ve a. vaginalis'ten de ince dallar gelir. Venöz kanı süperior ve inferior vezikal venler ile hipogastrik vene dökülür. Mesanenin lenfatikleri iki plexusta toplanır. Mesanenin üst kısmından çıkan lenf damarları eksternal iliak lenf nodlarına, alt kısmından çıkanlar ise internal iliak lenf nodlarına açılırlar (18).

Mesanenin inervasyonu: pelvik pleksusun (vezikal pleksus) ön kısmından çıkan otonomik efferent lifler mesaneyi uyarmak için lateral ve posterior ligamentlerden geçerler. Mesane duvarı parasempatik kolinerjik sinir uçlarından ve postganglionik sinir yapılarından son derece zengindir. Mesanenin seyrek olan sempatik innervasyonu detrusör relaksasyonunu sağlar ancak fonksiyonel önemi azdır. Erkek mesane boynu oldukça fazla miktarda sempatik innervasyona sahiptir ve alfa-1 adrenerjik reseptör içerir, kadın mesane boynunda ise az miktarda alfa adrenerjik reseptör bulunur. Özellikle mesane boynunda olmak üzere detrusörde işeme esnasında relaksasyonu kolaylaştıran nitrik oksit sentez eden nöronlar bulunmuştur. Trigonal kas ise adrenerjik ve nitrik oksit sentaz (NOS) içeren nöronlar tarafından uyarılır. Mesaneden afferent innervasyon sempatik (hipogastrik sinirler aracılığı ile) ve parasempatik lifler vasıtası ile torakolumbar ve sakral seviyelerdeki dorsal ganglionlardaki hücrelere ulaşır (19).

2.1.1.2 Prostat Anatomisi

Şekli yaş ile değişen, ölçüleri 30 x 40 x 20 mm, ağırlığı 18 gram olan prostat, 16-32 kanal ile verumontanumun proksimalinden arka üretraya açılan, 30-50 adet tubuloalveolar bez yapı içeren en büyük yardımcı seks organıdır (20). Bununla beraber salgıladığı proteaz, kallikrein, fosfataz ve prostatglandin içeren asidik salgısıyla ejakulat hacminin yaklaşık %30'unu oluşturur (21). Prostat, tabanı mesane boynuna, apeksi ürogenital diyafragma bakacak şekilde yerleşmiştir. Prostat, fibröz kapsülle çevrilidir ve kapsül apekte eksternal sfinkter, tabanda mesane ve seminal keseler ile devam ederken, lateral yüzlerde endopelvik fasyayla birleşir. Stroması bağ dokudan ve düz kaslardan yoğundur. Prostatın apeksi sfinkterik (membranöz) üretra ile birleşir. Prostatın ön yüzünde prostat kapsülünün dışında penisin dorsal venlerinden kaynaklanan Santorini pleksusu ya da dorsal ven kompleksi olarak da bilinen preprostatik vasküler pleksus yer alır (22). Prostatın arka duvar komşuluğunu yapan rektumla prostat arasında Denonviller fasyası adında bir doku bulunur. Prostatın iç yapısına bakıldığında %70'i glanduler ve %30'u fibromuskuler stromadan oluşur. Preprostatik üretranın

alt, arka ve yanlarını saran transizyonel zon, prostat bez yapılarının %5-10'unu kapsar. Santral zon, prostat bezlerinin %25'ini kapsar. Prostatın arka ve her iki yanını kaplayan periferik zon, prostat bezlerinin %70'ini kapsar.

Kavernozal sinir ve prostatın kapsüler arterleri prostatın posterolateralinde seyreder (23). Prostatın arteriyel beslenmesi de inferior vezikal arterden olur. İnfirior vezikal arter vezika seminalislere, mesane tabanına ve prostata vezikodeferansiyel dalları verdikten sonra prostatta; üretral ve kapsüler dallar vererek sonlanır. Prostatın venleri Santorini pleksusunda toplanır. Prostatın lenfatikleri obturator, presakral ve internal pudental lenf nodları ile temel olarak internal iliak lenf nodlarına dökülür. Torakolomber segmentten hipogastrik sinir yoluyla gelen sempatik lifler, stroma ve kapsülde kontraksiyona yol açarken sakral segmentten çıkan pelvik sinir yoluyla gelen parasempatik sinirler prostatik glandları innerve ederek sekresyona yol açar (24).

2.1.1.3 Üretra Anatomisi

Erkek üretrası yaklaşık 20 cm uzunluğunda olup üç kısımdan oluşur:

1) Pars prostatica, yaklaşık 3 cm uzunluğundadır. Erkek üretrasının en geniş kısmıdır. Ostium uretrae internumdan başlar ve prostatın içinden geçerek membranöz uretra olarak devam eder. Bu parçada erkekte idrar ve meni yolları birleşir. Prostatik uretranın arka duvarındaki kabarıntıya crista urethralis denir. Ejakülatuar kanallar bu bölgeye açılır.

2) Pars membranacea, diyafragma ürogenitalenin içinden geçen parçadır. Yaklaşık 2 cm uzunluğundadır. Erkek üretrasının en kısa ve en dar bölgesidir. Bu bölgeyi çevreleyen external uretral sfinkter pudental sinir tarafından inerve edilen çizgili bir kastır.

3) Pars spongiosa, penise ait corpus spongiosum penis içinden geçen parçadır. Penisin ucundan ostium urethra externum ile dışarı açılır. Yaklaşık 15 cm uzunluğundadır. Erkek üretrasının en dar yeri bu parçanın ucundaki ostium urethra externum'dur. Başlangıç kısmına Cowper bezlerinin kanalları açılır. Naviküler fossa bu parçanın geniş yerlerinden biridir (25).

Üretra internal pudental arterin dalları ile beslenir. Venleri arterleri ile birlikte seyreder ve aynı isimleri alır. Prostatik ve membranöz parçanın lenfatikleri internal iliak lenf düğümlerine drene olur. Spongios parçadan gelen lenf damarları ise derin inguinal lenf düğümlerine drene olur (26).

2.1.1.4 Pelvik Diyafram

Kadınlarda uretra, vajina ve rektum, erkekte uretra ve rektum ürogenital diyaframdaki açıklıklardan dışarı açılırlar. Pelvik diyafram m.transversus perinei superfisiyalis,

m.bulbocavernosus, m.ischiocavernosus, m.perinei profundus, m.levator ani kaslarından, bu kasların fasyalarından ve aradaki bağ dokularından meydana gelir. İkinme öksürük gibi intraabdominal basıncın arttığı durumlarda diyaframdaki kasların kasılması ile intraüretral basınç artırılarak kontinansın sağlanmasına yardımcı olur (27).

2.1.2 Alt Üriner Sistem Nörofizyolojisi

Alt idrar yolları, parasempatik, sempatik ve somatik sistemlerden oluşan periferik sinirlerin üç takımı tarafından inerve edilir (28). Mesane, mesane boynu ve üretranın fonksiyonu düşük basınçta idrar kaçıışı olmadan idrar depolamak ve işeme sırasında gevşeyen mesane boynundan periyodik olarak idrar çıkışı sağlamaktır (29). Bu fonksiyonları yerine getirebilmesi için periferik otonomik, somatik ve santral sinir sisteminin koordineli çalışması gerekir.

2.1.2.1 Parasempatik Yollar

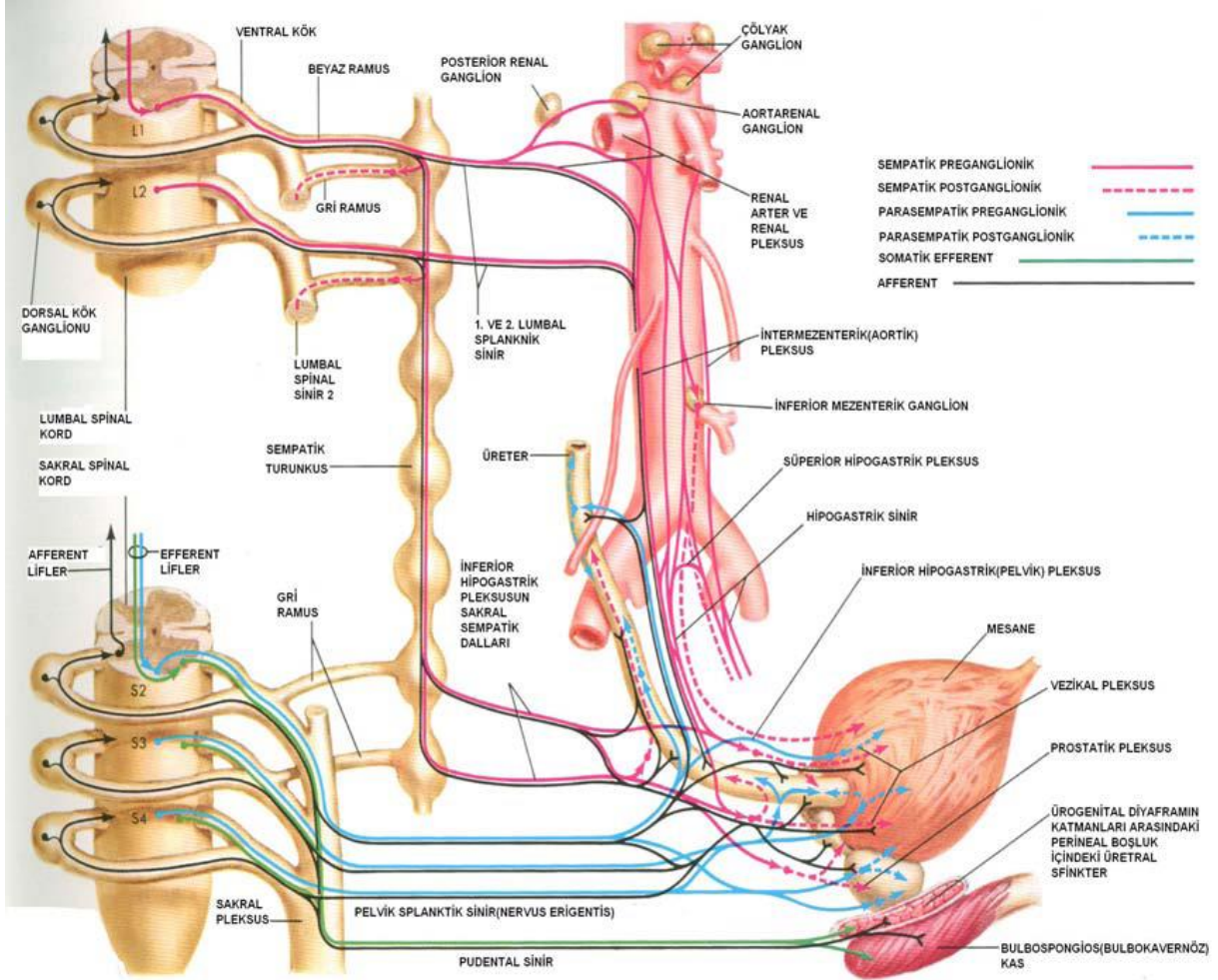
Alt idrar yollarını inerve eden parasempatik pregangliyonik nöronlar (PGN) sakral parasempatik çekirdek (SPN) olarak bilinen sakral ara gri maddenin lateralinde yerleşmiş bir bölgede bulunurlar (30). Parasempatik PGN, ventral kök üzerinden uyarıcı taşıyıcı asetilkolin salgılayan periferik gangliyonlara ulaşırlar (31). İnsanda parasempatik postgangliyonik nöronlar pelvik pleksus ile detrusör duvarında yerleşmiştir. Pelvik pleksus rektum lateralinde pelvik fasya içinde yerleşim gösteren sinir liflerinden oluşan bir ağdır. Sağ ve sol pleksus rektuma yakın posteriorda birleşim gösterirler. Kolinerjik reseptörler detrüsörde yaygın bulunur ve uyarımı sonucu detrüsör kontraksiyonuna neden olur. Parasempatik yolun afferent dalı S2-S4 dorsal kök gangliyonlarından (DKG) kaynaklanır (32). Bu nöronlar bipolardır ve üretra yanında mesane düz kası ve epiteliyuma ileti gönderir. Lifleri pelvik sinir içinde seyredir. Alt üriner sistemin mekanik uyarılarını (gerilme ve dolgunluk hissi) taşırlar (33). Bu mekanoseptif uyarılar işemenin başlamasından sorumludur. Normal insan mesanesindeki detrüsör şeritleri kolinerjik muskarinik reseptör agonistleriyle ve intrinsik kolinerjik sinirlerin uyarılarıyla büzülürler (34). Moleküler klonlamaya göre reseptörlerin en az 5 alt türü; farmakolojiye göreyse 4 farklı alt ünitesi vardır (M1-M5) (35). Farmakolojik olarak M1, M2 ve M3 reseptör alt grupları, insan mesanesinde reseptör bağlanmasını ayarlayıcılar ile bulunur (36). Her ne kadar reseptör bağlanması ile ilgili çalışmalar M2 reseptörlerinin ağırlıklı olarak bulunduğunu gösterse de M3 reseptörler de kolinerjik kasılmaya aracılık eder (37).

2.1.2.2 Sempatik Yollar

Rostal lumber spinal korttan çıkan sempatik akım, mesane ve üretraya nonadrenerjik uyarıcı ve inhibe edici uyarılar yollar (38). Sempatik sinirlerin aktivasyonu, mesane gövdesinde gevşeme ve mesanede idrar depolanmasını sağlayacak şekilde mesane çıkımı ve üretrada kasılmaya yol açar. Periferal sempatik yollar, sempatik gangliyon zincirden inferior mezenterik gangliyon ve hipogastrik sinirler ile pelvik gangliyonlara uzanan komplike bir yol izler (39). İnsan detrüöründe bulunan β_2 , β_3 -adrenerjik reseptörlerin uyarımı, detrüör düz kasının doğrudan gevşemesine yol açar (40). Detrüör gevşemesi β -adrenerjik uyarımın yanı sıra, adenilsiklaz uyarımı ve cAMP birikimi aracılığıyla olur (41). Alfa-adrenerjik uyarımın normal mesanede fazla önemli olmamasına rağmen, son bulgular gösteriyor ki, patolojik durumlar altında α -adrenerjik reseptörlerin yoğunluğu öyle bir seviyeye ulaşır ki mesanedeki norepinefrinin sebep olduğu yanıtlar, gevşemeden kasılmaya döner. Bu hipoteze göre, yanıtta bu artış tıkanıklık üropatisi ve idrar tutamama gibi çeşitli patolojik durumlarda gözlenen mesane hiperaktivitesine neden olabilir (42).

2.1.2.3 Somatik Yollar

External üretral sfinkter motor nöronları, Onuf çekirdeği olarak bilinen ventral boynuzun lateralinde yerleşmişlerdir (43). Sfinkter motor nöronları ayrıca lateral funikulusların lateralinde, ara gri maddenin dorsalinde ve merkezi kanalın dorsomedialinde transvers olarak yerleşmiş dendritik paketlerde de bulunur. Eksternal üretral sfinkterin somatik motor (eferent) yolları kolinerjiktir ve 3-4. sakral segmentlerde ön boynuz hücrelerinden çıkan pudental sinir ile taşınır. Pudental sinirin dalları ve diğer sakral somatik sinirler pelvik taban kaslarına da motor (efferent) impulslar taşırlar (44). Eksternal üretral sfinkterin somatik afferentleri pudental sinir içinde seyrederek ve parasempatik afferentlerin toplandığı dorsal kök gangliyonlarında yan yana sonlanırlar (45).



Şekil 2.2: AÜS inervasyonu (Atlas of human anatomy, Frank G, Netter MD)

2.1.2.4 AÜS Kontrol Eden Refleks Mekanizmalar

AÜS fonksiyonlarını kontrol eden santral yollar mesane ile üretral çıkış arasındaki resiprokal ilişkinin devamlılığını sağlar ve çok iyi organize olmuşlardır. Bu sistemlerin ana refleks bileşenleri Şekil 2.2’de gösterilmiştir. Mesane dolumu esnasında intravezikal basınç ölçümleri; mesane hacmi işemeyi uyuracak eşiğe gelinceye kadar düşük ve rölatif olarak sabit olduğunu göstermektedir. Mesanenin artan idrar hacmine uyumu; primer olarak vezikal düz kasın intrinsek özelliklerine ve parasempatik motor (efferent) yollara bağlıdır. Mesane dolumu esnasında sfinkter elektromyografi’sinin (EMG) aktivitesi de artar. Bu artış; pudental sinirdeki efferent iletinin artışı ve üriner kontinansın devamlılığına katkıda bulunan çıkış rezistansındaki artışı yansıtır (46).

2.1.2.4.1 İşeme Refleksleri

İşeme refleksi mesane kasılması ile birlikte üretral rezistansta düşmeyi içerir. Mesane idrar ile dolarken intravezikal basınç 15-20 cmH₂O’ya ulaşıncaya kadar çıkan uyarılar ile afferent

lifler sakral spinal kordda sinaps yapar, bundan çıkan uyarılar dorsomedial ponsta pontin işeme merkezini uyarır. Bunun sonucunda mesane kasılırken üretral basınç düşer (47).

Üretradan çıkan afferent uyarılar da işeme refleksi tetikler. Mesane boynuna gelen idrar üretral afferent liflerin uyarılmasını sağlanarak mesanenin boşalması kolaylaştırılır. Mesane kontraksiyonlarını kontrol eden işeme reflekslerinden ayrı çıkış rezistansını azaltan refleksler de devreye girer. Onuf çekirdeğinden çıkan somatik efferent lifler işeme esnasında sessiz kalarak pelvik tabanın ve eksternal üretral sfinkterin gevşemesini sağlar. Ayrıca dorsomedial ponstan inen liflerin Onuf çekirdeğinden motor nöronları inhibe etmesi yanında sakral preganglionik liflerden gelen kollateral lifler de Onuf çekirdeğini inhibe ederler (48).

2.1.2.4.2 Depolama Reflexleri

Fizyolojik mesane dolumu sırasında idrar volümü artarken intravezikal basınçta artış minimal veya sıfıra yakındır. Akomadasyon olarak adlandırılan bu durum, mesane duvarındaki düz kas ve bağ dokusunun pasif elastik özelliklerine bağlı olarak gelişen bir durumdur (49). Dolum sırasında mesane duvarındaki kas demetleri şekil ve boyut olarak değişikliğe uğrar ve kas hücrelerinin uzunlukları normalin dört katına çıkar. Dolum devam ettikçe belli bir mesane duvarı gerginliğinde işeme isteği oluşur. Mesane duvarındaki mekanoreseptörler aktive olur ve uyarı afferent parasempatik sinirlerle spinal kordun S2-S4 seviyesine ulaşır. Mesane dolumu sırasında ayrıca, mesane boynu ve proksimal üretra düz kasındaki alfa adrenerjik reseptörlerin refleks uyarılmasıyla çıkış direnci artar. Artan efferent somatik aktiviteyle çizgili eksternal sfinkter uyarılır. Ürogenital sfinkterin proksimal intramural kısmı, pelvik pleksus yoluyla pelvik sinirin somatik lifleri ile uyarılır. Eksternal üretral sfinkter ise pudental sinir tarafından uyarılır. Bu nöral cevaplar, intraüretral basıncı arttırıp sakral spinal kordun intermediolateral kısmındaki pregangliyonik detrüsör motor nöronlarını inhibe eder (50).

2.1.3 Alt Üriner Sistem Semptomları

2.1.3.1 İritatif Semptomlar

Pollaküri en sık görülen ürolojik semptomlardan birisidir. Normal bir erişkin her seferinde ortalama 300 ml olmak üzere günde 5-6 kez işer. İdrar sıklığı genellikle artmış idrar atımı (poliüri) ya da azalmış mesane kapasitesine bağlıdır (51). Eğer işeme yüksek miktarlarda oluyorsa hastada poliüri mevcuttur ve diabetes mellitus, diabetes insipidus ya da aşırı sıvı alımı açısından değerlendirilmelidir. Düşük kompliyanslı mesanelerde mesane çıkım obstrüksiyonları, artmış rezidüel idrar ve/veya radyasyona bağlı azalmış fonksiyonel kapasite,

duyarlılığı artmış kompliyansı azalmış nörojen mesane; dışarıdan yapılan basılar ve anksiyete, azalmış mesane kapasitesinin sebeplerindendir (52).

Noktüri gece sıklığıdır. Erişkinler normalde gece 2 kereden fazla tuvalete çıkmazlar ve pollaküriyle birlikteyse, idrar atılımında artış ya da mesane kapasitesindeki azalmaya bağlıdır. Noktüri görülmesizin gün içindeki sıklık genellikle psikojendir ve anksiyete ile yakından ilişkilidir. Sıklık olmaksızın görülen noktüri ise supin pozisyonda intravasküler hacmin ve idrar atımının fazla görüldüğü periferal ödem ile birlikte bulunan konjestif kalp yetmezliğinde görülür. Artan yaş ile birlikte renal konsantrasyon yetenekleri azalır; bu sebepten dolayı geriyatrik hastalarda geceleri sırt üstü yatmayla birlikte renal kan akımının artmasına bağlı olarak idrar üretimi artar. Genellikle noktüri, nokturnal poliüriye (nokturnal aşırı idrar üretimi) ve/veya nokturnal azalan mesane kapasitesine bağlıdır (52). Ayrıca geceleri fazla miktarda sıvı, özellikle alkollü ya da kafeinli güçlü diüretik etkisi olan içecekleri alan insanlarda noktüri gözlemlenir. Bu faktörlerin olmadığı durumlarda mesane çıkım bozukluğuna ve/veya azalmış mesane kompliyansına bağlı bir mesane fonksiyon bozukluğunu gösterir (53).

Disüri genellikle enflamasyona bağlı ağrılı işemdir. Ağrı genelde mesane üzerinde değil de meatusta yansıyan ağrı şeklindedir. İdrarın başlangıcında hissedilen ağrı üretral bir patolojiyi düşündürürken işemenin sonundaki ağrı (strangüri) genellikle mesane kaynaklıdır. Disüri genellikle sıklık ve urge ile birlikte dir.

İnkontinans: Üriner inkontinans istemsiz idrar kaçırmaktır. Dört alt tipi vardır. Bunlar, sürekli, stress, urge, taşma inkontinanstır. Sürekli inkontinans hastanın istemsiz olarak her zaman ve her pozisyonda idrar kaçırmaya denir. Stress inkontinans terimi öksürmekle, hapşirmekle, egzersizle ve intra-abdominal basıncı yükselten diğer sebepler sırasında görülen ani idrar kaçırmadır. Urge inkontinans, güçlü bir işeme ihtiyacı uyandıran sıkışma ile ani idrar kaçırmaya durumu olarak tanımlanır. Taşma inkontinans ise artmış idrar retansiyonu ve yüksek rezidüel idrarın kalması sebebiyle gerçekleşen inkontinanstır (54).

Enüresis: Uyku sırasında meydana gelen üriner inkontinans olarak tanımlanır. Bu durum normal olarak 3 yaşına kadar olan çocuklarda gözlenir, fakat 5 yaşındaki çocukların %15'inde ve 15 yaşındaki çocukların yaklaşık %1'inde bu durum süreklilik gösterir.

2.1.3.2 Obstrüktif Semptomlar

İşeme gücündeki azalma genellikle mesane çıkım obstrüksiyonuna bağlıdır. Bunun en sık sebebi ise benign prostat hipertrofisi (BPH) ya da üretral darlıktır. Aslında ileri derecedeki obstrüksiyon haricinde, hastalar genellikle idrar akım güçlerindeki ya da idrar kalibresindeki

değişikliğin farkında değillerdir. Bu değişiklik genellikle yavaşça ve hastalar tarafından fark edilmeden olur. Sonunda fark edilen diğer obstrüktif semptomlar daha sık tanımlanırlar ve genellikle BPH ya da üretra darlığı gibi mesane çıkım obstrüksiyonuna bağlıdır (55).

İdrar başlama güçlüğü: Normalde idrar üriner sfinkter relaksasyonundan birkaç saniye sonra başlar ancak mesane çıkım obstrüksiyonu bulunan kimselerde gecikme gözlenir.

Aralıklı işeme: İstemsiz olarak idrar akımının kesilip tekrar başlamasıdır. En sık olarak prostatik obstrüksiyonlarda lateral lobların aralıklı olarak idrar akımını kapatmasına bağlıdır.

İşeme sonrası damlama: İşemenin sonunda idrar damlalarının düşmesidir. Normalde işeme sonrasında bulbar ya da prostatik üretrada kalan ve geriye doğru sağılan idrarın damlamasıdır (56). Mesane çıkım obstrüksiyonu bulunan erkeklerde bu idrar bulbar üretraya kaçarak işemenin sonunda sızar. Erkekler genellikle damlamanın olmasını önlemek amacıyla penislerini sallarlar. Ancak bu aslında etkili değildir. Perineye elle basılması ve meatusun bir bezle silinmesi problemi çözer. İşeme sonrası damlama genellikle BPH ya da üretral obstrüksiyonların ilk olarak çıkan semptomlarından olmasına karşın nadiren tedavi gerektirir.

İkınma: İdrar yapmak için abdomen kaslarının kasılmasıdır. Normalde idrarın sonu haricinde erkeklerin idrar yapmak için valsava manevrası yapmaları gerekli değildir. İkınma artmış mesane çıkım obstrüksiyonlarının bir semptomudur (57).

Ürolog hastanın iritatif semptomlarını, obstrüksiyon olmadığı sürece BPH lehine yormamalıdır. Genelde AÜSS spesifik değildir ve prostat büyümesinin yapabileceği gibi pek çok nörolojik hastalıkta da benzer semptomlar görülebilir. Mesanenin yüzeyinden kabarıklık olmayan insitu karsinomasında iritatif semptomlar gözlenebilir. Serebrovasküler olaylar, diabetes mellitus ve parkinson gibi nörolojik hastalıkların iritatif semptomlara yol açabilir. Ürologların karşılaştıkları pek çok nörolojik hastalık üst motor nöron kaynaklıdır. Üst motor nöron hasarı sonucunda işeme üzerine kortikal inhibisyonun kaybolması ile mesane kompliyansı düşer ve iritatif semptomlar görülür.

2.2 HİPOTALAMO-HİPOFİZER-GONADAL AKS

2.2.1 Hipotalamus

Hipotalamus arkuat nükleusunda bulunan 10 amino asitli bir peptit olan gonadotropin salıcı hormon (GnRH = Gonodotropin Releasing Hormon) salgılar. GnRH nöronları amygdala ve her iki olfaktor ve vizüel korteksi içeren beynin diğer bölgelerinden gelen uyarıları alırlar. GnRH üretimi ritmik üç tip olaydan etkilenir: aylara göre farklılık oluşturan ve ilkbahar aylarında en yüksek düzeye ulaşan mevsimsel; sabah erken saatlerde yüksek

testosteron seviyesine neden olan sirkadian; ve ortalama her 90-120 dakika arasında gerçekleşen pulsatil pik düzeyler. Sirkadian ritimler pineal gland ve suprakiazmatik nükleustan gelen nöral bağlantılardan kaynaklanan melatonin sinyalleri ile düzenlenir (71). GnRH'nın yarı ömrü yaklaşık 6-7 dakikadır. Hipotalamus tarafından hipotalamik-hipofizer portal sistem damarlarına serbestlenen GnRH hipofiz bezinden luteinizan hormon (LH) ve follikül stimulan hormon (FSH) salgılanmasına neden olur (72).

2.2.2 Hipofiz (Pituiter Bez)

Hipofiz anterior ve posterior olmak üzere iki lobtan oluşur. LH ve FSH anterior pituiter bezdeki gonadotropinler tarafından salınır (73).

LH testisteki Leydig hücrelerinin testosteron salgılamasına neden olur. Testosteronun salınımı LH'ya göre daha düşük amplitüdü olmakla birlikte pulsatil (24 saatte 8-16 salınım) tarzdadır. Maksimum plazma düzeyine sabah saat 08.00'da, en düşük düzeyine ise akşam saat 20.00'da ulaşmaktadır (74). Normal erkeklerde LH, her atımda 6 IU/L olacak şekilde, ortalama 2 saatlik sıklıklarla gerçekleşen atımlar ile sekrete edilir (75). Testosteron düzeyini 5 ng/ml düzeyinde devam ettirmek için gerekli etkili kan LH düzeyi 10 IU/L'dir (76). LH'nın yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır.

FSH seminifer tübüllerde, özgül FSH reseptörleriyle sertoli hücrelerine bağlanır. Bu olay, hücrelerin büyümesine ve çeşitli spermatogenik maddelerin salınımına neden olur (77). Böylece FSH spermatogenez de etkin bir rol oynar. Ayrıca inhibin ve androjen bağlayıcı protein sentezini de sağlar (78). FSH predominant olarak siyalizedir ve karaciğerin metabolize edici etkisinden kurtulabilmektedir. Bunun sonucunda yarı ömrü yaklaşık 4 saattir.

GnRH salınımının negatif feedback baskılanması, hipotalamik nöronlar ve pituiter bezde bulunan androjen reseptörleri aracılığı ile testosteron tarafından sağlanmaktadır (79). LH uyarısı ile testislerden salgılanan testosteron hormonu, karşıt olarak ön hipofizden LH sekresyonunu inhibe eder. Bu inhibisyonun büyük kısmı, testosteronun doğrudan hipotalamusa etkisi sonucu GnRH salgısının azalmasına bağlıdır (80). Bu da daha sonra, ön hipofizden LH ve FSH salgısını azaltır ve LH'nın azalması da testislerin testosteron sekresyonunda azalmaya neden olur. Böylece, testosteron salgısının çok fazla olduğu durumlarda, otomatik olarak negatif feedback etkiyle hipotalamus ve ön salgısı azaltılarak testosteron sekresyonu baskılanır ve hormon düzeyi normale getirilir.

2.2.3 Gonadlar

Testiste bulunan Leydig hücreleri tek başlarına total testis volümünün yaklaşık % 5-12'sini oluşturmaktadır (81). Leydig hücreleri testiküler steroid üretiminin çoğundan sorumludur. LH'nın Leydig hücrelerine bağlanması cAMP üretimi ve diğer hücre içi olaylar aracılığı ile mitokondri içine kolesterol transportunu başlatır (82). Çeşitli aşamalardan sonra testosteron sentezi gerçekleşir.

Sertoli hücreleri seminifer tübül bazal membranı üzerinde yer alırlar ve tübül lümenine doğru ipliksi stoplazmik dallanmalar gönderirler. Germinal hücreler sertoli hücrelerinin bu sitoplazmik uzantıları arasında yer alır. Sertoli hücreleri FSH uyarısıyla androjen bağlayıcı protein (ABP) salgırlar ve sıkı bağlantılarla bağlanmış olduklarından makromoleküllerin geçişine izin vermeyerek kan-testis bariyerini oluştururlar (83). Salgıladıkları inhibin ile de FSH salgısını baskı altında tutarlar (84).

2.2.4 Hipotalamo-Hipofizer Aksın Yaşlanması

Elli yaş üzeri erkeklerde, serum testosteron düzeyi azalır (85). Yaşlı erkeklerde sınırlanmış sağlık durumu azalmış testosteron üretimine katkıda bulunabilir, fakat bu durum aynı zamanda yaşlanmanın da spesifik bir etkisidir. Yaşlı erkeklerde kandaki bazal LH düzeyi artar, fakat GnRH üretim jeneratörü üzerine yaşlanmanın etkisini gösterir şekilde LH pulsasyonu kaybolmuştur (86). Ayrıca, Leydig hücrelerinin steroidojenik kapasitesi azalır. Leydig hücrelerinin yaşlanmasının steroidogenezin ürünleri olarak ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin neden olduğu Leydig hücre proteinlerindeki bozukluktan kaynaklandığı gösterilmiştir (87). Testosteronun yüksek testiküler konsantrasyonu spermatogenezin devamlılığı için gereklidir. Böylece yaşa bağımlı Leydig hücre steroidogenez azalması erkek infertilitesi için potansiyel bir faktördür.

2.3 TESTOSTERON

2.3.1 Sentez-Dağılım-Metabolizma

Steroidal bir hormon olan testosteron insan vücudunun en önemli androjenidir. Erkek sex karakterleri androjenler tarafından belirlenmektedir (88). Fetusta androjenler testisten ve adrenal bezden 9-10. haftada salgılanmaya başlar ve gestasyonun 12-18 haftaları arasında pik yaparlar. Bir diğer testosteron artışı yaklaşık olarak 2. ayda olur (89). Testosterona fetusta cevap olarak erkek fenotipi ve seks karakterleri meydana gelir. Testosteron pubertede seksüel

matürasyonda da önemli rol oynamaktadır. Testosteron, yaşamın 2-3. dekadında maksimum düzeye ulaşır, daha sonra bir plato oluşturur ve ardından da azalır (90).

Testosteronun %95'i testisteki Leydig hücresinden, kalan %5'lik bölümü ise sürrenal bezlerinden ve diğer bazı lokal hücrelerden salgılanır. Günlük üretim miktarı yaklaşık 6-7 mg'dır (91).

Testiste Leydig hücreleri testiküler steroid üretiminin çoğundan sorumludur. C₁₈, C₁₉ ve C₂₁ gibi farklı steroidler de üretilmesine rağmen, steroid öncüsü olan kolesterolden sentezlenen testosteron, insan testisinden sentezlenen ana steroiddir (92). Kolesterol de-novo olarak asetattan üretilebildiği gibi aynı zamanda plazma lipoproteinlerinden de alınabilir. İnsan Leydig hücreleri için temel ekstrasellüler kolesterol deposu LDL kolesterol olarak görülmektedir (93, 94). Bunun yanında hücre içi kolesterol damlacıkları da intrasellüler depo olarak görev yapmaktadır. Testosteron üretiminde primer, akut regülasyon LH tarafından sağlanmaktadır. LH stimülasyonu kolesterol esteraz aktivitesi ile kolesterol mobilizasyonuna neden olur. Daha sonra, serbest kolesterol, mitokondri iç membranına taşınmak için steroid akut regülatuar protein (StAR) ile birleşir. Mitokondride kolesterolden yan zincir ayıran enzim (sitokrom P450_{scc}) kolesterolü C₂₁'de ayırarak pregnenolon oluşumunu sağlar. Pregnenolon mitokondriden stoplazmik endoplazmik retikulum (SER) diffüzyon ile geçer. Daha sonra sırası ile 17 α -hidroksilaz, 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz ve 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz enzimleri ile testosterona çevrilir.

Testosteron, Leydig hücrelerinden difüze olur ve hızla albumin ve esas olarak dolaşımdaki seks hormon binding globulini (SHBG) içeren bağlayıcı proteinleri ile birleşir. Büyük bölümü Leydig hücrelerinden salgılanan testosteron kana yüksek oranda venöz dönüş sistemini (pampiniform pleksus) kullanarak geçer (95). Dolaşımdaki testosteron üç farklı halde taşınır. Totalin %2'sini oluşturan serbest testosteron, totalin yaklaşık %54'ünü oluşturan albümine bağlı testosteron ve SHBG'ye bağlı testosteron (totalin yaklaşık %54'ü). Albüminin testosterona afinitesi SHBG'ye göre 1000 kez daha düşüktür. Testosteron albümine çok gevşek bağlandığı için bundan kolayca ayrılıp biyolojik olarak aktif rol oynayabilir. Bu nedenle, albümine bağlı testosteron ile serbest testosteron birlikte biyolojik olarak aktif testosteron (bioavailable testosteron) olarak isimlendirilir (96). Bir başka deyişle bioavailable testosteron albümine bağlı testosteronla serbest testosteronun toplamı olarak tanımlanır. Testosteron, SHBG'ye sıkı bir şekilde bağlandığı için, bu formda biyolojik bir aktivite göstermez. SHBG'ye bağlı fraksiyon plazmada rezervuar görevi yapar. Testosteron hücre membranlarından hücre dışı ortam ile rahatlıkla değiş tokuşa uğrayabilir. Testosteron seviyesi üretim ve metabolize olması arasındaki göreceli oran ile belirlenir. Hücreler tarafından alınan

testosteron bir yandan aktif p-450 aromataz enzimi ile 17 β - estradiol ve 5 α -redüktaz enzimi ile 5 α -dihidrotestosterona (DHT) bir yandan da inaktif moleküllere metabolize edilir (97). 5 α -redüktazın 2 izoformu vardır ve 5 α -DHT'ın hücrelerde kullanılabilirliği testosteronun redüksiyonu ve DHT metabolizmasına bağlıdır. Testosteron ve DHT arasındaki denge için genel testosteron metabolizmasından ziyade hücre içindeki metabolik enzimatik aktivite daha kritik öneme sahiptir.

Testosteron, testosteron prekürsörleri ve ilaç olarak kullanılan testosteron benzeri steroidler, esas olarak karaciğerde metabolize edilirler. Testosteron karaciğerde önce androstenedion'a çevrilir. Androstenediondan esas olarak androsteron ve ondan da etiokolanolon oluşur. Bu üç testosteron metabolitinin ortak niteliği 17-ketosteroid olmalarıdır. Adı geçen 17-ketosteroidler ve çok az miktarda olmak üzere değişmeden 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.

Testosteronun metabolik klirensi yaklaşık olarak 1000 L/gün'dür ve bunun sonucunda testosteronun yarılanma süresi yaklaşık olarak 10 ile 20 dakika olarak tespit edilmiştir. Günlük üretilen 6–7 mg testosteron bu şekilde ortalama 611±186 ng/dl serum konsantrasyonu sağlamaktadır. Testosteron için normal sınırlar genç erkekte 300 ile 1000 ng/dl (10,4–34,7 nmol/L) olarak belirlenmiştir (98).

2.3.2 Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri

Testosteronun androlojik etkilerinin yanında çeşitli anabolik ve dokulara spesifik etkileri de bulunmaktadır. Testosteronun biyolojik aktiviteleri arasında; eritropoetin salgılanmasını artırarak hematopoezi sağlamak, kas metabolizması ve kütlelerinin devamı için nitrojen tutulumunu sağlamak, osteoblastik aktiviteyi artırıp osteoklastik aktiviteyi engelleyerek kemik mineralizasyonunu uyarmak, otoimmün romatizmal hastalıklarda enflamatuvar cevabı engellemek, karaciğer protein formasyonunu stimüle etmek, kendine güveni artırıp irritabiliteyi ve depresyonu azaltarak duygu durumunun korunmasını sağlamak, kognitif kapasiteyi arttırmak, libidoyu arttırmak ve gece ereksiyonlarının ve daha az ölçüde istemli ereksiyonların sıklığını devam ettirmek sayılabilir. Ayrıca pozitif azot dengesine sebep olup vücut ağırlık artışına yol açar. Kalsiyum, sodyum, potasyum, fosfat, sülfat, klorür atılımına engel olarak kemikleri sağlamlaştırır.

2.3.3 Testosteronun Spesifik Etkileri

2.3.3.1 Psikolojik Yapı Üzerine Etkileri

Testosteron düşüklüğünün psikolojik belirtileri depresif ruh hali, irritabilite, cesaretle azalma, anksiyete, sinirlilik, motivasyonda azalma ve yorgunluktur. Testosteronun mental iyilik hali üzerine pozitif etkileri olduğu yönünde birçok çalışma mevcuttur. Testosteronun hafıza üzerine de olumlu etkileri olduğu ortaya konulmuştur (99). DHT veya östrojenlerin ise bu etkiyi azalttıkları gözlenmiştir. Yaşlılarda en sık rastlanılan bilişsel yakınma hafıza kaybıdır. 60-65 yaş arasında orta yada ciddi hafıza kaybı gelişme oranı %4 iken, 85 yaş ve sonrasında bu oran %35'dir (100). Alzheimer hastalığı bakımından üzerinde araştırma yapılan bazı tür farelerde testosteron düşüklüğü neticesi erken hafıza defektlerinin geliştiği, testosteron replasmanını takiben ise düzeldiği bildirilmiştir (101). Ratlarda androjenlerin hafıza ve uzamsal yetenekleri artırdığı ortaya konulmuştur. Yaşlı erkeklerde testosteron replasmanı uzamsal yeteneklerde artış sağlamış ancak hafıza ve konuşma akıcılığında değişiklik izlenmemiştir. Ayrıca, hatırlama bozukluklarının erkeklerde kadınlara göre daha fazla olduğu da bilinmektedir (102). Yaşlı erkeklerde testosteronun visuospatial bilişi düzelttiği gösterilmiştir (103).

Düşük testosteron seviyeleri ile halsizlik ve yorgunluk hissi genellikle birlikte görülmekte olup, testosteron replasmanı erkeğin kendini daha iyi hissetmesini sağlamaktadır. Depresyonlu hastalarda da testosteron düzeyleri sıklıkla düşük bulunmuştur (104). Refrakter depresyon ve düşük serum testosteron değerleri arasında Hamilton depresyon skalası ile yapılan birçok çalışmada belirgin bağlantı bulunmuş ve testosteron replasman tedavisi alan hastalarda depresyon bulgularının gerilediği gözlenmiştir. Ancak, testosteronun, yaşlı erkeklerde sıklıkla mevcut olan dysphoria durumunu düzelterebileceği konusunda veriler kısıtlıdır (105). Her ne kadar yaşlı erkeklerde testosteronun agresif davranışlar üzerine etkileri test edilmemiş ise de, hayvan çalışmalarında kastrasyonun agresyonu azalttığı gösterilmiştir (106).

2.3.3.2 Somato-Vejetatif Sistem Üzerine Etkileri

Somato-vejetatif etkiler olarak eklem ve kas yakınmaları, terleme, sıcak basması, uyku ihtiyacında artış, uyku bozuklukları, kuvvette azalma ve kendini iyi hissetmeme ön plana

çıkar. Bunlara hafıza ve konsantrasyon güçlüğü ile hafif aktiviteler de bile fiziksel yorgunluk eşlik eder. Vücut ve organların yağ kitleleri artarak, kardiyovasküler hastalık riski ile insüline direnç fazlalaşır. Kısmi androjen yetersizliği kemik kitlesinde ilerleyici bir kayba ve neticede osteoporoz gelişerek vertebra ve kalça kemiklerinde kırılma riskine yol açar. Özellikle bu son durumun sonuçları erkeklerde kadınlardan daha ağır seyretmektedir (107).

Kas kitlesi ve gücü yaşa bağlı olarak azalmaktadır. Ancak, kas kitlesinde ve gücündeki azalma yaşın yanı sıra, beslenme, fiziksel aktivite ile de yakından ilişkilidir (108). Testosteron eksikliğine bağlı şiddetli kas zayıflığı literatürde bildirilmiştir (109). Yaşlanmadan serbest oksijen radikalleri veya süperokside bağlı mitokondrial DNA hasarı sorumlu tutulmaktadır. Mitokondrial DNA ise, kas fonksiyonlarından sorumlu protein senteziyle ilgilidir. Gençlerle karşılaştırıldığı zaman, daha yaşlı olanlarda mitokondrial protein sentezinde belirgin düşüş ortaya çıkmaktadır (110). Vücutta enerji gerektiren aktivitelerin çoğunda mitokondrial DNA'nın gerekliliği göz önüne alınırsa ve yaşa bağlı olarak mitokondri fonksiyonlarındaki azalma ile birlikte düşünülürse, yaşlanma ile ortaya çıkan yorgunluk ve güçsüzlüğün izahı bununla ilişkilendirilebilir (111). Serbest testosteron düzeyi ile iskelet kası miyozin ağır zinciri proteini sentezi arasında anlamlı ilişki mevcuttur. Hipogonadal erkeklerde testosteron verilmesini takiben miyozin ağır zincirinde % 46 artış görülür. Kasta esas kontraktıl protein olan bu miyozin ağır zincirinin sentezinin egzersiz ile etkilenmediği gösterilmiştir (107, 122). Ama yaşlanmanın etkisi ve egzersizin buna katkısı daha geniş araştırmalarla ortaya çıkarılmayı beklemektedir. Yaşlı erkeklerde testosteron tedavisi ile kas kuvvetinde artış saptanabilmektedir. Aynı çalışmada kas içinde protein ve IGF-1 düzeylerinde artış da gözlenmiştir (122). Başka çalışmalarda testosteronun kas kitlesinde artış da yaptığı gösterilmiştir (112). Plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada, 1 yıl süreyle testosteron uygulanan hipogonadal yaşlı erkeklerin kavrama kuvvetinde artış geliştiğini bildirilmiştir. Bütün bu sonuçlar testosteronun yaşlı erkeklerde kas kuvvetini arttırdığı fikrini desteklemektedir (113).

Bazı çalışmalarda vücut yağ miktarının testosteron verilmesi ile azaldığı ileri sürülmüştür (114). Yaşa paralel olarak leptin düzeyinde artma da meydana gelir. Leptindeki bu artış, serum testosteronundaki düşüş ile ilişkilidir. Zaten testosteron verilmesini takiben leptinde de tekrar düşme başlar. Yaşlılarda görülen fizyolojik anoreksinin leptindeki artıştan kaynaklandığı ileri sürülmektedir (115).

Erkeklerin önemli bir kısmında yaşa bağlı olarak osteoporoz gelişir. Kesin sıklığı bilinmemekle birlikte %6 ile %10 arasında gelişebilmektedir (116). Bildirilmeyen olgular ve idiyopatik osteoporozis de düşünüldüğünde, bu sayının çok daha yüksek olduğu tahmin

edilmektedir. Bir erkeğin hayatı boyunca osteoporozla ilgili kırık geliştirme riski %29 olarak bildirilmiştir (117). Erkeklerde osteoporozun ikinci sıklıkta rastlanılan nedeni hipogonadizmdir ve semptomatik vertebra kırığı olan erkeklerin %20'sinde, femur başı kırığı olan yaşlı erkeklerin ise %50'sinde hipogonadizm bulunur (118). Yaşa bağlı olarak erkeklerde kemik mineral dansitesi düşer, femur boynu kırığı riski artar. Femur boynu kırığı erkeklerde önemli bir morbidite nedenidir (119). Minimal travmalara bu kırıkların ortaya çıkışları, testosteron seviyesindeki düşüklük ile ilişkilendirilmiştir. Hipogonadizmin kemik dansitesi üzerine olan olumsuz etkisinin en çarpıcı kanıtı, kastrasyon yapılan erkeklerde 5 yıl içerisinde hızlı bir kemik kaybının gelişmiş olmasıdır (120). Hipogonadal osteoporozda hem kortikal hem de trabeküler kemik azalmaktadır. Hipogonadal erkeklerde testosteron replasmanı kemik mineral dansitesini artırır. Burada etkinin direkt testosteronun kendisine mi yoksa metaboliti olan östradiole mi ait olduğu kesin ortaya konmuş değildir (120). Transdermal testosteron uygulamalarının da bu tür olgularda kemik dansitesi üzerinde efektif olduğu başka çalışmalarda da gösterilmiştir (121).

Metabolik sendrom kardiyovasküler hastalık riskinde artış ve diabetes mellitus gelişmesi ile kompleks ilişkileri olan bir durumdur. İnsülin rezistansı risk faktörlerinin gruplanmasında anahtar faktördür. Hipogonadizmin metabolik sendromla ilişkili olduğu sık karşılaşılan bir durumdur ve yapılan birkaç çalışmada görülmüştür ki testosteron tedavisi uygulanan bu erkeklerde temel kardiyovasküler risk parametreleri düzelmiştir (122). Hipogonadal erkeklerde leptin, insülin ve obezite artmıştır ve bunların eksojen testosteron alımı ile düzeldiği görülmüştür. Ayrıca abdominal yağlanmanın azaldığı insülinin etkisinin de arttığı gözlemlenmiştir. Testosteron tedavisi uygulanan yaşlı erkeklerde visseral yağlanmada azalma, glukoz seviyesinde düşüş ve insülin duyarlılığında artış tespit edilmiştir. Yaşlanan erkeklerde devamlılık gösteren kemik kaybı vardır ve bu erkeklerin kalça ve vertebra kırığı riski artmıştır (123). Yaşlı kadınlarla karşılaştırıldığında yaşlanan erkeklerde gelişen kemik kırıklarının morbidite ve mortalitesi daha yüksektir. Testosteron yağ hücrelerinde lipolizi uyararak lipid depolanmasını engeller. Abdominal yağlanma ile ST arasında anlamlı negatif korelasyon vardır. Testosteron düşüklüğü abdominal yağlanmadan kısmi derecede sorumludur. Yaşlanan erkeklerde growth hormon seviyesi de düşer. Yaşlanan erkeklerde growth hormon replasmanı abdominal yağlanmayı azaltmada testosteron replasmanından daha etkilidir. Serum testosteron seviyesi ile abdominal yağlanma arasında negatif ilişki vardır. Bir çalışmada 41-61 yaş arasındaki 66 erkek yaşam şekli ve testosteron seviyesi arasındaki ilişki açısından 13 yıl takip edilmiştir. Vücut ağırlığı ve ağırlık değişimi, boş zaman aktiviteleri, alkol alımı ile total testosteron arasında ilişki bulunamamıştır (123, 124). İlerleyen yaş ile

testosteron seviyesinin aşamalı olarak azaldığı, bu azalmanın aynı zamanda trigliserid seviyelerinde artış ve HDL kolesterolün azalması ile korale olduğu saptanmıştır. Aşırı şişmanlık hem 5 α -redüktaz aktivitesini arttırması hem de hipotalamo-hipofizer aksta disregülasyona yol açması nedeniyle hipogonadizme yol açarken, insülin rezistansı nedeniyle gelişen hiperinsülinemi SHBG üretimini negatif yönde etkiler. Testosteron replasmanı glukoz metabolizmasını olumlu yönde etkilerken subfizyolojik ve suprafizyolojik düzeylerde testosteron ise insülin direncine yol açmaktadır. Tip 2 şeker hastalarında düşük testosteron seviyesine daha sık rastlanır. Şeker hastalarının %21'inde düşük testosteron seviyeleri saptanırken şeker hastaları dışında bu oran %13'tür. TT düzeylerinde azalma ile özellikle obezite ve santral adipozite arasındaki korelasyon gösterilmiştir (124). Obezite, SHBG düzeyi düşüklüğü ile birlikte TT düşük ve ST'un normal düzeyde olması gerçek klinik bir hipogonadizm olmadığını düşündürür ve bu durum genellikle obezlerde gözlenir (125). Testosteronu östradiole çeviren aromataz enzimi adipoz dokuda çok miktarda bulunmaktadır. Muhtemelen obezlerde testosteronun adipoz dokuda östradiole aromatisasyonunun artması ile de hipogonadizme yol açtığı söylenebilir (126). Bütün veriler, yaşlı hipogonadal erkeklerde testosteronun kas kitlesi, kemik mineral dansitesi ve yağ kitlesi üzerine pozitif etkisi bulunduğunu vurgulamaktadır.

2.3.3.3 Kardiovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Epidemiyolojik olarak incelendiğinde, düşük testosteron koroner kalp hastalığı için bir prediktör olarak görülmektedir (127). Anjiyografik çalışmalarda düşük testosteron seviyesi ile ateroskleroz plaklarındaki artışın birlikteliği dikkat çekmektedir. Koroner kalp hastalıklarında miyokard iskemisi üzerine testosteronun akut anti-iskemik etkileri incelendiğinde, kısa süreli depresyonları azalttığı ortaya konmuştur. Başka bazı çalışmalarda da testosteron replasmanının anjina veya miyokard infarktüsü gelişimi ile bir ilişkisi bulunmadığı gösterilmiştir (128). Yaşlı erkeklerde testosteron replasmanının lipidler üzerine etkisi çok azdır. Testosterone undeconoate'ın erkekte anjinal semptomları azalttığı bildirilmiştir. Sonuç olarak görülmektedir ki, testosteronun erkekte kalp üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır. Testosteronun kalp üzerine koruyucu etkileri bulunduğu başka araştırmacılarca da önerilmektedir. Ayrıca, fibrinolitik aktiviteyi artırarak ve fibrinojeni azaltarak da koroner arter hastalıklarını önlediği bildirilmektedir (129).

2.3.3.4 Prostat Üzerine Etkileri

Testosteronun prostat bezinin gelişimi konusundaki rolü yıllardan beri izah edilmiş olmakla beraber, testosteron ile prostat kanseri gelişimi arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (131). Testosteron seviyesinin hangi hastalarda prostat kanseri gelişeceği konusunda tahmin ettirici bir önemi de bulunmamaktadır. Testosteron replasmanının BPH ve prostat kanseri üzerine etkileri konusunda değişik fikirler ileri sürülmekte olup, kesin bir kaniya varmak için daha uzun süreli takip sonuçlarının beklenmesi gerektiği vurgulanmaktadır (130, 131,132,133).

2.3.3.5 Erektile Fonksiyon ve Cinsel İşlev Üzerine Etkileri

İnsanlarda seksüel işlevin devamının sağlanmasında testosteronun rolü karmaşıktır. Pubertede androjen seviyesinin artışı ile gece boşalması, mastürbasyon, flört ve aşık olma arasında korelasyon bulunmuştur (134). ST seviyesi ile seksüel düşünceler arasında korelasyon vardır (135). Hipogonadizm libido kaybı, gece ereksiyonlarının yok olması ile ilişkilidir ve bu bulgular testosteron replasmanı ile dramatik bir şekilde düzeltilebilir. Birçok çalışmada testosteronun libidoyu düzelttiği bildirilmiştir. Ögonadal erkeklerde testosteron salgılanması baskılanırsa cinsel arzu ile spontan ya da fantezi uyarımlı ereksiyonlar azalır (136). Ögonadal erkeklerdeki testosteron seviyeleri geniş değişkenlik gösterir ve genel olarak da libido ve cinsel performans ile korelasyon göstermez. Klinik kabul gören düşük testosteron eşik değerinin altında bazı cinsel işlevler bozulabilir. Bununla beraber eşik değerin ne olduğu tam olarak ortaya konabilmiş değildir (137).

Ereksiyon fiziolojisi üzerinde androjenlerin etkisi komplekstir. Deneysel hayvan modellerinde de, androjenlerin, moleküler düzeyde ereksiyonun her aşamasında rol aldığı gösterilmiştir. Testosteron özellikle pelvik gangliyon nöronlarının yapı ve fonksiyonlarının ve perineal adale kitlesinin idamesinde önemlidir (138). Bunun yanında çeşitli çalışmalarda androjenlerin korpus kavernozum da NOS izoformlarının regulasyonunda etkili olduğu gösterilmiştir (139). Moleküler çalışmalarda da kastrasyon sonrası hayvanlarda nNOS, mRNA ekspresyonu kontrol grubundakilere göre anlamlı olarak daha az saptanmıştır (140). Bu bulgular androjenlerin nöral NOS yoluyla yeterli NO oluşumunu sağladığı ve ereksiyona katkıda bulunduğunu göstermektedir. Trabeküler düz kaslar detümesans ve ereksiyonun regulasyonunda çok önemlidir. Kastre edilmiş hayvan modellerinde androjen deprivasyonunun trabeküler düz kas içerisinde anlamlı azalma ve konnektif doku

depozisyonunda belirgin artışa yol açtığı gözlemlenmiştir (140, 141). Kastre edilmiş hayvanlarda korpus kavernozum düz kaslarında dezorganizasyon, çok sayıda intrasitoplazmik vaküol oluşumu, sitoplazmik miyoflamanlarda azalma saptanmış ve bu durum testosteron verilmesi ile düzelmiştir (140). Ereksiyon, hemodinamik mekanizması üzerinden tanımlandığında penise gelen kan akımının artması, giden kan akımının azalması ve penis içi basıncının yükselmesi ile gerçekleşmektedir. Androjenlerin penis kan dolaşımı üzerine etkileri, gelen kan akımının artması ve giden kan akımının azalması şeklindedir. Androjenler bu hemodinamik etkilerini penis düz kaslarına, tunika albuginea'ya ve damarları üzerine güçlü vazodilatator ajan azot monoksitin etkisini potansiyalize ederek sağlamaktadır. Deneysel çalışmalar androjenlerin beyinde; hipotalamus düzeyinde hormonları uyararak ereksiyonda rol alan ajanların salgılanmasını düzenlediğini ortaya koymuştur. Ayrıca omurilikte de androjen reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. 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 başlıca görev yapan azotoksit sentezini de etkilemektedir. Ayrıca başka bir çalışmada da ratlarda kastrasyon sonrası penil kavernoza ve spongioza dokularda saptanan apoptoz, androjen replasmanı ile geri döndürülmüştür (100). Bu bulgular peniste androjene bağımlı bazı hücreler olduğunu göstermektedir. Androjenler korpus kavernozum düz kas hücrelerinin morfolojisi, oryantasyonu, organel fonksiyonu ve apoptoz üzerinde de etkilidir.

Normal bir cinsel işlev için testosteron seviyesi 300 ng/dl (10,4 nmol/L) nin üzerinde olmalıdır. Seksüel aktiviteleri yüksek olan erkeklerin T seviyeleri aktiviteleri düşük olan yaşlı erkeklerden daha yüksektir. Yaşlanan erkekte testosteron seviyesinin azalması seksüel aktivitenin azalmasına katkı sağlayabilir (100).

2.3.4 Yaşlanma ve Androjen Düzeyleri

Yaşlanmaya bağlı olarak erkeklerde, serum testosteron düzeyinde dereceli bir azalma oluşur ve bu azalma kişiler arasında büyük farklılıklar gösterir. Yaşla birlikte androjen seviyesinin düşmesinin sebebi ile ilgili 3 değişik görüş vardır. Birincisi; primer testiküler değişiklikler sonucu azalmış testosteron salgılama kapasitesi, ikincisi; feedback mekanizmasındaki bozukluklar ile birlikte leydig hücrelerinin nöroendokrin kontrolündeki değişiklikler, üçüncüsü; SHBG'in bağlama kapasitesindeki artıştır.

Testiküler fonksiyonlarda yaşa bağlı azalmanın kompleks bir mekanizması vardır. Yaşlanma ile paralel olarak bir sertoli hücre markırı olan inhibin-B kan düzeyinde ve inhibin-B / FSH oranında belirgin düşüş meydana gelmektedir (142). Bununla ilgili olarak yapılan

çalışmalarda Leydig hücrelerinde sayıca azalma ve testiküler perfüzyonda bozulma saptanmıştır. Ayrıca, leydig hücrelerinde testosteron sentezinden sorumlu enzim aktiviteleri de yaşla paralel olarak azalmaktadır (143). Ratlarda leydig hücrelerinde yapılan bir protein olan steroidojenik akut regülatör protein (StAR)'deki azalma ile testosterondaki düşüklük de birlikte görülmektedir (144). Dışarıdan human koryonik gonadotropin (hCG) verildiği zaman, gençlerle karşılaştırıldığında yaşlılarda leydig hücreleri daha az testosteron yaparlar. Leydig hücrelerinin bu fonksiyon bozukluğu ya da sayıca azalması, hCG ile uyarıma karşı testosteron yanıtında yetersizlikle kendini belli eder. Eğer leydig hücre fonksiyonları bozulmuş ve testosteron sentezi düşmüş ise, normalde LH sekresyonunda da bir artma beklenilir. Oysa yaşlı erkeklerde, hipotalamus-hipofiz-testis aksının steroid hormonlarının inhibisyonuna (feedback) olan duyarlılıklarındaki azalma ya da GnRH boluslarının salınımında ve bunun neticesinde LH pulslarının amplitüdündeki azalma sonucu, LH seviyesi sıklıkla düşmüş veya normal bulunmaktadır (145, 146, 147). Gerçekten de, plazma testosteron düzeyi ile LH salınım amplitüdü arasında önemli bir paralellik bulunmaktadır. Ancak, testosteron düzeyinde yaşa bağlı düşüşte gerek testiküler gerekse hipotalamik faktörlerin bir arada buldukları göz önüne alınarak, gonadotropinlerin GnRH uyarımına normal yanıt vermeleri primer hipotalamik bir fonksiyon bozukluğunun sorumlu olabileceği görüşünü desteklemektedir (148).

Bir çalışmada, serbest androjenleri esas alarak yaptıkları araştırmada testosteronda düşmenin 31 yaşından sonra başladığını ve daha sonra da devam ettiğini ortaya konulmuştur (148). 40-60 yaşları arasındaki erkeklerin %7'si, 60-80 arasındakilerin %21'i ve 80 üzerindekiilerin ise %35' i normalin altında testosteron düzeylerine sahip olarak bulunmuştur. Diğer araştırmacılar ise biyoaktif testosteronu ölçerek karşılaştırdıklarında 50-60 yaş arası erkeklerin yaklaşık yarısında normalin altında saptamışlardır (149). Yaşlanmaya bağlı androjenlerdeki düşüş özellikle 45-50 yaşlarında ve total testosterondaki düşmeyle ilişkili olarak ortaya çıkar (160) (şekil 2.3). 50 yaş üzeri erkeklerin yaklaşık 1/3'ünde erken sabah testosteron düzeyleri anlamlı şekilde düşerek 375 ng/dl'nin altına iner (150). Bu durum 20 - 40 yaş arası erkeklerin testosteron konsantrasyon yüzdelerinin 1/5 alt sınır grubuna karşılık gelmektedir. Ancak böyle bir eşik değeri her zaman anlamlı olmamaktadır, çünkü genç yaşlarındayken kısmen yüksek androjen düzeyine sahip olan erkeklerde ileri yaşlarda serum testosteronları >400 ng/dl olsa bile GBH semptomları gelişebilirken, diğerleri < 350 ng/dl de bile belirti vermeyebilmektedirler.

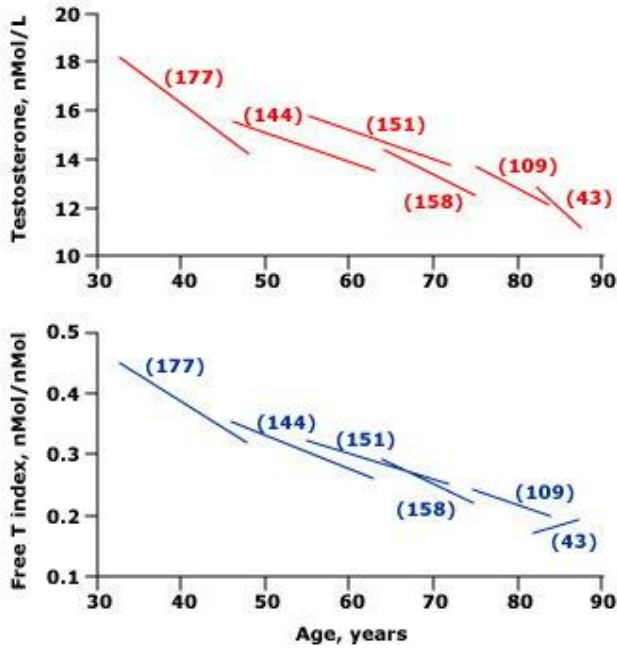
Bir çalışmada testosteron düzeyinin 12 nmol/L'nin altında olması hipoandrojenizm olarak yorumlanmış olmakla birlikte, çoğu testlerde normal değer aralığı 10 ile 35 nmol/L arasında kullanılmaktadır (150, 151).

Testosteronun yaşa bağlı olarak düştüğü ilk olarak, Hollander tarafından spermatik ven kanında testosteron düzeylerinin ölçülmesi sırasında ortaya çıkarılmıştır (152). Bunu takiben yapılan çok sayıdaki çalışmada, testosterondaki bu düşüşün gerçekten yaşlanma olayı ile mi ilgili olduğu yoksa eşlik eden sistemik hastalıklar ya da kullanılan ilaçlara mı bağlı olduğu tartışmalı bir hale gelmiştir. Günümüzde anlaşılmıştır ki, biyoaktif (SHBG'e bağlı olmayan) testosterondaki yaşa bağlı düşüş, total testosterondaki düşüşten çok daha anlamlıdır (28). Plazma testosteron düzeyindeki düşüş, hedef dokulardaki androjen konsantrasyonu ile de paralellik gösterir (141). Plazma total testosteron seviyesinde 25 (ort. 23 ± 7 nmol/l) ve 75 (ort. 16 ± 6 nmol/l) yaşları arasında ortalama %35 düşüş olmaktadır. Bu durumda yaklaşık olarak her yıl için %0.4'lük bir düşüşe karşılık gelmektedir (160) (Şekil 2.4). Diğer bir ifadeyle her dekad için 110 ng/dl düşüş olmaktadır. Serbest testosteronun çok daha fazla düşmesinin nedeni SHBG'deki yaşa bağlı konsantrasyonundaki artış ve neticede testosteron bağlama kapasitesindeki artıştır. SHBG konsantrasyonu her yıl %1.2 oranında artar (154). SHBG'deki bu artışın kesin nedeni ise tam anlamıyla aydınlatılmış değildir. Ancak, plazma büyüme hormonundaki yaşa bağlı düşüş ile serbest östradiol / serbest testosteron oranındaki artışın burada sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir (143). Periferik yağ dokusundaki artış da, aromataz aktivasyonu yoluyla serum östrojenindeki artışı hızlandırmaktadır. Artan östrojen ise karaciğerde SHBG sentezini artırır.

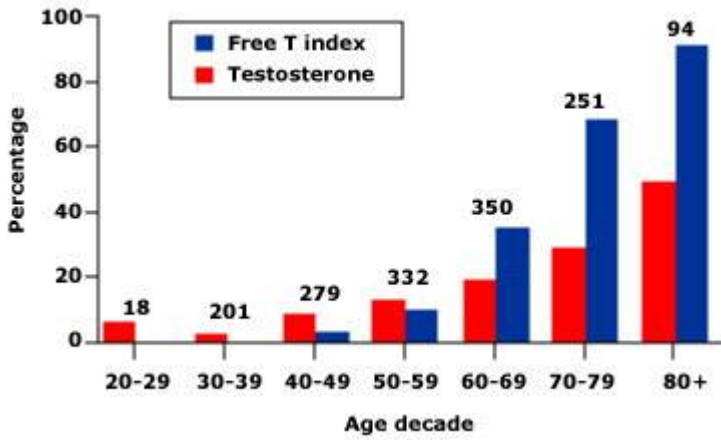
Testosteronun 5α redüksiyona uğramış metaboliti olan DHT plazma düzeyi ise yaşlanma ile pratik olarak bir değişim göstermez (156). Her ne kadar serbest testosteron düzeyi yaşa bağlı olarak düşmekteyse de, bireyler arasında önemli farklılıklar da gözlenmektedir. 75 yaşın üzerindeki erkeklerin yaklaşık %20'sinde testosteron seviyesi genç erkeklerin normal değerler aralığının üst çeyreği içerisinde bulunurken, %25'inde hipogonadal düzeyde belirgin düşme vardır (< 11 nmol/l total ve < 220 pmol/l serbest testosteron) (157).

İleri yaşlarda görülen hipoandrojenizm durumu genellikle orta şiddette olup, Geç Başlangıçlı Hipogonodizm, ifadesi ile tanımlanmaktadır. Ancak unutulmamalıdır ki, yaşlı erkeklerde testosteron düzeyinin hesaplanması için kullanılan değerler, genç erkeklerden elde edilen verilere dayanmaktadır. Bu değerlerin yaşlı erkekler için de geçerli olup olmayacağı tartışma konusudur. Gerçekten de, androjenlere karşı dokuların hassasiyeti gençlerde ve

yaşlılarda farklı olabilir. Yaşlanmanın yanı sıra, plazma testosteron düzeyini etkileyebilecek ve bireyler arasında farklılıklara neden olabilecek başka faktörler de mevcuttur. Örneğin genetik faktörler bunda önemli rol oynayabilir ve serbest testosteron düzeyindeki değişikliklerden %30 oranında sorumlu tutulmaktadır (158). Diğer yandan, testosteron salgılanmasındaki mevsimsel değişiklikler (sonbaharda en yüksek) ve pulsatil karakteri de bilinmelidir (159). Erken sabah saatlerinde plazma testosteron düzeyi, öğleden sonrakine göre belirgin yüksek bulunur. Burada LH'daki pulsatil salınımdaki değişiklikler sorumludur. Yaşlanma ile bu ritim ilerleyici olarak bozulur ve sonuçta tamamen kaybolur. O nedenle, genç ve yaşlı erkeklerde öğleden sonra alınan kan örneklerinde serum testosteron düzeyleri arasındaki fark orta derecede bulunurken, sabah alınan örneklerde bu fark daha belirgin hale gelir (153). Obezite de olasılıkla insülin direncine bağlı hiperinsülinizm yoluyla SHBG düzeyini düşürerek total testosteron azalması yapabilir. Morbid obezitede (BMI > 35) serbest testosteron da düşer. Diyetin de önemi vardır. Vejeteryanlarda SHBG yükselir ve serbest testosteron düşer. Sigara içenlerde içmeyenlere göre testosteron düzeyi %5-15 daha yüksek bulunmuştur (161, 162). Alkolikler ve ilaç alışkanlığı olanlarda ise testosteron değerleri daha düşük kalmaktadır (163). Ağır spor aktiviteleri ve fiziksel stresin de kortikotropin salgılatıcı hormon üzerinden GnRH sekresyonunu baskılayarak, biyolojik-aktif testosteronu düşürdüğü, SHBG'ü artırdığı ortaya konulmuştur. Psikolojik stres, depresyon ve diyabet, romatoid artirit, karaciğer yetersizliği, böbrek yetersizliği ve akciğer hastalıkları gibi kronik hastalıklarda da hipogonadotropik hipogonadizm görülebilmektedir (164,165,166).



Şekil 2.3: Yaşlanmanın TT ve ST seviyelerine etkisi (Baltimore Longitudinal Study of Aging çalışmasından alınmıştır) (160)



Şekil 2.4: Yaşa göre GBH oranları (Baltimore Longitudinal Study of Aging çalışmasından alınmıştır) (160)

2.3.5 Yaşlanan Erkeklerde Geç Başlayan Hipogonadizm (GBH) (Late-Onset Hypogonadism)

Yaşlanan erkekte yaşa bağlı olarak gelişen androjen düşüşünün tam olmaması ve bu düşüşün yavaş gerçekleşmesi nedeniyle andropoz terimine karşılık ADAM (Androgen Decline in Aging Male), PADAM (Partial or Progressive Androgen Deficiency of the Aging Male) ya da büyüme hormonu gibi diğer hormonlardaki azalmanın etkisi de göz önüne

alınarak PEDAM (Partial Endocrine Deficiency) ifadeleri kullanılmasına rağmen genel kabul görmüş isim Geç Başlangıçlı Hipogonadizm'dir (GBH) (180). Yaşlı erkek populasyonun dolayısı ile GBH'i olan erkek sayısının artması nedeniyle konuya kurumsal bir ilgi artışı olmuştur. İlk olarak Uluslararası Yaşlı Erkek Çalışma Derneği 2002 yılında bu tablonun tanı, tedavi ve takibiyle ilgili bir dizi öneri yayınlamışlardır. Daha sonra bu dernek ile beraber Uluslararası Androloji Derneği ve Avrupa Üroloji Derneği 2002 yılındaki önerileri güncelleyerek 2005 yılında yeni bir öneri dizisi çıkarmışlardır. Son olarak bu üç derneğe Avrupa Androloji Akademisi ve Amerikan Androloji Derneği de katkı vererek 2009 yılında GBH kılavuzunu hazırlamışlardır (181).

GBH özellikle 45-50 yaşları arasında total testesteron seviyesinde gözlenen düşme eğilimi ile karakterize bu durum, son zamanlarda güncel bir konu olmuştur. Klinik ve biyolojik olarak yanlış bir adlandırma da olsa yaşlanma ile birlikte gözlenen duygusal ve fiziksel değişimlerde bu hormonal değişikliğin de önemli bir payı olduğu gerçektir. Kadınlarda gözlenen hormonal değişikliklere benzer şekilde yapılan bu adlandırma, GBH'ın da kaçınılmaz bir son olduğu ve tedavisinin de olmadığı gibi yanlış anlaşılmalara yol açmaktadır. GBH'ın prevalansı tam olarak bilinmemektedir (167). Bunda erkeklerdeki androjen seviyesinin kadınlardaki menopoza farklı olarak tam ve ani bir düşme göstermemesinin yanı sıra kişisel farklılıklarında semptomları etkilemesinin rolü vardır. Örneğin, genç yaşlarındayken kısmen yüksek androjen seviyelerine sahip olan erkeklerde yaşlılık döneminde serum testosteron seviyeleri 400 ng/dl üzerindeyken bile GBH semptomları gelişebilirken, bazı hastalarda 350 ng/dl altında bile belirtiler oluşmamaktadır.

Testosteron seviyesindeki düşüklük 4. dekadın son yarısında başlamakla birlikte serbest testosteron seviyesindeki düşme seks hormon bağlayan globülindeki artışa bağlı olarak sekonder azalmaktadır (160, 168). Yaşlanma ile birlikte artan adipoz dokudaki aromataz enzim aktivitesi nedeniyle östrojen seviyesi artış gösterir. Bu nedenle kandaki testosteron/östrojen seviyesi azalma göstererek, karaciğer üzerine daha fazla seks hormon bağlayan globülin sentezlenmesi yönünde etkilidir. Sonuçta, biyolojik etkilerin ortaya çıkmasından sorumlu aktif testosteron azalmış olur. Gonadlardan testosteron salınımı hipofizden salgılanan LH etkisi altında sirkadiyan bir ritim gösterir. Hipotalamo-hipofizer aksda pulsatil bir ritim olduğundan testosteron salınımı özellikle sabahları en yüksek seviyesine çıkmakta, öğleden sonraları düşüş göstermektedir (169, 170). Yaşlanma ile birlikte bu sirkadiyan ritim önce azalır sonrasında tamamen kaybolur. Bu nedenle yaşlılarda öğleden sonra bakılan testosteron değerleri genç bireylerinkine benzer olmasına karşın, sabahları bakılan düzeyler arasında bariz farklar mevcuttur. Yaşlanmayla birlikte serbest testosteron düzeyi düşmekteyse de kişisel farklılıklar da mevcuttur. Genel bir kabul olarak serum testosteron seviyesi 50 yaş sonrası her

yıl yaklaşık olarak %1 oranında azalır. Bunun sonucunda biyokimyasal hipogonadizm 60 yaş altında %7 oranında izlenirken, 60 yaş üstünde ise yaklaşık %20 oranında görülür (160).

Vasküler skleroz, malign hastalıklar ile diyabet, romatoid artrit, kronik karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği ve akciğer hastalıkları gibi kronik hastalıklarda ve psikolojik stres, depresyon gibi durumlarda da hipogonadotropik hipogonadizm görülebilmektedir. Yine bu tür hastalıklarda bu yaş grubunda sıklıkla kullanılan antihipertansifler, hipnotikler, nöroleptikler, kortikosteroidler gibi ilaçlarla testosteron düzeyindeki azalmanın artacağıdır. Yaşlanma ile birlikte görülen hormonal değişiklikler konusunda asıl odak noktası testesteron düzeyleri olmasına rağmen diğer hormon seviyelerinde de belirgin oynamalar söz konusudur. Daha önceden testesteron azalmasına bağlanan birçok kliniğin gözlenmesinde bu hormonların da belirgin rol oynadığı artık bilinmektedir: Dehidroepiandrosteron, büyüme hormonu, melatonin, prolaktin, estradiol, kortikosteroidler ve leptin. Buradan da anlaşılacağı gibi yaşlı erkeklerde gözlenen andropoz semptomları sadece ve sadece testesteron düşüklüğüne bağlı değildir (171). Dolayısı ile hipogonadal durumun düzeltilmesi ile semptomlarda tam bir düzelme beklenmesi de yanlış olur. Her ne kadar günümüzdeki bulgular yaşla birlikte gözlenen androjen düşüklüğünün patolojik bir kliniğe yol açtığı yönünde de olsa tedavi söz konusu olduğunda testesteron tedavisine verilen yanıt; tek başına testesterondan çok tedavinin diğer hormonal sistemlerle olan etkileşimlerine bağlıdır.

Erkeklerde yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan GBH kliniği kadınlarda ortaya çıkan klinikten farklı olarak yavaş ilerlemekte hatta bazı erkeklerde semptom vermemektedir. Buna ek olarak semptomlar kolaylıkla yaşlanmanın sonucu olarak algılabılır. Erkeklerde, kadındaki menopozun tam karşılığı olabilecek durum ‘gerçek andropoz’ prostat kanseri nedeniyle hormonal tedavi verilen hastalar ile herhangi bir sebeple bilateral orşiektomi yapılan hastalarda izlenen durumdur. GBH’dan etkilenen erkeklerde şu klinik bulgular ortaya çıkmaktadır:

1. Uyku bozuklukları, uyku ihtiyacında artma
2. Cinsel istekte ve özellikle gece ereksiyonlarında olmak üzere ereksiyon kalitesinde azalma, sabah ereksiyonlarının sıklığında azalma
3. Vücut kıllarında azalma ve deri değişiklikleri
4. Viseral yağ dokusunda artış
5. Emosyonel değişiklikler; depresif ruh hali, depresyon, sinirlilik, yorgunluk, anksiyete, irritabilite ve entelektüel kapasitede azalma
6. Kendini sağlıklı hissetmeme ve motivasyonsuzluk veya ölümü isteme
7. Osteoporoza neden olacak şekilde kemik mineral yoğunluğunda azalma
8. Vücut kas kitlesinde azalma, kas gücünde düşme
9. Terleme

Klinik olarak tanıyı koymak için bu bulguların hepsinin bir arada olması gerekmemektedir. Gene bu bulgulardan bir veya bir kaçının şiddetli oluşu diğerlerinin şiddetli olmasını gerektirmez. Daha önceden de bahis edildiği gibi kişisel farklılıklar bu semptomların ortaya çıkışını belirlemektedir.

Klinik olarak hipogonadizm tanısını koymak oldukça güçtür. Buna rağmen yaşlılarda hormonal bir araştırma yapılması gerekliliği halen tartışmalıdır. Azalmış cinsel istekle birlikte erektil disfonksiyonu olanlarda genellikle bir hormonal sorun öngörüsü yaygın bir kanıdır. Ancak diğer yandan hipogonadizmi olup cinsel fonksiyonları yerinde olan vakalar olduğu gibi testesteronu normal seviyelere getirilen ancak halen cinsel disfonksiyonu devam eden hastalar da vardır (172). Dolayısı ile ilk planda hastalardan sağlıklı bir öykü alınması gereklidir. Mümkünse semptom skalası ile değerlendirme yapılabilir (173). Bu grup hastada sıkça rastlanan DM, vasküler skleroz ve malign hastalıklar elimine edilmelidir. Fizik muayenede küçük testisler ve testis kıvamını yumuşak olması ve pubik kıllanmada azalma sık rastlanan hipoandrogenizm bulgularıdır.

2.4 Androjen Replasman Tedavisi (ART)

Hipogonadizm medikal olarak tedavi edilebilir. Ürolog için tedavinin amacı cinsel hayatın yeniden yapılandırılması bununla birlikte libido ve kendini iyi hissetme halinin yeniden hastaya kazandırılmasıdır. Androjen tedavisi ile birlikte kemik yoğunluğu düzenlenmekte, büyüme hormonu seviyesi normale dönmekte, kas gücü ve mental fonksiyonlar belirgin derecede toparlanmaktadır (179). Yaşlı hastalarda GBH nedeniyle tedavi planlanıyorsa öncelikli olarak prostat değerlendirilmeli; parmakla rektal inceleme yapılmalı ve PSA görülmelidir. Amaç prostat kanseri yönünden hastanın risk altında olup olmadığının anlaşılmasıdır. Kısa dönem takipli çalışmalarda hormonal tedavide amaç fizyolojik şartlardakine yakın sirkadiyan ritme uygun bir testosteron düzeyi elde etmektir. İdeal bir hormon replasman tedavisinde:

- a) Kanda fizyolojik düzeyde testosteron konsantrasyonu oluşturabilmeli (sabah saat 08.00 -12.00 arasında alınan kanda 400 - 700 ng/dl olacak şekilde);
- b) Günlük testosteronun salınım ritmini oluşturabilmeli
- c) Normal DHT/testosteron ve östradiol/testosteron oranları gerçekleştirilmelidir.

Bunların yanısıra fiyatı, ilk metabolizasyonunun karaciğerde olmaması, uygulandığı yerde lokal iritasyon yapmaması, çevre kirliliğine yol açmaması, yan etkisi görüldüğü zaman derhal kesilebilir olması ve kişisel kullanım gizliliğini sağlamaya uygun olması da diğer koşullarıdır.

2.4.1 Androjen Replasman Tedavisinde Kullanılan Preparatlar

2.4.1.1 Oral Preparatlar

Karaciğerden ilk geçiş etkisi nedeniyle yeterli etkiyi sağlamak için yüksek dozda kullanılmaları gerekir. Yan etkisi en az olan ajan günde yaklaşık 160 mg kullanılan testosteron undecanoate'dir. Serum testosteron düzeyi çok değişkenlik gösterir ve izlemi güçtür. Günlük fizyolojik salınım ritmine uymaz.

2.4.1.2 İntramuskuler Preparatlar

Genellikle uzun etkili ajanlar olup, maliyetleri de düşüktür. Vücutta üretilen testosteron düzeyine yakın sonuç elde etmek amacıyla kas içine iki-dört hafta aralıklarla 200 mg testosteron verilmesiyle sağlanılabilir. Bu nedenle aylık enjeksiyonların yapıldığı hastalarda son enjeksiyondan önce GBH semptomları yeniden ortaya çıkabilmektedir (182). Enjeksiyonu takiben ilk 72 saat süresince kandaki konsantrasyonu fizyolojik sınırların çok üzerinde kalır. Birinci hafta sonunda ise hızla düşerek, fizyolojik sınırların altına iner. Bu da hastanın psikolojik durumunda dalgalanmalara yol açabilir. Ayrıca, serum düzeyleri testosteronun günlük görülen sirkadiyan ritmine uyum sağlamaz. Salınım ritmine de hiç uymaz.

2.4.1.3 Subkutan Preparatlar

Testosteron konsantrasyonu daha uzun süreli fizyolojik limitler içerisinde kalsa bile, bu formlarda da sirkadiyan ritmi oluşmamaktadır. Sabahları bakılan kan düzeyleri normal iken; öğleden sonra ve akşam konsantrasyonları fizyolojik sınırların üstünde devam etmektedir. Bu formdaki ilaçlarla en büyük sıkıntı yan etki görüldüğünde hormonun etkilerini sonlandırmak kısa süre içerisinde mümkün olmamaktadır.

2.4.1.4 Skrotal ve skrotal olmayan transdermal testosteron uygulaması

Son zamanlarda gündeme gelen daha pahalı ancak daha fizyolojik bir tedavi şeklidir. Skrotal veya skrotum dışı deride kullanılan formları vardır. Deri yoluyla emilen elemental testosteron, fizyolojik testosteron salınımına yakın bir diurnal ritim sağlar. Total transdermal testosteron (TTT) gece yatarken deriye yapıştırılır böylece sabahları maksimum testosteron seviyesi sağlanmış olur. Kullanım zorluğu, yüksek DHT seviyelerine neden olması gibi dezavantajlarından dolayı skrotal formlar artık tercih edilmemektedir (183). Transdermal ajanlar normal estradiol ve DHT seviyeleri ile birlikte fizyolojik testosteron konsantrasyonları

sağlamaktadır. Tedaviye başladıktan 2-3 hafta sonra sabah testosteron düzeyleri kontrol edilmelidir. Takip çalışmalarında TTT ile hastaların testosteron seviyelerinde düzelme ile birlikte, libidoda artış, cinsel fonksiyonlarda düzelme, hematokrit, lipid profili, PSA düzeyleri ve prostat hacminin korunduğu gözlenmiştir (184). TTT'ye bağlı en sık gözlenen yan etkiler dermatit ve kimyasal yanıklardır (184). Testosteron buclate ya da testosteron undecanoate içeren uzun etkili enjatabil formlar ve subkutan pelletler de optimal fizyolojik gereksinimleri yerine getirememiştir (185). Bu ajanlarla oldukça uzun bir zaman süresince testosteron konsantrasyonunu fizyolojik bir aralıkta tutmak mümkündür ancak ritmik değişiklikleri ortaya çıkarmak mümkün değildir. Bu arada gündüz testosteron düzeyleri normal aralıktayken gece testosteron düzeyleri fizyolojik sınırın üstünde seyreder. Diğer bir dezavantajları ise tedavinin herhangi nedenden ötürü sonlandırılması gerekliliğinde bunun mümkün olmayışıdır.

2.4.1.5 Bukkal testosteron tabletleri

Emilim oldukça hızlıdır. Bu nedenle ilk birkaç saat boyunca fizyolojik konsantrasyonun üzerine çıkar ve arkasından çok düşer (186). Bu tip uygulamalar yönünde ileriye yönelik başka çalışmalar da yapılmaktadır. Bunların hepsi de yukarıda sayılan ideal şartları sağlamaya yönelik olarak gerek uygulanım gerekse doz ayarlanımı bakımından kabul edilebilir bir ürünü ortaya çıkarmaya yöneliktir.

2.4.2 Androjen Replasman Tedavisinin Klinik Etkileri

Testosteron tedavisinde alınan yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan androjen hedefi organlar: kas kitlesi, yağ kitlesi, kemik kitlesidir, bunlarla birlikte libido, kas gücü, erektil disfonksiyon ve ruh hali gibi fonksiyonlar da androjen seviyesinden etkilenir.

Optimal testosteron replasmanı yorgunluk, depresyon ve uyku bozuklukları üzerinde hızlı bir düzelme sağlamaktadır. Ayrıca, hafıza testleri de kısa sürede düzelmektedir. Bu mental değişikliklerin, nöron dendritlerinin hem boylarının uzaması hem de fonksiyonlarının yeniden düzenlenmesiyle veya santral serotonin nörotransmisyonunda androjenik uyarıma bağlı olarak meydana geldiği eksperimental ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir (187).

Yaşlı erkeklerde androjen replasmanı yapılmasının libido ve cinsel fonksiyonlar üzerine etkileri açık değildir. Değişik çalışmalarda gerek ögonadal gerekse hipogonadal erkeklerde penil rijiditenin ve/veya cinsel performansın düzeldiği bildirilmiştir (188). Ancak ereksiyon bozukluklarının sadece androjen eksikliğinden kaynaklanmadığı göz önüne alınırsa, seçilmemiş hastalarda testosteron kullanılmasından bir fayda beklenmemesi gerektiği de unutulmamalıdır.

Testosteronun yağ dışı vücut kitesini (lean body mass; LBM) artıracak şekilde vücut ve organlara ait yağ miktarını azaltıcı etkisi bulunmaktadır. Plasebo kontrollü çalışmalarda testosteron replasmanının LBM'i arttırdığı gösterilmiştir (189). Testosteronun kas gücünü artırıcı etkisi bulunmaktadır. Hipogonadal erkeklerde testosteron tedavisini takiben kas kontraksiyonundan esas sorumlu protein olan miyozin ağır zincir (MHC) konsantrasyonunda %46 artış gözlenmiş olması, bunun kas protein sentezinde uyarıcı etkisi bulunduğu şeklinde de yorumlanabilir (190). Uzun süreli testosteron tedavileri kemik dansitesini düzelterek normal kemik kitesini yıllarca sürdürebilir. Değişik derlemelerde, osteoporoz bulunan yaşlı erkelerde ART'nin kalsiyum retansiyonu yaptığı ve kemik kaybını azalttığı, spinal kemiklerde de mineral yoğunluğunu arttırdığı bildirilmiştir. Testosteron replasman tedavisi ayrıca kemik rezorpsiyon markırlarında (hidroksiprolin) azalma ile yapım markırlarında (osteokalsin) artma meydana getirmektedir (191).

Testosteronun lipid profili üzerine etkileri ilk zamanlarda 17-alkalize steroid formları kullanılarak yapılmış (metiltestosteron, fluoksimesteron gibi) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolü yükseltip yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolü düşürdüğü, trigliseridleri artırarak insüline direnci ve karbonhidrat intoleransı yarattığı ileri sürülmüştür. Ancak daha sonra anlaşılmıştır ki, yukarıda bahsedilen negatif etkilere aromatzasyona uğramayan steroidler sahiptirler. Gerçektende, testosteronun kendisi ile yapılan çalışmalarda serum trigliseridlerini azalttığı ve hem total hem de LDL kolesterolü düşürdüğü, HDL/LDL kolesterol oranını değiştirmeden total kolesterolde %9, trigliserid konsantrasyonunda ise %20 azalma yaparak lipid profilini düzelttiği, neticede vasküler atherom riskini azalttığı bildirilmiştir (192).

Testosteronun kan pıhtılaşma mekanizması üzerine olumsuz bir etkisi olduğu bildirilmemiştir. Endojen testosteron seviyesinin fibrinolizisin ve doku plazminojen aktivitorlerinin uyarılmasıyla paralellik gösterdiği, neticede fibrinolitik aktiviteyi artırarak ve fibrinojeni düşürerek koroner arter hastalıklarını azalttığı ileri sürülmektedir (193).

2.4.3 Androjen replasman tedavisi ve prostat

Yaşlanan erkekte testosteron kullanılarak yapılan ART'nin en önemli tartışması, prostat üzerine olabilecek istenmeyen etkileri üzerinde yoğunlaşmaktadır. Prostat kanseri saptanmış bir erkekte testosteron tavsiye edilmesi genelde kabul edilen bir görüş değildir ve ART başlamadan önce bunun elimine edilmesi için her türlü gayret sarf edilmelidir (194). Bunun yanı sıra, tedavi sürecinde PSA değerleri sürekli olarak takip edilerek, gizli kalmış bir prostat

kanserinin olası aktivasyonunun erken dönemde saptanması da sağlanmalıdır. Önemli olan soru, testosteron tedavisi yapılan erkeklerde prostat kanseri gelişme riski yapılmayanlardan daha mı fazladır? Çoğu çalışmada, testosteron tedavisi alan erkeklerde ne PSA artışı ne de prostat volümünde klinik olarak anlamlı değişmelerin meydana geldiği gösterilememiştir (195). Prostat kanserinin hem androjen bağımlı hem de androjen bağımsız komponenti vardır. Agresif antiandrojen tedaviye rağmen büyüyebilir ve metastaz yapabilir. Diğer yandan, testosteronda yaşa bağlı düşme ile paralel olarak prostat kanseri gelişme riskinin arttığı da göz önüne alınarak, androjenlerin prostat kanserine yol açmalarının sonradan testosteron verilmesine değil, ancak hayatın erken dönemlerinden beri androjenlere maruz kalınmasıyla mümkün olacağı ileri sürülmüştür (196). Erkeğin yaşamında testosteronun düşmeye başladığı dönem ile aynı zamanda olmak üzere prostat kanseri sıklığı da artmaktadır ve genç erişkinlerde testosteron seviyesinin yükselmesi ile prostat kanseri riskinin artmadığı ortaya konulmuştur (197). Çoğu çalışmada da hipogonadal erkeklerde yapılan testosteron replasman tedavisinin prostat kanseri gelişim riskini arttırmadığı bildirilmektedir (198).

2.4.4 Androjen Replasman Tedavisi Kontrendikasyonları

Androjen replasman tedavisi kontrendike olduğu durumlar: Prostat kanseri, şüpheli parmakla rektal muayene, yüksek Prostat Spesifik Antijen (PSA) düzeyi ($>4\text{ng/dl}$), meme kanseri, prolaktinoma, ciddi alt üriner sistem yakınmaları, yüksek hemotokrit düzeyleri, ciddi kalp yetmezliği, uyku apnesi. Serum lipid düzeyi yüksek olanlarda kesin bir kontrendikasyon yoktur. Ancak bu hastalarda testosteron dozunun düşürülmesi önerilmektedir (199). Benign Prostat Hiperplazisinde (BPH) ART'nin semptomları etkilemediği dolayısıyla kullanılabileceği belirtilmektedir (195). ART'nin prostat kanseri gelişimine yol açtığına dair kesin bir kanıt bulunmamaktadır. Ancak ART prostat kanserli olgularda kanserin ilerlemesine neden olmaktadır (198).

2.4.5 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 alkilenmiş androjenlerin karaciğerde hemorajik kistler, sarılık, benign ya da malign karaciğer tümörlerine yol açabileceği belirtilmektedir (200). Testosteron, ciltte akne oluşumuna yol açabilir. Yüksek doz tedavilerde akne fulminans meydana gelebilir ve tedavinin kesilmesi gerekebilir (201). Testosteron tedavisi sırasında ender olarak jinekomasti gelişebilir. Bu durum androjen ve

östrojen arasındaki dengenin bozulmasına bağlıdır ve tedavinin ilerleyen döneminde genellikle kaybolur. Çok ender olarak priapizm bildirilmiştir. Yine ender olarak uyku apnesi, saldırgan davranış, hayal kırıklığı ve depresyona yol açar (201).

2.4.6 Androjen Replasman Tedavisinde Takip

Testosteron tedavisi alacak hastalarda tedaviden önce hematokrit ve lipid profilleri tayin edilmeli, 3 ay sonra tekrar edilip bundan sonra da yılda iki kez yinelenmelidir. Bunlara ek olarak uzun dönem takiplerinde yan etkilerin en çok görüleceği karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalı, kardiyovasküler hastalıklar yönünden uyanık olunmalıdır. Bugün için veriler ART'nin hastaların yaşam kalitesini arttırdığını göstermektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji polikliniğine alt üriner sistem semptomları ve erektil disfonksiyon şikayetleri sebebiyle başvuran 24-82 yaş aralığında olan ve serum total testosteron seviyesi 350 ng/dl'nin altında olan 62 erkek hasta dahil edildi. Çalışmanın amacı doğrultusunda cinsel, psikososyal ve medikal öykü alındıktan sonra tüm hastaların sistemik ve ürolojik muayeneleri yapıldı. Çalışmaya dahil edilecek hastalardaki AÜSS'nin şiddetini belirlemek için idrar akım testi (üroflowmetri) ve miksiyon durumlarına yönelik 7 ve yaşam kalitesine yönelik 1 soru içeren Uluslararası Prostat Semptom Skorlaması (IPSS) kullanıldı. Hastalardaki erektil disfonksiyon şiddetini saptamak için, 5 soru içeren Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi (IIEF-5) kullanıldı. Ayrıca yaşlanmaya bağlı erkekte gelişen hipogonadizmin derecesini belirlemek için de 17 soruluk Yaşlanan Erkek Semptom Sorgulama Formu (AMS-SF) kullanıldı. Hastalara çalışmayla ilgili olarak dolduracakları formlar hakkında kendilerine bilgi verildi.

Çalışmaya testosteron tedavisi almaya uygun olmayacağı için prostat, meme veya herhangi bir malignensi tanısı bulunan, muayenede şüpheli parmakla rektal muayene bulgusu saptanan, yüksek PSA düzeyi (>4ng/dl) laboratuvar bulgusu olan, çalışma için izin vermeye mental olarak uygun bulunmayan, bilinen herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı olan ve/veya bu nedenle tedavi alan, kronik sistemik hastalığı olanlar ve bundan dolayı medikasyon alanlar, prolaktinoma, kalp yetmezliği, uyku apnesi tanılı hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca daha önce primer veya sekonder hipogonadizm tanısı almış hastalar da çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar basit rastgele örnekleme yöntemiyle iki gruba bölündü. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara Başkent Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış hasta onam formu içeriği doğrultusunda yapılan çalışma hakkında bilgi verildi ve sonrasında onayları alındı. Birinci gruptaki 31 hastaya üç ay süreyle transdermal yolla günlük doz olarak 5 g. 'lık saşe içeriği olan 50 mg. testosteron cilt üzerine sürülmek suretiyle uygulandı. İkinci gruptaki 31 hastaya üç ay süreyle testosteron içermeyen transdermal jel (plasebo formu) uygulandı. Hastalara ilaçsız grupta kalmaları durumunda tedavinin geç başlamasının yaşamsal sorun yaratmayacağı konusunda bilgi verilip onayları alındı. Hikayesinde AÜSS ve ED şikayeleri olan hastalara polikliniğimizce rutin olarak bakılan total testosteron, PSA ve üroflow testleri her hastaya çalışma öncesi yapıldı. Hastaların birinci ve üçüncü aydaki kontrollerinde tedavi öncesi değerlendirmede kullanılan ölçekler tekrar karşılıklı görüşme yoluyla doldurulup serum total testosteron ve PSA değerlerine her kontrol sırasında 1 defa bakılıp, üroflowmetri testi her kontrolde 1 defa tekrarlanarak hastaların maximum ve ortalama

akım hızları (Qmax- Qave) ve miksiyon sonrası rezidü (PVR) değerleri ölçüldü. Serum total testosteron değerleri sabah 07.00- 11.00 saatleri arasında alınan 5 ml kan örneğinde bakıldı [Son çıkan Avrupa Üroloji Derneği kılavuzunda (European Association of Urology - EUA guidelines 2009) kanıt tipi düzey 2a, öneri niteliği derece A olarak önerilmektedir] (181). Çalışmaya alınma kriterlerinde sadece total testosteron düşüklüğü alınmasının, serbest testosteron bakılmamasının sebebi son çıkan Avrupa Üroloji Derneği ve Uluslararası Yaşlanan Erkek Çalışma Derneğinin (International Society for the Study of the Aging Male- ISSAM) ortak yayınladığı 'Erkeklerde Geç Başlayan Hipogonadizmin Değerlendirilmesi, Tedavisi ve Takibi' kılavuzunda önerildiği gibi testosteron yerine koyma tedavisi için gerekli koşulun sadece klinik bulgular ve 350 ng/dl'nin altı total testosteron düzeyi olması gerektiğinin belirtilmiş olmasıdır (181). Avrupa Üroloji Derneği kılavuzunda tekrarlayan testosteron ölçümleri konusunda kanıt tipi düzey 4 ve öneri niteliği derece A düzeyinde öneri olmaması, sadece akut geç başlayan hipogonadizm tanısında şüphe olan hastalarda klinik hikaye ile birlikte değerlendirilip ona göre tekrarlanabileceğinin belirtilmesi ve bu tekrarlama kriterlerin net bir şekilde ortaya konulmamış olması ayrıca testosteron yerine koyma tedavisi için gerekli tek koşulun klinik bulgular ve 350 ng/dl altı total testosteron düzeyi olması belirtildiği için tekrarlayan testosteron ölçümleri tarafımızca çalışma için gerekli görülmemiştir (181).

AÜS değerlendirilmesi

Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) Formu

Orijinal AUA (American Urological Association) semptom skoru sıklık, noktüri, zayıf idrar akımı, idrar başlama güçlüğü, kesik kesik işeme, mesaneyi tam olarak boşaltmamak ve sıkışma hissi gibi 7 temel soruyu içermektedir. Uluslararası Prostat Semptom Skoru bu 7 soruyu ve hayat kalitesi hakkındaki soruları içermektedir. Sorgulanan her kategoriye yönelik altı derecede semptom şiddeti mevcuttur ve semptom şiddetinin derecesine göre her soru 0 ile 5 puan arasında skorlandırılmaktadır. Hayat kalitesini sorgulayan soru 0 ile 6 puan arasında skorlandırılmaktadır. Toplam semptom skoru 0 ile 35 arasında değişmekte 0-7 arası hafif, 8-19 arası orta ve 20-35 arası ileri derecede alt üriner sistem semptomları olarak değerlendirilmektedir. İPSS hem erkeklerin alt üriner sistem semptomlarının değerlendirilmesinde hem de işeme şikayetleri bulunan erkeklerin medikal ya da cerrahi tedavisini araştıran çalışmalarda çok yararlı olmaktadır.

Semptom indexlerinin kullanımının bir takım limitasyonları vardır ve hastanın tedaviye cevabını doktoru ile değerlendirmesi çok daha önemlidir. IPSS'yi anlamak için 6. Seviyede

eğitim almak gereklidir ve bazı nörolojik bozukluğu ve demansı olan hastaların semptom skoru sorularını anlamalarının zor olduğu gösterilmiştir (58). Semptom skorundaki obstrüktif ve irritatif semptomlar özđün değillerdir. Benzer semptom skorları, yaşları 55 ile 79 arasında değişen karşılıklı eşleştirilmiş erkek grupları ve kadın gruplarında da elde edilmiştir (59).

Bu kısıtlamalara rağmen IPSS alt üriner semptomları bulunan erkeklerin ilk değerlendirilmelerinde ve tedavi ye cevaplarının değerlendirilmesinde son derece önemli bir yere sahiptir.

Üroflowmetri

Üroflowmetri, idrar akımının özelliklerinin noninvaziv bir değerlendirilmesidir. Cerrahi müdahale düşünöldüğünde yapılması gerekli; düşünölmediğinde ise isteğe bağlı yapılabilecek bir tetkiktir. Hasta idrarını yaparken akım hızı üroflowmetri cihazı tarafından kaydedilir. Sonuçlar görsel ve sayısal olarak yorumlanır. Kaydedilen değerler; maksimum akım hızı (Q max), ortalama idrar hızı, toplam işenen idrar miktarı, toplam işeme süresidir. Q max, ortalama idrar hızına göre daha spesifiktir (60). Erkeklerde Q max 20-25 ml/sn, kadınlarda 25 -30 ml/sn dir. Bu tetkikin ideal sonuç vermesi için incelemenin yapılacağı ortam, hastanın aliştiğı işeme koşullarından çok farklı olmamalıdır. Ödem oluşturacak üriner enfeksiyon tedavi edilmeli ve işeme öncesi yapılan işlemlerin sonuçları değiştirebileceği göz önüne alınmalıdır (61). Ayrıca yapılan tetkikin anlamlı, doğru yorumlanabilmesi için işenen idrar hacminin 150 ml (125-250) ve üstü olması gerekmektedir. AUA kılavuzunda Q max <10 ml/sn olanlarda obstrüksiyon ihtimalinin fazla olduğundan ve cerrahiden daha fazla yarar görebileceğinden bahsedilmektedir (62). Q max değerı 15 ml/sn olan semptomatik hastalarda ileri ürodinamik incelemeler yapılabilir. Bu cerrahi sonrası memnuniyetsizliği ortaya koymada yardımcı olacaktır.

İşeme Sonrası Kalan İdrar (PVR)

İşeme sonrası artan rezidü idrar hacmi mesane sonrası obstrüksiyon yönünde değerlendirilmektedir ancak rezidü idrar volümü prostatizm semptomları ile direk korelasyon göstermez (62). Yapılan çalışmalarda AÜSS ve artan işeme sonrası artık idrar hacmi olan hastaların ürodinamik olarak sadece yarısında obstrüksiyon tanımlanırken; ağır obstrüktif semptomlar belirlenen hastaların ise 1/4 'ünde işeme sonrası yüksek miktarda rezidü idrar bulgusu gösterilememiştir. Her ne kadar rezidüel idrarın fonksiyonel mesane kapasitesini azaltarak semptomları oluşturduğu ya da arttırdığı mantıklı gibi görünse de AÜSS ile ilişkisi net ortaya konamamıştır (70).

Yaşlanmaya Bağlı Hipogonadizmin Klinik Değerlendirilmesi

Yaşlanan erkekte AÜSS ve erektil fonksiyon, International Prostate Symptom Score (IPSS) ve International Index of Erectile Function (IIEF) formları ile değerlendirilmektedir. Yaşlanan erkekte hipogonadizme bağlı semptomların değerlendirilmesinde ise Aging Males Symptoms (AMS) sorgu formu kullanılmaktadır.

IIEF (Ereksiyon İşlevi Uluslararası Değerlendirme Formu)

International Index of Erectile Function (IIEF) en yaygın kullanılan sorgulama formu olup yedi dile çevrilmiştir. IIEF 15 sorudan oluşmaktadır. Beş ana başlık bulunmaktadır: erektil fonksiyon, orgazmik fonksiyon, seksüel arzu, cinsel ilişki tatmini ve genel tatmin (174). IIEF klinik ilaç çalışmaları için maliyeti oldukça düşük bir yöntemdir. IIEF, erektil disfonksiyonun tanı ve tedavisinin klinik anlamda değerlendirilmesinde güvenilir, çok boyutlu ve kendi kendine uygulanan bir ölçektir. Geniş hacimli, çok merkezli uluslararası klinik çalışmalarda da ölçeğin; kültürel, dil ve psikometrik olarak geçerli ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Form içeriğindeki soruların Cronbach's alfa katsayısı 0.959 olarak hesaplanmıştır ve istatistiksel olarak Cronbach's alfa katsayısının 0.7 üzeri olması formdaki soruların birbiri arasında uyumlu olduğunu göstermektedir (175). IIEF'nin Türkçeye çevrilmesi Türk Androloji Derneği tarafından yapılmıştır ve daha sonra Türkçe versiyonunun orijinaline göre değerlendirilme işlemi başlatılmıştır (175).

Hekimlerin ofiste kolaylıkla kullanabilmelerini sağlamak amacıyla IIEF-15'in 5 sorudan oluşan özet formu geliştirilmiştir (176). IIEF-5'in beş sorudan dördü IIEF-15'in erektil fonksiyon başlığından alınmıştır. Sonuncu bölüm ise cinsel ilişki tatminini yansıtmaktadır. IIEF-15 ve IIEF-5 arasındaki belkide en önemli fark; IIEF-5'te hastaya erektil fonksiyon ve tatmini değerlendirilmesi için son 6 aylık sürecin sorgulanmasıdır. Bu süre, klinik olarak 4 haftaya göre çok daha isabetli bir süre dilimidir. IIEF-5'e göre ED; şiddetine göre 5 kategoriye ayrılmaktadır: şiddetli (5-7), orta (8-11), hafif-orta (12-16), hafif (17-21), ED bulunmaması (22-25) (tablo 3.1).

Tablo 3.1: Ereksiyon işlevi uluslararası değerlendirme formu kullanılarak erektil disfonksiyonun sınıflandırması

	Skor	Kategori
Şiddetli	5-7	1
Orta	8-11	2
Orta- hafif	12-16	3
Hafif	17-21	4
ED yok	22-25	5

AMS-Q (Yaşlanan Erkek Semptom Sorgulama Formu)

AMS-Q'nun Türkçe'ye çevrilmesi Türk Androloji Derneği 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 bileşenleri incelemektedir (177). Bu sorulara verilen yanıtlar puanlanarak (her yanıt kutusunun yanında puan verilmektedir), toplamları alınır, toplam skorda 27 cut-off değeridir ve bu değer altı asemptomatik olarak değerlendirilir (Tablo3.2)

Tablo 3.2: Yaşlanan Erkek Semptom Sorgulama Formu (AMS-SF) kullanılarak hipogonadizmin klinik değerlendirilmesi

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

IIEF (Ereksiyon İşlevi Uluslararası Değerlendirme Formu):

Ad Soyad:

Tarih: / /

	Son 6 ay içerisinde					Sizin puanınız
	Çok düşük	Düşük	Orta	Yüksek	Çok yüksek	
1- Sertleşme sağlama ve sürdürme konusund kendinize olan güveniniz hangi düzeydeydi?	1	2	3	4	5	
2- Cinsel uyarı sonucunda oluşan sertleşmeniz hangi sıklıkta cinsel birleşmeyi sağlayacak düzeydeydi?	Hemen hemen hiç	Nadiren	Bazen	Çoğunlukla	Her zaman	
	1	2	3	4	5	
3- Cinsel birleşmede penetrasyon sırasında hangi sıklıkta sertleşmenizi sürdürebildiniz?	Hemen hemen hiç	Nadiren	Bazen	Çoğunlukla	Her zaman	
	1	2	3	4	5	
4- Cinsel birleşme sırasında sertleşmenizi, sürdürmekte ne kadar zorlandınız?	Aşırı zorlandım	Çok zorlandım	Zorlandım	Biraz zorlandım	Hiç zorlanmadım	
	1	2	3	4	5	
5- Cinsel birleşme girişimleriniz sizce ne sıklıkta tatmin ediciydi?	Hemen hemen hiç	Nadiren	Bazen	Çoğunlukla	Her zaman	
	1	2	3	4	5	

AMS SORGULAMA FORMU

Aşağıdakilerden hangisi sizin şu anki şikayetlerinizi en iyi tarif etmektedir? Her yakınma için uygun olan kutucuğu işaretleyiniz. Eğer belirtilen şikayet sizde bulunmuyor ise "yok" seçeneğini işaretleyiniz.

Şikayetler:

Skor=	çok yok	hafif	orta	şiddetli	şiddetli
	1	2	3	4	5
1. Genel iyilik hissinde azalma (genel sağlık durumu, kendine dair hisler)	≤	≤	≤	≤	≤
2. Eklem ve kas ağrısı (Bel ağrısı, eklem ağrısı, kol ve bacaklarda ağrı ve yaygın sırt ağrısı)	≤	≤	≤	≤	≤
3. Aşırı terleme (beklenmedik/ani terleme atakları, zorlanmadan bağımsız olarak sıcak basması)	≤	≤	≤	≤	≤
4. Uyku problemleri (uykuya dalmada zorluk, derin uyumada zorluk, erken uyanma ve yorgunluk hissi, yetersiz uyku, uykusuzluk)	≤	≤	≤	≤	≤
5. Uyku ihtiyacında artma, sık sık yorgun hissetme	≤	≤	≤	≤	≤
6. Alınganlık (Saldırganlık hali, küçük şeylerden kolay etkilenme, karamsarlık)	≤	≤	≤	≤	≤
7. Sinirlilik (Gerginlik, huzursuzluk, yerinde duramama)	≤	≤	≤	≤	≤
8. Endişe (Panik hissi)	≤	≤	≤	≤	≤
9. Bedensel bitkinlik/Canlılığın kaybolması (Genel performans düşüşü, aktivite azalması, boş zamanlarında yaptığı aktivitelere ilginin azalması, daha az iş bitirme ve daha az şey elde etme hissi, faaliyet üstlenmek için kendini zorlamak zorunda kalma)	≤	≤	≤	≤	≤
10. Kas gücünde azalma (Güçsüz hissetme)	≤	≤	≤	≤	≤
11. Depresif ruh hali (Çökkünlük, üzgün olma, her an gözleri dolacak gibi olma, motivasyon eksikliği, değişken ruh hali, her şeyin boş olduğunu hissetme)	≤	≤	≤	≤	≤
12. En iyi zamanlarının geride kaldığı hissi	≤	≤	≤	≤	≤
13. Kendini tükenmiş ve dibe vurmuş hissetmek	≤	≤	≤	≤	≤
14. Sakal büyümesinde azalma	≤	≤	≤	≤	≤
15. Seks yapma gücü ve sıklığında azalma	≤	≤	≤	≤	≤
16. Sabah sertliği sayısında azalma	≤	≤	≤	≤	≤
17. Cinsel istekte/şehvette azalma (seksten alınan zevkte azalma, cinsel birleşme için isteğin azalması)	≤	≤	≤	≤	≤

Başka ciddi bir şikayetiniz var mı?

Evet≤

Hayır≤

Eğer varsa belirtiniz

İŞBİRLİĞİNİZ İÇİN ÇOK TEŞEKKÜR EDERİZ.

Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) Sorgu formu:

Hasta Adı:

Doğum Tarihi:

Protokol No:

Değerlendirme tarihi İlk değerlendirme ().....tedavisi altında izlem,
.....tedavisinden sonra izlem,.....cerrahi sonrası izlem

TÜRK PROSTAT SAĞLIĞI KONSEYİ SEMTOM SKORU*						
Son bir ay içinde	Hiçbir zaman	Beş defada bir (seyrek)	Yarıdan az (ara sıra)	Yarı yarıya	Yarıdan fazla (sıklıkla)	Hemen hemen her zaman (genellikle)
1-İşedikten sonra idrar torbanızın boşalmadığını hissediyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
2-İşedikten sonra 2 saat içinde yeniden işeme ihtiyacı duyuyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
3-Kesik kesik işiyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
4-İdrarınız geldiğinde tutamadığınız olurmu?	0	1	2	3	4	5
5-İdrar akışında zayıflama oldu mu?	0	1	2	3	4	5
6-İdrar başlarken ıknarak zorlanma oluyor mu?	0	1	2	3	4	5
	Hiç	1 kere	2 kere	3 kere	4 kere	5 veya fazla kez
7-Gece kaç defa idrara kalkıyorsunuz?	0	1	2	3	4	5

Toplam Skor (S):

URINER SEMTOMLARA GÖRE YAŞAM KALİTESİ							
1-Hayatınızın bundan sonraki bölümünde idrar durumunuz aynen devam ederse kendinizi nasıl hissedersiniz?	Mutlu olurum	Memnun olurum	İyi	Kararsız (bazen iyi, bazen kötü)	Çoğunlukla kötü	Mutsuz olurum	Berbat
	0	1	2	3	4	5	6

Yaşam Kalitesini Değerlendirme İndeksi (LQ):

Semptom skorunun değerlendirilmesi:

- 0 -7 : Hafif derece semptomatik
- 8-18 : Orta derece semptomatik
- 19-35 : Ciddi derece semptomatik

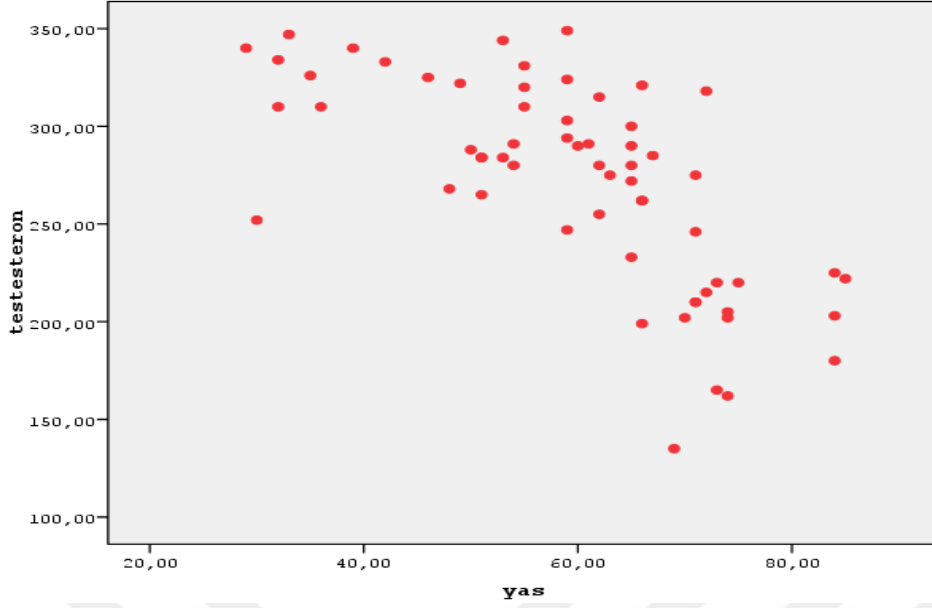
4. BULGULAR

Bu çalışmaya Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Üroloji polikliniğine başvuran, çalışmaya alınma koşullarını karşılayan 62 erkek hasta alınıp hastalar basit rastgele örnekleme yöntemiyle tedavi verilen grup ve plasebo grubu olmak üzere iki gruba bölündü. Bu kişiler 24-82 yaş arasında olup yaş ortalaması $59,6\pm 14$ idi. Tüm hastaların ortalama testesteron düzeyleri $271,4\pm 52,1$ ng/dl saptandı. Tedavi verilen gruptaki kişilerin yaş ortalaması $57,6\pm 15$ iken plasebo grubundaki kişilerin yaş ortalaması $61,7\pm 11$ idi (Tablo 4.1). Bu kişilerin ortalama total testosteron düzeyleri $271,4\pm 52$, bu değer tedavi verilen grupta $275,5\pm 59$ iken plasebo grubunda $267,3\pm 43$ idi. Yaş ile testosteron değerleri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,000$)(Şekil 4.1).

Tüm hastalara AMS-SF, IIEF-5, IPSS uygulandı. Ardından maximum ve ortalama akım hızları (Qmax-Qave) ve miksiyon sonrası rezidü (PVR) değerleri ölçüldü (Tablo 4.1).

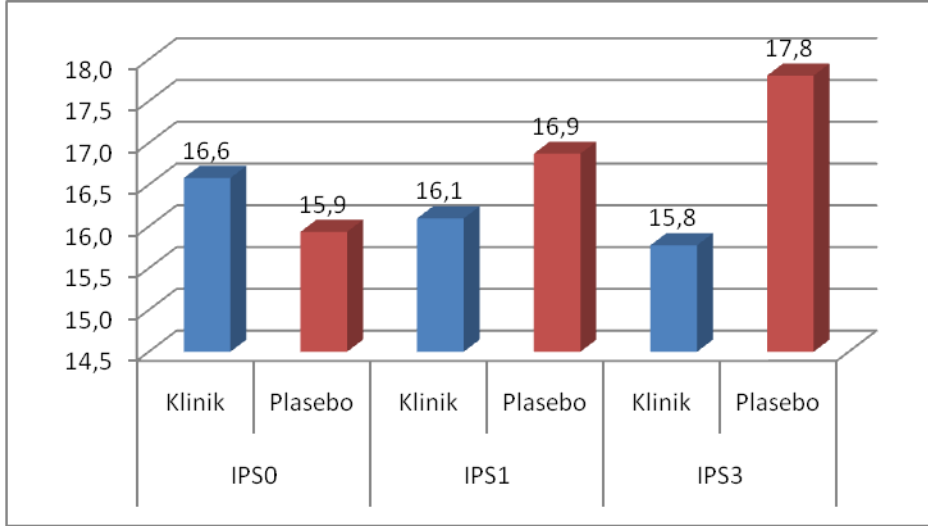
Tablo 4.1: Yaş ve diğer parametrelerin tedavi öncesi ortalama değerleri

	Tedavi verilen grup (n=31)	Plasebo grubu (n=31)
Yaş (yıl)	$57,6\pm 15,8$	$61,7\pm 11,7$
Testesteron (ng/dl)	$275,5\pm 59,9$	$267,3\pm 43,5$
AMS-SF	$52,1\pm 14,5$	$60\pm 11,8$
IIEF-5	15 ± 5	$12,7\pm 4,6$
IPSS	$16,5\pm 8,5$	$15,9\pm 7,08$
Qmax	$16,4\pm 8,8$	$16,2\pm 8,2$
Qave	$7,7\pm 4,1$	$7,9\pm 3,9$
PVR	$87,5\pm 88,5$	$96,4\pm 90,7$



Şekil 4.1: Tedavi öncesi hastaların yaş ile T değerlerinin dağılımı

AÜSS'nin şiddetini belirlemek için karşılıklı görüşme yoluyla doldurulan IPSS formu kullanıldı. Bu formun tedavi verilen gruptaki çalışma öncesi ortalama değeri $16,5 \pm 8$ iken tedavi sonrası ortalama değeri $15,7 \pm 7$ saptandı. Plasebo grubunda tedavi öncesi ortalama değeri $15,9 \pm 7$ iken tedavi sonrası ortalama değeri $17,8 \pm 8$ olarak saptandı. Tedavi verilen grupta tedavi sonrasında IPSS skorunda azalma saptanmasına rağmen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,206$) (Tablo 4.2) (Şekil 4.2). Yaş ile tedavi öncesi IPSS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,251$). Testosteron düzeyleriyle tedavi öncesi IPSS değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,961$).



Şekil 4.2: T tedavisi alan (klinik) ve plasebo grubunda IPSS skorlarının aylara göre karşılaştırılması.

Tablo 4.2: Grupların tedaviden önce, tedavinin 1. ve 3. Ayında elde edilen verileri, ortalamaları ve p değerleri.

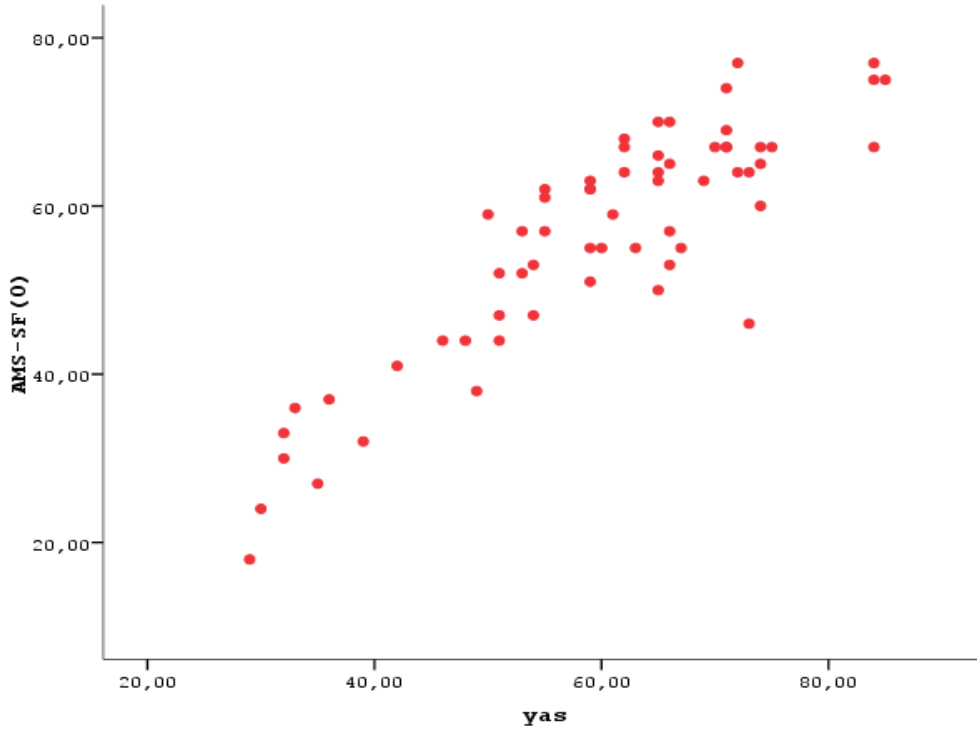
		N	Ortalama	P değeri
IPSS(0)	Tedavi verilen grup	31	16,5±8,5	0,206
	Plasebo grubu	31	15,9±7,08	
IPSS(1)	Tedavi verilen grup	31	16,0±7,4	
	Plasebo grubu	31	16,8±7,72	
IPSS(3)	Tedavi verilen grup	31	15,7±7,6	
	Plasebo grubu	31	17,8±8,3	
Qmax(0)	Tedavi verilen	31	16,4±8,84	

grup				
	Plasebo grubu	31	16,2±8,2	0,019
Qmax(1)	Tedavi verilen grup	31	17,7±9,25	
	Plasebo grubu	31	15,4±7,54	
Qmax(3)	Tedavi verilen grup	31	18,4±9,29	
	Plasebo grubu	31	13,7±8,27	
Qave(0)	Tedavi verilen grup	31	7,7±4,1	
	Plasebo grubu	31	7,9±3,9	0,079
Qave(1)	Tedavi verilen grup	31	8,3±5,2	
	Plasebo grubu	31	7,7±4,2	
Qave(3)	Tedavi verilen grup	31	8,9±5,04	
	Plasebo grubu	31	7,2±3,35	
AMS-SF(0)	Tedavi verilen grup	31	52,1±14,5	
	Plasebo grubu	31	60±11,8	0,000
AMS-SF(1)	Tedavi verilen grup	31	42,1±12,7	

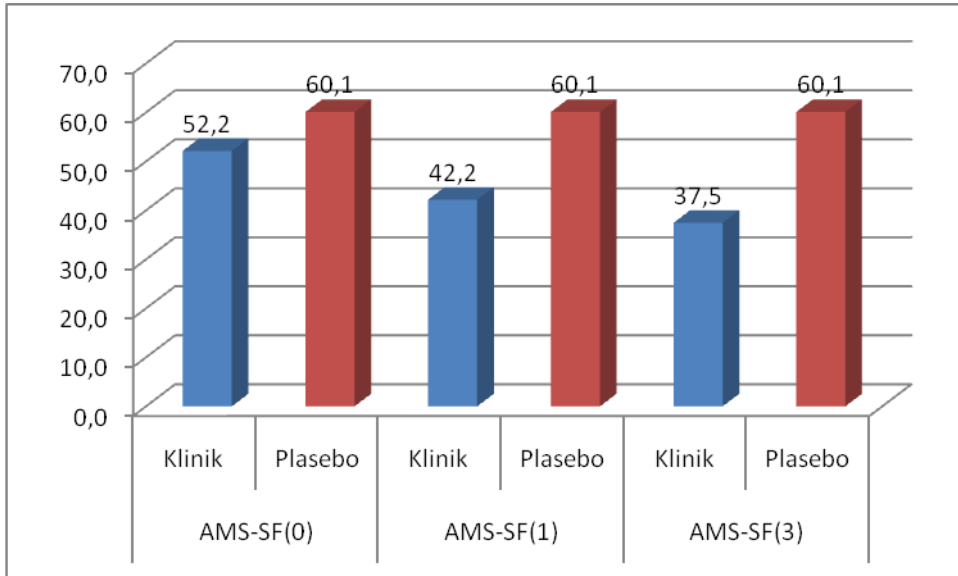
	Plasebo grubu	31	60±11,9	
AMS-SF(3)	Tedavi verilen grup	31	37,4±11,2	
	Plasebo grubu	31	60±11,7	
IIEF -5 (0)	Tedavi verilen grup	31	15±5	
	Plasebo grubu	31	12,7±4,64	0,000
IIEF -5 (1)	Tedavi verilen grup	31	18,5±4,4	
	Plasebo grubu	31	12±4,57	
IIEF -5 (3)	Tedavi verilen grup	31	19,6±4,18	
	Plasebo grubu	31	12±4,71	

Yaşlanmaya bağlı erkekte gelişen hipogonadizmin derecesini belirlemek için skorları 17-85 arasında olan AMS formu kullanıldı. Yaş ile tedavi öncesi AMS değerleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,000$) (şekil 4.3). Bu formun tedavi verilen gruptaki çalışma öncesi ortalama değeri $52,1±14$ iken tedavi sonrası ortalama değeri $37,4±11$ olarak saptandı. Plasebo grubunda tedavi öncesi ortalama değeri $60±11$ iken tedavi sonrası ortalama değer $60,09±11$ olarak saptandı (tablo 4.2). AMS düzeylerinde plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, tedavi verilen grupta istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ($p=0,001$) (şekil 4.4). Tedavi öncesi AMS değerleri ile IPSS skorları arasında anlamlı bir

ilişki saptanmadı ($p=0,755$). Testosteron düzeyleriyle tedavi öncesi AMS skorları arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı ($p = 0,000$).

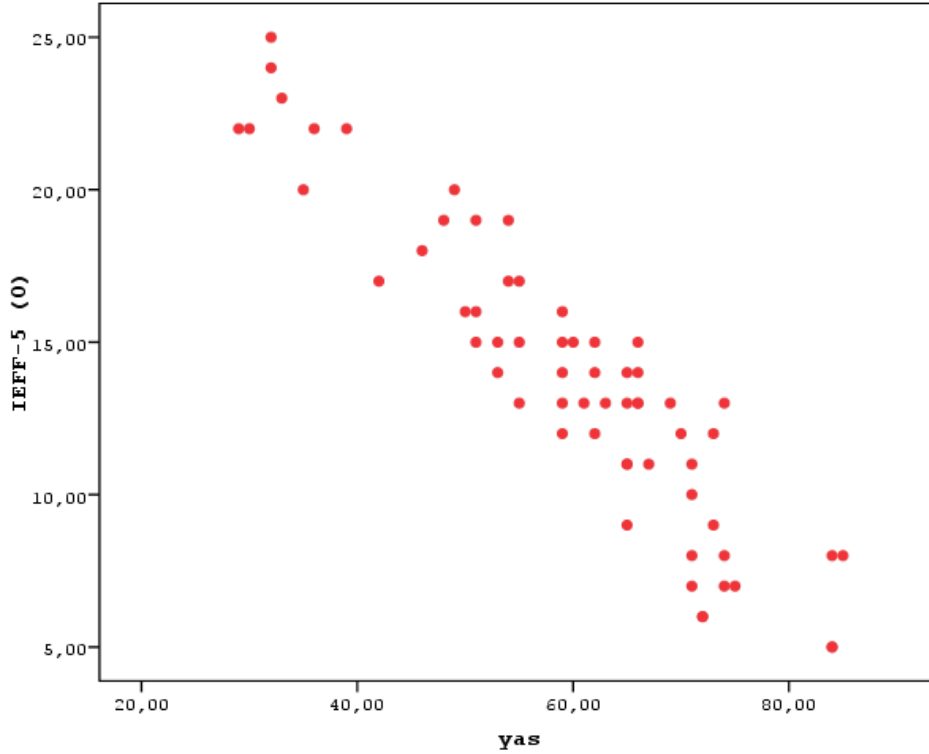


Şekil 4.3: Tedavi öncesi hastaların yaş ile AMS-SF puanlarının dağılımı

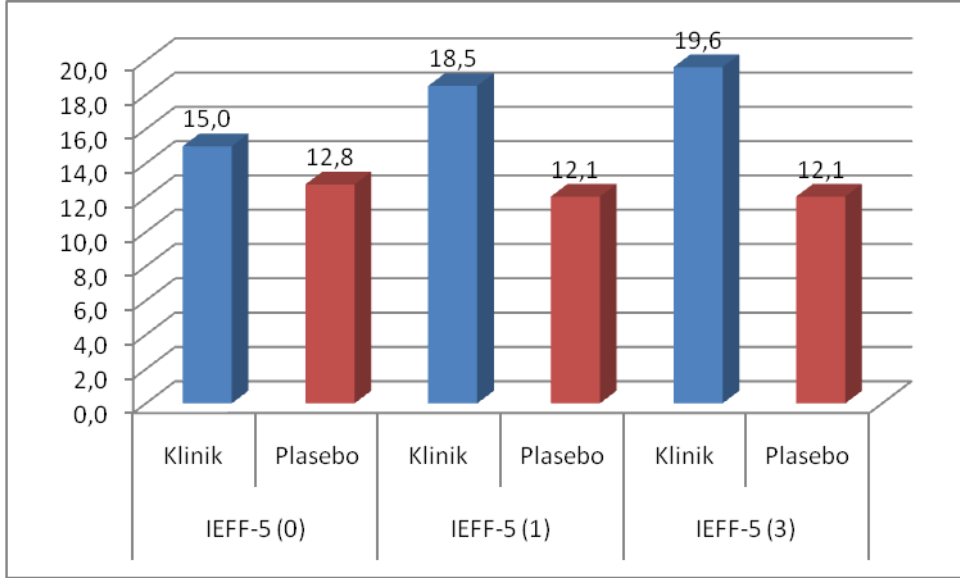


Şekil 4.4: T tedavisi alan (klinik) ve plasebo grubunda AMS-SF skorlarının aylara göre karşılaştırılması.

Hastalardaki erektil disfonksiyon şiddetini saptamak için, skorları 5-25 arasında olan IIEF formu kullanıldı. Yaş ile tedavi öncesi IIEF değerleri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,000$) (Şekil 4.5). Testosteron düzeyleri ile tedavi öncesi IIEF düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı ($p=0,000$). Bu formun tedavi verilen gruptaki çalışma öncesi ortalama değeri $15,0\pm 5$ iken tedavi sonrası ortalama değeri $19,6\pm 4$ olarak saptandı. Plasebo grubunda tedavi öncesi ortalama değeri $12,7\pm 4$ iken tedavi sonrası ortalama değeri $12,06\pm 4$ olarak saptandı. Tedavi verilen grupta plasebo grubuna göre IIEF skorunda anlamlı bir artış saptandı ($p=0,000$) (Tablo 4.2) (Şekil 4.6). Tedavi öncesi IIEF ile AMS skorları arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,000$). Tedavi öncesi IIEF ile IPSS skorları arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,270$).

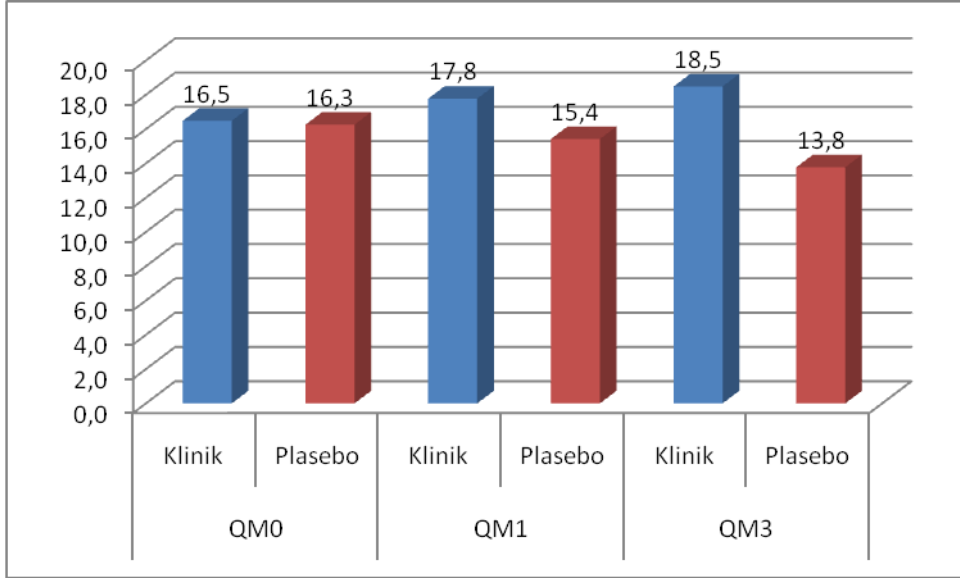


Şekil 4.5: Tedavi öncesi hastaların yaş ile IIEF -5 puanlarının dağılımı.



Şekil 4.6: T tedavisi alan (klinik) ve plasebo grubunda IIEF -5 skorlarının aylara göre karşılaştırılması.

Hastaların miksiyon durumlarının objektif olarak değerlendirilmesi üroflowmetrik ölçüm ile yapıldı. Üroflowmetrik değerlendirme maksimal akış hızı (Qmax), ortalama akış hızı (Qave) ve postmiksiyonel rezidü (PVR) parametrelerinin ölçülmesi ile gerçekleştirildi. Yaş ile tedavi öncesi Qmax parametresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,145$). Qmax parametresinin tedavi verilen gruptaki çalışma öncesi ortalama değeri $16,4\pm 8,84$ iken tedavi sonrası ortalama değeri $18,4\pm 9,29$ olarak saptandı. Plasebo grubunda tedavi öncesi ortalama değeri $16,2\pm 8,2$ iken tedavi sonrası ortalama değeri $13,7\pm 8,27$ olarak saptandı. Qmax parametresinde plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, tedavi verilen grupta istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ($p=0,019$) (Tablo 4.2) (Şekil 4.7). Testosteron düzeyi ile tedavi öncesi Qmax parametresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,237$). Tedavi öncesi Qmax parametresi ile IPSS skoru arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,000$). Tedavi öncesi Qmax parametresi ile AMS skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,517$). Tedavi öncesi Qmax parametresi ile IIEF skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,261$).



Şekil 4.7: T tedavisi alan (klinik) ve plasebo grubunda Qmax skorlarının aylara göre karşılaştırılması.

Qave parametresinin tedavi verilen gruptaki çalışma öncesi ortalama değeri $7,7 \pm 4,1$ iken tedavi sonrası ortalama değeri $8,9 \pm 5,04$ olarak saptandı. Plasebo grubunda tedavi öncesi ortalama değeri $7,9 \pm 3,9$ iken tedavi sonrası ortalama değeri $7,2 \pm 3,35$ olarak saptandı. Qave parametresinde plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, tedavi verilen grupta bir artma saptanmasına rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,079$) (Tablo 4.2). Yaş ile tedavi öncesi Qave parametresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,099$). Testosteron düzeyi ile tedavi öncesi Qave parametresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,140$). Tedavi öncesi Qave parametresi ile IPSS skoru arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,000$). Tedavi öncesi Qave parametresi ile AMS skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,478$). Tedavi öncesi Qave parametresi ile IIEF skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,347$).

PVR parametresinde plasebo grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmadı ($p=0,585$). Yaş ile tedavi öncesi PVR parametresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,441$). Testosteron düzeyi ile tedavi öncesi PVR parametresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,522$). Tedavi öncesi PVR parametresi ile IPSS skoru arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,000$). Tedavi öncesi PVR parametresi ile AMS skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,840$). Tedavi öncesi PVR parametresi ile IIEF skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,925$).

5. TARTIŞMA

Yaşlanan erkekte androjen eksikliği tüm dünyada bir süredir üzerinde çokça durulan bir konu olmuştur. Demografik veriler dünyamız gibi insan nüfusunun da giderek yaşlandığını göstermektedir. Geç başlayan hipogonadizm, ilerleyen yaşla birlikte serum T seviyesinin düşmesine bağlı olarak gelişen tipik klinik bulguları ile klinik ve biyokimyasal bir sendromdur. Yaşam kalitesini bozduğu gibi, birçok organ sisteminin işlevini olumsuz yönde etkilemektedir.

Günümüze kadar bu klinik ve biyokimyasal sendrom için viropoz, andropoz, erkek klimakteriyumu (menapozu), ADAM, PADAM ya da büyüme hormonu gibi diğer hormonlardaki azalmanın etkisi de göz önüne alınarak PEDAM ifadeleri kullanılmasına rağmen genel kabul görmüş isim Geç Başlangıçlı Hipogonadizm'dir (180). Yaşlı erkek popülasyonunun dolayısı ile GBH'i olan erkek sayısının artması nedeniyle konuya kurumsal bir ilgi artışı olmuştur. İlk olarak Uluslararası Yaşlı Erkek Çalışma Derneği 2002 yılında bu tablonun tanı, tedavi ve takibiyle ilgili bir dizi öneri yayınlamışlardır. Daha sonra bu dernek ile beraber Uluslararası Androloji Derneği ve Avrupa Üroloji Derneği 2002 yılındaki önerileri güncelleyerek 2005 yılında yeni bir öneri dizisi çıkarmışlardır. Son olarak bu üç derneğe Avrupa Androloji Akademisi ve Amerikan Androloji Derneği de katkı vererek 2009 yılında GBH kılavuzunu hazırlamışlardır (181).

Yaş ile birlikte erkeklerde serum T seviyesinin azaldığı ve 60 yaşın üzerinde olup genç erkekler için belirlenen alt limitlerin altında T seviyesine sahip oldukça fazla oranda erkek bulunduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (9). Testosteronun yaşa bağlı olarak düştüğü ilk olarak, Hollander tarafından spermatik ven kanında testosteron düzeylerinin ölçülmesi sırasında ortaya çıkarılmıştır (152). Bunu takiben yapılan çok sayıdaki çalışmada, testosterondaki bu düşüşün gerçekten yaşlanma olayı ile mi ilgili olduğu yoksa eşlik eden sistemik hastalıklar ya da kullanılan ilaçlara mı bağlı olduğu tartışmalı bir hale gelmiştir. Yaşla birlikte androjen seviyesinin düşmesinin sebebi ile ilgili 3 değişik görüş vardır. Birincisi; primer testiküler değişiklikler sonucu azalmış testosteron salgılama kapasitesi, ikincisi; feedback mekanizmasındaki bozukluklar ile birlikte leydig hücrelerinin nöroendokrin kontrolündeki değişiklikler, üçüncüsü; SHBG'in bağlama kapasitesindeki artıştır (142). Yaşlanma ile paralel olarak bir sertoli hücre markırı olan inhibin-B kan düzeyinde ve inhibin-B / FSH oranında belirgin düşüş meydana gelmektedir (142). Bununla ilgili olarak Vermeulen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada leydig hücrelerinde sayıca azalma ve testiküler

perfüzyonda bozulma saptanmıştır. Ayrıca, leydig hücrelerinde testosteron sentezinden sorumlu enzim aktiviteleri de yaşla paralel olarak azalmaktadır (143). Ratlarda leydig hücrelerinde yapılan bir protein olan steroidojenik akut regülatör protein (StAR)'deki azalma ile testosterondaki düşüklük de birlikte görülmektedir (144). Dışarıdan human koryonik gonadotropin verildiği zaman, gençlerle karşılaştırıldığında yaşlılarda leydig hücreleri daha az testosteron yaparlar. Leydig hücrelerinin bu fonksiyon bozukluğu ya da sayıca azalması, hCG ile uyarıma karşı testosteron yanıtında yetersizlikle kendini belli eder. Eğer leydig hücre fonksiyonları bozulmuş ve testosteron sentezi düşmüş ise, normalde LH sekresyonunda da bir artma beklenilir. Oysa yaşlı erkeklerde, hipotalamus-hipofiz-testis aksının steroid hormonlarının inhibisyonuna (feedback) olan duyarlılıklarındaki azalma ya da GnRH boluslarının salınımında ve bunun neticesinde LH pulslarının amplitüdündeki azalma sonucu, LH seviyesi sıklıkla düşmüş veya normal bulunmaktadır (145, 146, 147). Gerçekten de, plazma testosteron düzeyi ile LH salınım amplitüdü arasında önemli bir paralellik bulunmaktadır. Ancak, testosteron düzeyinde yaşa bağlı düşüşte gerek testiküler gerekse hipotalamik faktörlerin bir arada buldukları göz önüne alınarak, gonadotropinlerin GnRH uyarımına normal yanıt vermeleri primer hipotalamik bir fonksiyon bozukluğunun sorumlu olabileceği görüşünü desteklemektedir (148). Kaufman ve arkadaşları bir çalışmalarında testosteronda düşmenin 31 yaşından sonra başladığını ve daha sonra da devam ettiğini ortaya koymuş ve 40-60 yaşları arasındaki erkeklerin %7'si, 60-80 arasındakilerin %21'i ve 80 üzerindekiilerin ise %35' ini normalin altında testosteron düzeylerine sahip olarak bulunmuşlardır (148). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak yaş ile testosteron değerleri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,000$).

T seviyelerinin alt limitlerinin ne olduğu ve hangi seviye altında tedavi başlanması gerektiği halen tartışma konusudur. Yaşlanmaya bağlı androjenlerdeki düşüş özellikle 45-50 yaşlarında ve total testosterondaki düşmeyle ilişkili olarak ortaya çıkar. 50 yaş üzeri erkeklerin yaklaşık 1/3'ünde erken sabah testosteron düzeyleri anlamlı şekilde düşerek 375 ng/dl'nin altına iner (150). Buda 20 - 40 yaş arası erkeklerin testosteron konsantrasyon yüzdelerinin 1/5 alt sınır grubuna karşılık gelmektedir. Ancak böyle bir eşik değeri her zaman anlamlı olmamaktadır, çünkü genç yaşlarındayken kısmen yüksek androjen düzeyine sahip olan erkeklerde ileri yaşlarda serum testosteronları >400 ng/dl olsa bile GBH semptomları gelişebilirken, diğerleri < 350 ng/dl de bile belirti vermeyebilmektedirler. Bain ve arkadaşları bir çalışmalarında testosteron düzeyinin 12 nmol/L'nin (350 ng/dl) altında olması hipoandrojenizm olarak yorumlanmış olmalarına rağmen, çoğu testlerde normal değer aralığı

10 ile 35 nmol/L arasında kullanılmaktadır (150, 151). Bizde çalışmamızda T tedavisine başlangıç eşik değeri, son çıkan Avrupa Üroloji Derneği ve Uluslararası Yaşlanan Erkek Çalışma Derneğinin (International Society for the Study of the Aging Male-ISSAM) ortak yayınladığı ‘Erkeklerde Geç Başlayan Hipogonadizmin Değerlendirilmesi, Tedavisi ve Takibi’ kılavuzunda önerildiği gibi 350 ng/dl olarak aldık.

GBH'nin tanısı mutlaka klinik ve biyokimyasal olarak konulmalıdır. Klinik tanı için geliştirilen birden fazla sorgulama formu vardır. Bunlardan St. Luis Üniversitesi ve Heineman sorgulama formları en sık kullanılanlardır. Türk Androloji Derneği, Heineman sorgulama formunun Türkiye için validasyonunu ‘AMS sorgulama formu’ olarak yapmıştır. Çalışmamızda AMS sorgulama formu kullanılmıştır. Avrupa’da 70 yaşından büyük erkekler üzerinde yapılan bir çalışmada AMS skorları ile T seviyeleri arasında anlamlı ilişki olmadığı rapor edildi (63). Çalışmamızda bu çalışmanın aksi yönde T ile AMS değerleri arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptandı ($p=0,000$). Önem ve arkadaşlarının ülkemizde toplam 7547 hastayla görüşme ile 6 coğrafik bölgede, 19 ayrı şehirde yürüttüğü bir çalışmada 40 yaş üstü erkek popülasyonu GBH açısından AMS anketi ile değerlendirildi. Toplamda katılımcıların %54.9'u farklı ağırlık derecesinde GBH semptomuna sahip bulundu. Yaş kırılımına bakıldığında semptom skorlarının yaşla birlikte arttığı görüldü. AMS skoruna göre katılımcıların %30'u hafif %20'si orta ve %5'i ağır derecede semptom skorlarına sahipti. AMS skorları diğer Avrupa ülkeleri ile karşılaştırıldığında oranların ve semptom oranlarının benzer olduğu görülmektedir. Fiziksel yorgunluk, canlılığın kaybolması, eklem ve kas ağrıları, uyku sorunları, sinirlilik, cinsel ilişkiye girebilme kabiliyeti ve sıklığının azalması en sık görülen semptomlardır. Sonuçta %54,9 oranında farklı ağırlık derecesinde Türkiye'de GBH semptomlarının saptandığı ve yaş ilerledikçe semptom sıklığı arttığı rapor edildi (64). Yoshiji ve arkadaşları ise bir çalışmalarında AMS-SF skorları ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir (65). Bizim çalışmamızda AMS düzeylerinde plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, tedavi verilen grupta istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ($p=0,001$). Yaş ile tedavi öncesi AMS değerleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,000$). Bu ilişkinin gösterilmesi sonucunda bizim çalışmamızda da testosteronun ilerleyen yaş grubu erkeklerde somatik, psikolojik ve cinsel şikayetler hakkında sorular içeren AMS-SF'nin klinik tanı için önemli bir gösterge olduğu gösterilmiştir.

İnsanlarda seksüel işlevin devamının sağlanmasında testosteronun rolü karmaşıktır. Pubertede androjen seviyesinin artışı ile gece boşalması, mastürbasyon, flört ve aşık olma arasında korelasyon bulunmuştur (134). ED si olan erkeklerin olmayanlara göre daha düşük T seviyesine sahip olduğu gösterilmiştir. Toplam 7000 ED'li erkeği içeren 9 geniş serili

çalışmanın metaanalizinde hastaların %12'sinin serum T seviyesinin alt sınır olan 3 ng/ml'nin altında olduğu bulunmuştur (66). Park ve arkadaşlarının yapmış olduğu hayvan çalışmaları göstermiştir ki T erektil işlevin periferik modülasyonunda önemli rol oynamaktadır (67). Bunun yanında çeşitli çalışmalarda androjenlerin korpus kavernozum da nitrik oksit sentaz (NOS) izoformlarının regülasyonunda etkili olduğu gösterilmiştir (139). Nöronal ve endotelial NOS androjenler tarafından regüle edilmektedir. Kastrasyon ile androjenler baskılandığında NOS aktivitesindeki belirgin düşme ile birlikte penil dokuda yapısal değişiklikler de ortaya çıkmaktadır. Bu değişiklikler, trabeküler düz kas miktarında azalma ve korpus kavernozumun subtunikal seviyesinde adipozit birikiminin ortaya çıkmasıdır (68). Çalışmalar sonunda bu seviyede adipozit birikiminin venookluzif disfonksiyonun muhtemel sebebi olabileceği ifade edilmiş ve yine birçok çalışmada T uygulaması sonrasında yapısal değişikliklerin geri döndüğü gösterilmiştir (69). Bizim çalışmamızda da tedavi verilen grupta plasebo grubuna göre IIEF skorunda anlamlı bir artış saptandı ($p=0,000$). Bu etkinin histokimyasal mekanizmasının daha iyi anlaşılabilmesi için kapsamlı hayvan deneylerine ihtiyaç vardır.

Testosteronun erkek santral sinir sistemi ve ereksiyon üzerine olan etkileri ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Deneysel çalışmalar androjenlerin beyinde; hipotalamus düzeyinde hormonları uyararak ereksiyonda rol alan ajanların salgılanmasını düzenlediğini ortaya koymuştur. Ayrıca omurilikte de androjen reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. 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 başlıca görev yapan azotoksit sentezini de etkilemektedir. Ayrıca başka bir çalışmada da ratlarda kastrasyon sonrası penil kavernoza ve spongioza dokularda saptanan apoptoz, androjen replasmanı ile geri döndürülmüştür (100). Çalışmamızda testosteron düzeyleri ile tedavi öncesi IIEF düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı ($p=0,000$).

Yaşlı erkeklerde sınırlanmış sağlık durumu azalmış testosteron üretimine katkıda bulunabilir, fakat bu durum aynı zamanda yaşlanmanın da spesifik bir etkisidir. Yaşlı erkeklerde kandaki bazal LH düzeyi artar, fakat GnRH üretim jeneratörü üzerine yaşlanmanın etkisini gösterir şekilde LH pulsasyonu kaybolmuştur (86). Ayrıca, Leydig hücrelerinin steroidojenik kapasitesi azalır. Leydig hücrelerinin yaşlanmasının steroidogenezin ürünleri olarak ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin neden olduğu Leydig hücre proteinlerindeki bozukluktan kaynaklandığı gösterilmiştir (87). Testosteronun yüksek testiküler konsantrasyonu spermatogenezin devamlılığı için gereklidir. Böylece yaşa bağımlı Leydig

hücrelerinde steroidogenez azalması erkek infertilitesi için potansiyel bir faktördür. Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak yaş ile tedavi öncesi IIEF değerleri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,000$).

Epidemiyolojik seviyede metabolik sendrom, ED ve alt üriner sistem hastalığı arasındaki ilişki iyi bilinmektedir (202). Benign prostat hiperplazisi ile androjenler arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma olmasına rağmen T eksikliği ve AÜSS arasındaki etkileşimi ortaya çıkarmayı amaçlayan az sayıda çalışma mevcuttur. Schatzl ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada AÜSS olan her 5 erkeğin birinde testosteron eksikliği saptamışlardır (203). Bununla birlikte Litman ve arkadaşları AÜSS ve plazma T seviyeleri arasında bir ilişki tespit etmiş olsalar da bu veri yaşın istatistiksel olarak düzenlenmesi sonrasında ortadan kalkmıştır (204). Bizim çalışmamızda AÜSS şiddetini belirlemek için üroflowmetri ve IPSS kullanılmıştır. Çalışmamızda T düzeyi ile tedavi öncesi Qmax parametresi ve IPSS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,237$ - $p=0,961$).

Testosteronun AÜS üzerine olan direkt etkisini açıkça ortaya konması çok da kolay değildir. Aslında üretra ve mesanedeki epiteliyal hücrelerde androjen reseptörlerinin yoğun bir şekilde var oldukları ve testosteronun otonomik sinir sistemi üzerindeki etkisi gösterilmiş, genital sistem ve ereksiyon mekanizmasında nitrik oksidin mediyatör rolü ve mesane duvarındaki nöronların yaklaşık %96'sında NOS varlığı ortaya konulmuştur (205, 206). Smet ve arkadaşları mesane boynunun gevşemesinde nitrik oksitin transmitter olarak rol oynayabileceğini iddia etmişlerdir (207). Eğer testosteronun mesane işlevleri üzerine olan etkisini açıklayan çalışmalara göz atacak olursak, ilk yazının 1993 yılında Holmag tarafından kaleme alındığını görürüz. Bu araştırmacı plasebo kontrollü çalışmasında T uygulanan bir grup erkeğin Qmax parametresinde anlamlı artışlar rapor etmiştir (208). Literatürde bu çalışmayı destekleyen başka çalışmalarda mevcuttur. Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile uyumlu olarak Qmax parametresinde plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, tedavi verilen grupta istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ($p=0,019$).

AÜSS larında olumlu değişikliklerin hangi T formu ile ve ne kadar süre sonra gözlemlendiği ile ilgili çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar vardır. Bir çalışmada T jele göre parenteral T undecanoate (TU) ile daha yüksek T seviyeleri ve daha düşük IPSS saptandığı bildirilmiştir (209). Bizim çalışmamız T jel ile yapılmış olup tedavi verilen grupta tedavi sonrasında IPSS skorunda azalma saptanmasına rağmen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,206$). Bunun sebebi olarak AÜSS değerlendirilmesinde kullanılan IPSS formunun duyarlılığının %100 olmaması olduğu düşünüldü. Bu sonuç objektif olan

üroflowmetrik parametreler (Qmax) üzerinden yapılan değerlendirmenin IPSS gibi subjektif ölçekler tarafından her zaman desteklenmediğinin de bir göstergesidir. Bir başka çalışmada 12 hafta parenteral TU uygulaması ile 26 hafta T jel uygulamasının hastalarda AMS, IIEF ve IPSS skorlarına göre birbirlerine belirgin üstünlüğü olmadığı rapor edilmiştir (210). T enanthate ile 3 ay boyunca tedavi edilen hipogonad erkeklerin IPSS ve hayat kalitesi skorlarında anlamlı değişiklik olmazken (211), bir yıl süre ile TU kullanılan hipogonad erkeklerin IPSS ve işeme sonrası rezidüel idrar hacminde başlangıca göre anlamlı azalma saptanmıştır (212). Bizim çalışmamızın sonuçları ve literatürdeki diğer çalışmalar, IPSS’de olumlu değişikliklerin hangi T formu ile ve ne kadar süre sonra gözlemlendiği ile ilgili net bilgi vermemektedir. Bu açıdan daha geniş ve iyi tasarlanmış, plasebo kontrollü, randomize klinik çalışmalar gerekmektedir.

Literatürde Qave ve PVR değerlerinin replasman tedavisi sonrasında ki değişimine yönelik bilgiye rastlanmamıştır. Çalışmamızda PVR parametresinde plasebo grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmadı ($p=0,585$). Qave parametresinde plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, tedavi verilen grupta bir artma saptanmasına rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,079$). Bu konuda daha geniş, randomize klinik çalışmalar gerekmektedir

Yaş arttıkça erkeklerde genitoüriner problemlerin sıklığında artış olmaktadır. Çalışmamızda aksi yönde yaş ile tedavi öncesi IPSS ve Qmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,251$, $p=0,145$). Seksüel disfonksiyon ve AÜSS hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyen patolojilerdir. Yapılan farklı çalışmalarda seksüel disfonksiyon ile AÜSS’nin birlikteliği görülmektedir. Amerika ve Avrupa’da yaşları 50-80 arasında olan 12.815 erkek üzerinde yapılan MSAM-7 (Multinational Survey of the Aging Male) çalışmasının en önemli sonucu, AÜSS’nin diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak seksüel disfonksiyon (ereksiyon ve ejakülasyon bozuklukları) için major risk faktörü olduğunun ifade edilmesidir. Bu çalışmaya göre, AÜSS olan hastaların %83’ü cinsel aktivitelerini sürdürmektedir. Ancak bu hastaların %48.7’sinde erektil disfonksiyon bulunmaktadır. %10’unda ise hiç ereksiyon gelişmemektedir. Eretil disfonksiyon sıklığı 50-59, 60-69, 70-80 yaşlar arasında sırasıyla %30.1, %51.1 ve %75.6 ($p<0.001$) olarak bildirilmiştir. Eretil disfonksiyon, AÜSS şiddeti ile de ilişkili bulunmuştur. Hafif, orta ve ağır AÜSS olan hastalarda erektil disfonksiyon sıklığı sırası ile %43, %65.8, %82.5 olarak bildirilmiştir. MSAM-7’de hafif AÜSS olan hastalarda ED görülme sıklığı yaklaşık 2 kat, ağır AÜSS olan hastalarda ise 7 kat artmıştır (213). Shiri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada orta

ve ağır ED olan ve ED olmayan 1683 kişi 5 yıl takip edilmiş, ağır ED olan hastalarda ED olmayanlara göre 2.3 kat kadar daha fazla AÜSS gelişmiş ve ED ile AÜSS aynı patofizyolojik mekanizma ile oluşabileceği belirtilmiştir (214). Yapılan meta-analizde AÜSS ile ED arasındaki ilişkiyi açıklamak için bazı mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlar arasında NO sentezindeki bozukluklara bağlı endotelial disfonksiyon, pelvik ateroskleroz, artmış otonom aktivite ve alternatif bir yol olan Rho-kinaz up-regülasyonu yer almaktadır (215). Çalışmamızda IIEF skoru ile tedavi öncesi Qmax parametresi ve IPSS skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,261$, $p=0,270$). Bu açıdan daha geniş kapsamlı çalışmalarda daha sağlıklı sonuçlar alınabileceği açıktır, ayrıca yapılacak daha kapsamlı hayvan deneyleri ile de AÜSS ile ED arasındaki ilişkiyi daha iyi ortaya koymak mümkün olacaktır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışma grubumuzda ilerleyen yaş ile birlikte T seviyesinin anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir. T tedavisi alan hastalarda AMS skorunda azalma, IIEF skorunda artma ve Qmax'ta artma istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. IPSS skorunda T tedavisi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmemiştir. Bunun sebebinin AÜSS değerlendirilmesinde kullanılan IPSS formunun duyarlılığının %100 olmaması olduğu düşünülmüştür. Bu sonuç objektif olan üroflowmetrik parametreler (Qmax) üzerinden yapılan değerlendirmenin IPSS gibi subjektif ölçekler tarafından her zaman desteklenmediğinin de bir göstergesidir. Bizim çalışmamızın sonuçları, IPSS'de olumlu değişikliklerin hangi T formu ile ve ne kadar süre sonra gözlemlendiği ile ilgili net bilgi vermemektedir. Bu açıdan daha geniş ve iyi tasarlanmış, plasebo kontrollü, randomize klinik çalışmalar gerekmektedir. Ayrıca diğer üroflowmetrik parametreler olan Qave ve PVR ile T tedavisi sonrası plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzelleme saptanmamıştır. Litaretürde bu parametreler ile T ilişkisini araştıran çalışma sayısı yetersizdir. Hasta yaşının artışı ile IIEF skorunda azalma ve AMS skorunda artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmasına rağmen Qmax ve IPSS ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Yaş ile meydana gelen T azalmasının AÜSS'ye etkisini histopatolojik olarak ortaya koymak için geniş kapsamlı hayvan deneylerinin yapılması gerekmektedir. T hormonunun AÜS semptomlu hastalarda tedavide kullanılıp kullanılamayacağına ortaya konulması amacıyla çok merkezli, geniş katılımlı ve 50 yaş altı erkeklerinde dahil edildiği, plasebo kontrollü longitudinal çalışmalara ihtiyaç vardır. Testosteron üzerine yaptığımız bu çalışmanın sonuçlarının, bundan sonra yapılacak olan erkek popülasyonunun yaşam kalitesi üzerine olumlu katkıları hedefleyen bilimsel çalışmalara kaynak olması beklentilerimiz arasındadır. İleride androjenler üzerine yapılacak çalışmalar ile yaşlı erkek sayısının her geçen gün arttığı dünyamızda doğal bir süreç olan yaşlanmanın etkileri daha iyi anlaşılabilir ve erkek popülasyonunun hayat kalitesi daha da artırılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Abrams P, Griffiths D, Hofner K, et al. The urodynamic assessment of low urinary symptoms (committee 7). In: Chatelain C, Denis L, Foo KT, Khoury S, Mc Connell J, editors. Benign Prostatic Hyperplasia 5th International Contultation on BPH; 2001. p. 227-82.
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the standardization sub-committee of the International Continence Society. *Neurol Urodyn* 2002; 21: 167-78.
3. Ameda K, Sullivan MP, Bae RJ, et al. Urodynamic characterization of nonobstructive voiding dysfunction in sytomatic elderly men. *J Urol* 1999; 162: 142-6.
4. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Devolopment Panel on Impotence. *JAMA* 1993; 270 (1): 83-90.
5. Buvat J, Lemaire A. Endocrine screening in 1022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy. *J Urol* 1997; 158: 764-67.
6. Jain P, Rademaker AW, McVary KT. Testosterone supplementation for erectile dysfunction: results of a meta-analysis. *J Urol* 2000; 164: 371-375.
7. Özgök Y, Irkılata C.: Yaslanan erkeklerde metabolik sendrom ve androjen yetersizligi arasındaki iliski. *Androloji Bülteni Mart* 2007; Sayı 28, 19-21.
8. Dandona P, Rosenberg MT. A practical guide to male hypogonadism in the primary case setting. *Int J Clin Pract.* 2010 May; 64(6): 682-96
9. Mohr BA, Guay AT, O'Donnell AB, McKinlay JB. Normal, bound and nonbound testosterone levels in normally ageing men: results from the Massachusetts Male Ageing Study. *Clin Endocrinol.* 2005; 62 (1): 64-73.
10. Blute M, Hakimian P, Kashanian J, et al. Erectile dysfunction and testosterone deficiency. *Front Horm Res* 2009; 37: 108-22.
11. Rosenzweig BA, Bolina PS, Birch L, Moran C, Marcovici I, Prins GS. Location and concentration of estrogen, progesterone and androgen receptors in the bladder and urethra of the rabbit. *Neurourol Urodyn* 1995; 14: 87-96
12. Keast JR. The autonomic nerve supply of male sex organs-an important target of circulating androgens. *Behav Brain Res* 1995; 105: 81-92
13. Lewis. Warren H. The Urinary Bladder. In: Williams PL, Warwick R, Dayson M, Bannister LH. *Anatomy of the human body by Henry Gray (37 ed.)*. Churchill Livingstone London 1989: 1416-1421.

14. Tanagho E, McAninch J. Smith's General Urology, (14.ed.), London. Prentice-Hall International Inc, 1999: 226-229.
15. Tanagho EA, McAninch JW. Anatomy of the genitourinary tract: bladder, Smith s general urology, international fourteenth edition, 1995: 7-8.
16. Moore KL, Clinically oriented anatomy: The pelvis and perineum, International third edition 1992, p: 259-277.
17. Brooks JD, Chao W-M, Kerr J: Male pelvic anatomy reconstructed from the Visible Human data set. J Urol 1998; 159: 868-872
18. Michael B. Chancellor, Naoki Yoshimura. Voiding Function And Dysfunction. In: Walsh P, Retik A, Vaughan D, Wein A. Campbell's urology (8.ed.). Philadelphia, W.B. Saunders Com. Volume 2-2006, 829-875.
19. Gosling JA : the structure of the bladder and urethra in relation to function . Urol Clin North Am 1979; 6: 31-38
20. Tisell LE, Salander H. The lobes of the human prostate. Scand J Urol Nephrol 1975; 9: 185-191.
21. Kumar VL, Majumder PK. Prostate gland: structure, functions an regulation. Int Urol Nephrol 1995; 27: 231-243.
22. Myers RP. Anatomical variation of the superficial preprostatic veins with respect to radical retropubic prostatectomy. J Urol 1991; 145: 992-993.
23. Herbert L, Gregerman M, Crosby R, et al. Precise localization of the autonomic nerves from the pelvic plexus to the corpora cavernosa: a detailed anatomical study of the adult male pelvis. J Urol 1985;133:207-212.
24. McVary KT, Razzaq A, Lee C, Venegas MF, Rademaker A, Mckenna KE: Growth of the rat prostate gland is facilitated by the autonomik nerveous system. Biol Reprod 1994; 51: 99-107.
25. Yalçın Ö. Temel Ürojinekoloji. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Türkiye, 2009 s 7-17,.
26. Huisman A.B. Aspects on the anatomy of the female urethra with special relation to uranary incontinence . Contrib Gynecol Obstet.1983; 10: 1-34,.
27. Gosling JA, Dixon JS, Critchley HOD et al. A comparative study of the human external sphincter and periurethral levator ani muscles. Br J Urol.1981; 53: 35-41,
28. Wein AJ: Neuromuscular dysfunction of the lower urinary tract. İn Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED (eds): Campbell's Urology, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 573-642.

29. Sugaya K, Matsuyama K, Takakusaki K et al. Electrical and chemical stimulations of pontine micturition center. *Neurosci Lett*. 1987; 80: 197.
30. Nadelhaft I, de Groat WC, Morgan C. Location and morphology of parasympathetic preganglionic neurons in sacral spinal cord of the cat revealed retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *J Comp Neurol* 1980; 193: 265.
31. de Groat WC, Ryall RW: Reflexes to sacral parasympathetic neurones concerned with micturition in the cat. *J Physiol* 1969; 200: 87.
32. de Groat WC, Nadelhaft I, Milne RJ, et al. Organization of the sacral parasympathetic reflex pathways to the urinary bladder and large intestine. *J Auton Nerv Sys* 1981; 3: 135.
33. Wang P, Luthin GR, Ruggieri MR. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes mediating urinary bladder contractility and coupling to GTP binding proteins. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 273: 959
34. Bahns E, Ernsberger U, Janig W, et al. Functional characteristics of lumbar visceral afferent fibers from the urinary bladder and urethra in the cat. *Pflügers Arch* 1986; 407: 510–518.
35. Eglen RM, Hedge SS, Watson N. Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function. *Pharmacol Rev* 1996; 48: 531.
36. Chancellor MB. Mesane ve üretranın fizyoloji ve farmakolojisi. *Campbell Üroloji*. IIX baskı 2005; s:831–900.
37. Chai TC, Steers WD. Neurophysiology of micturition and continence. *Urol Clin N Am* 1996; 23: 221–36.
38. Anderson KE. Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues. *Pharmacol Rev* 1993; 45: 253.
39. Kihara K, de Groat WC. Sympathetic efferent pathways projecting to the bladder neck and proximal urethra in the rat. *J Auton Nerv Syst* 1997; 62: 134.
40. Morita T, Ando M, Kihara K, et al. Species differences in cAMP production and contractile response induced by beta-adrenoceptor subtypes in urinary bladder smooth muscle. *Neurourol Urodyn* 1993; 12: 185
41. Levin RM, Ruggieri MR, Hypolite J, et al. Beta adrenergic stimulation of cyclic AMP production in the rabbit urinary bladder. *Neurourol Urodyn* 1986; 5: 227.
42. Anderson KE. The overactive bladder: Pharmacological basis of drug treatment. *Urology* 1997; 50: 74.
43. Thor KB, Morgan C, Nadelhaft I, et al. Organization of afferent and efferent pathways in pudental nerve of the female cat. *J Comp Neurol* 1989; 288: 263.

44. Elbadawi A: Ultrastructure of vesicourethral innervation. II postganglionic axoaxonal synapses in intrinsic innervation of the vesicourethral smooth muscle: a new structure and functional concept in micturition. *J Urol* 1984; 131: 781-790.
45. Tanagho EA, Schidet RA, Gomes de Araujo G: Urinary striated sphincter; what is its nerve supply? *Urology* 1982; 20: 415-417.
46. Dijkema HE, Weil EHJ, Mijs PT, et al. Neuromodulation of sacral nerves for incontinence and voiding dysfunctions. *Eur Urol* 1993; 24: 72
47. Vodusek DB. Interventional neurophysiology of the sacral nervous system. *Neurophysiol Clin* 2001; 31: 239-246.
48. Fedirchuk B, Hochman S, Shefchyk SJ. An intracellular study of perineal and hindlimb afferent inputs onto sphincter motoneurons in the decerebrate cat. *Exp Brain Res* 1992; 89: 511.
49. Nordling L, Liedberg H, Ekman P, et al. Influence of the nervous system experimentally induced urethral inflammation on lower urinary tract in man. *Neurosci Lett* 1990; 115: 183-188.
50. Lavelle JP, Chancellor MB. How best to treat detrusor instability in patients with stress incontinence. *Contemp Urol* May 2000, 28.
51. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the standardization sub-committee of the International Continence Society. *Neurol Urodyn* 2002; 21: 167-78
52. Weiss JP, Blaivas JG. Nocturia. *J Urol* 2000; 163: 5
53. Stephenson TP, Farrar DJ. Urodynamic study of 15 patients with postmicturition dribble. *Urology* 1977; 9: 404
54. Steers W. Pathophysiology of overactive bladder and urge incontinence. *Rev Urol* 2002; 4: 7-18
55. Abrams P. New words for old: lower urinary tract symptoms for prostatism. *BMJ* 1994; 308: 929-30
56. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984; 132: 474-9
57. Holtgrewe HL. Current trends in management of men with lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1998; 51: 1-7
58. De la Rosette J, Madersbacher S, Alivizatos G, et al. Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol* 2004; 11: 1-13.

59. AUA Practice guidelines committee. AUA Guidelines on management of benign prostate hyperplasia (2003): Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. *J Urol* 2003; 170: 530-547.
60. McConnell JD, Barry MJ, Bruskewitz RC, et al. Benign Prostatic Hyperplasia: Diagnosis and Treatment. Clinical Practice Guideline. No.8.(AHCPR publication No:94-0582) Rockville. Md, Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, U.S. Department of Health and human Services, 1994.
61. Reynard JM, Yang Q, Donovan JL, et al. The ICS-BPH Study: Uroflowmetry, lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *Br J Urol* 1998; 82: 619-623.
62. Schafer W. Principles and clinical application of advanced urodynamic analysis of voiding function. *Urol Clin North Am* 1990; 17: 553-566.
63. T'Sjoen G, Goemaere S, De Meyere M, Kaufman JM: Perception of male aging symptoms, health and well being in elderly community-dwelling men is not related to circulating androgen levels. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29:201-214.
64. Önem K, Kadioglu A, Tellaloglu S. Türkiye'de Geç Başlayan Hipogonadizm Prevelans Çalışması *Endokrinolojide Diyalog* 2007; 4: (Özel Sayı) 300.
65. 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.
66. Earl CM, Stucky BG. Biochemical screening in the assessment of erectile dysfunction: what tests decide future therapy? *Urology* 2003; 62: 727-731.
67. Park KH, Kim SW, Kim KD, et al. Effect of androgens on the expression of nitric oxide synthase mRNAs in the rat corpus cavernosum. *BJU Int* 1999; 83: 327-333.
68. Baba K, Yajima M, Carrier S, et al. Delayed testosterone replacement restores nitric oxide synthase-containing nerve fibres and the erectile response in rat penis. *BJU Int* 2000; 85: 953-958
69. Roger RS, Graziottin TM, Lin CM, et al. Intracavernosal vascular endothelial growth factor injection and adeno-associated virus-mediated VEGF gene therapy prevent and reverse venogenic erectile dysfunction in rats. *Int J Import Res* 2003; 124: 67-86.

70. McGuire EJ, Cespedes RD, Cross CA, et al. Videourodynamic studies. *Urol Clin North Am* 1996; 23: 253-262.
71. Hayes FJ, Crowley WFJ. Gonadotropin pulsations across development. *Horm Res* 1988; 49: 163-168
72. Kadioğlu A, Başar M, ve ark. Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı. İstanbul: Acar Matbaacılık, 2004: 87-94.
73. Deslypere JP, Vermeulen A. Aging and tissue androgens. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 430-434.
74. Deslypere JP, Vermeulen A. Influence of age on steroid concentrations in skin and striated muscle in women and in cardiac muscle and lung tissue in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 648-653.
75. Kaufman JM. Hypothalamic-pituitary-gonadal function in aging men. *Aging Male* 1999; 2: 157.
76. Vermeulen A. Declining androgens with age: an overview. in: *Androgens and the Aging Male*. Edited by B.J. Oddens and A. Vermeulen, New York: Parthenon Publishing Group. 1996. p. 3-14.
77. McLachlan RI, Wreford NG, O'Donnell L, et al. The endocrine regulation of spermatogenesis: independent roles for testosterone and FSH. *J Endocrinol* 1996; 148: 1-8.
78. Simoni M, Gromoll J, Nieschlag E. The follicle stimulating hormone receptor: biochemistry, molecular biology, physiology and pathophysiology. *Endocr Rev* 1997; 18 (6): 739-73.
79. Griffin JE, Ojeda SR. *Textbook of Endocrine Physiology*. New York: Oxford University Press, 1996.
80. Kaiser UB, Conn PM, Chin WW. Studies of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) action using GnRH receptor-expressing pituitary cell lines. *Endocr Rev* 1997; 18: 46.
81. Payne AH, Youngblood GL. Regulation of expression of steroidogenic enzymes in leydig cells. *Biol Reprod* 1995; 52: 217-225.
82. Ewing LL, Zirkin BR. Leydig cell structure and steroidogenic function. *Recent Prog Horm Res* 1983; 39: 599-635.
83. Maddocks S, Setchell BP. The physiology of the endocrine testis. *Oxf Rev Reprod Biol* 1988; 10: 53-123.

84. Bardin CW, Morris PL, Shaha C, et al. Inhibin structure and function in the testis. *Ann NY Acad Sci* 1989; 564: 10-23.
85. Morales A, Carson CC, Heaton J. Aging male. AUA 96th Annual Meeting, Anaheim, June 2-7, 2001.
86. Zirkin BR, Chen HL. Regulation of leydig cell steroidogenic function during aging. *Biol Reprod* 2000; 63: 977-981.
87. Ford WC, North K, Taylor H, et al. Increasing paternal age is associated with delayed conception in a large population of fertile couples: Evidence for declining fecundity in older men. *Hum Reprod* 2000; 15: 1703-1708.
88. Wespes E. The Aging penis. *World J Urol* 2002; 20: 36-39.
89. Ewing LL, Davis JC, Zirkin BR. Regulation of testicular function: A spatial and temporal view. In Greep RO (ed): *International Review of Physiology*. Baltimore, University Park Press, 1980; p 41.
90. Schlegel PN, Hardy M. Male reproductive physiology, in Walsh PO, Retik AB, Vaughan ED Jr, et al (eds). *Campbell's Urology Vol 2*. 8th edition, Philadelphia, WB Saunders, 2002: 1435-1474.
91. Kadioğlu A, Atan A, Canguven O, ve ark. Yaşlanan Erkeklerde Geç Başlayan Hipogonadizm Tanı , Tedavi ve Takip Kılavuzu. İstanbul 2005.
92. Lipsett MB. Steroid secretion by the testis in man. In James VH, ve ark (eds): *The Endocrine Function of the Human Testis*. New York, Academic, 1974.
93. Anderson JM, Dietschy JM: Regulation of sterol synthesis in 15 tissues of rat: II. Role of rat and human high and low density plasma lipoproteins and chylomicron remnants. *J Biol Chem* 1977;252: 3652-3656.
94. Gürkan L, Çakan M, Kadioğlu A. Yaşlanan Erkeklerde Geç Başlayan Hipogonadizmde Tanı ve Tedavi. *Türk Üroloji Dergisi* 2005; 31 (3): 349-355.
95. Swerdloff RS, Wang C, Cunningham G, et al. Long-Term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (12): 4500-4510.
96. Nankin HR, Calkins JH. Decreased bioavailable testosterone in aging normal and impotent men. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1418-20.
97. 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.
98. Wang C, Swerdloff RS, Bhasin S. Developments in the control of testicular function. *Bailliere's Clin Endoc Metab* 1992; 2: 451 -483.

99. Flood JF, Morley JE, Roberts E. Memory-enhancing effects in male mice of pregnenolone and steroids metabolically derived from it. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 1567-71.
100. Hanumanthachar Joshi, Milind Parle, Interrelationship between Androgen Levels, Ageing, and Cognitive Functions, *Iranian Journal Of Pharmacology & Therapeutics Razi Institute for Drug Research (RIDR) IJPT* 2006; 5: 95-112,
101. Flood JF, Farr SA, Kaiser FE, et al. Age-related decrease of plasma testosterone in SAMP8 mice; replacement improves age-related impairment of learning and memory. *Physiol Behav* 1995; 57: 669-73.
102. Barrett-Connor E, Kritz-Silverstein D. Gender differences in cognitive function with age: the Rancho Bernardo Study. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 159-64.
103. Jankowsky JS, Oviatt SK, Orwall ES. Testosterone influences spatial cognition in older men. *Behav Neurosci* 1994; 108: 325-32
104. Schweiger U, Deuschle M, Weber B, et al. Testosterone, gonadotropin, and cortisol secretion in male patients with major depression. *Psychosom Med* 1999; 61: 292-6.
105. Barrett- Connor E, Van Muhlen DG, Kritz-Silverstein D. Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocr Metab* 1999; 84: 573-7.
106. Morley JE. Androgens and aging. *Maturitas* 2001; 38: 61-73.
107. Comhaire FH. Andropause: hormone replacement therapy in the aging male. *Eur Urol* 2000; 38: 655-662.
108. Baumgartner RN, Waters DL, Gallagher D, et al. Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mech Ageing Dev* 1999; 107: 123-36.
109. Orrell RW, Woodrow DF, Barrett MC, et al. Testosterone deficiency myopathy. *J R Soc Med* 1995; 88: 454-6.
110. Rooyackers OE, Adey DB, Ades PA, et al. Effect of age on in vivo synthesis rates of mitochondrial protein in human skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 15364-9.
111. Sreekumaran Nair K. Age-related changes in muscle. *Mayo Clin Proc* 2000; 75 (suppl): p 14-18.
112. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, et al. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 60 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2647-53.
113. Sih R, Morley JE, Kaiser FE, et al. Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12 month randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1661-7.

114. Behre HM, Simoni M, Nieschlag E. Strong association between serum levels of leptin and testosterone in men. *Clin Endocr* 1997; 47: 237-40.
115. Morley JE, Thomas DR. Anorexia and aging: pathophysiology. *Nutrition* 1999; 15: 499-503.
116. Bilezikian JP. Osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3431-4.
117. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, et al. Symptomatic fracture incidence in elderly men and women: the Dubbo Osteoporosis Study (DOES). *Osteoporos Int* 1994; 4: 277-82.
118. Jackson JA, Spiekerman AM. Testosterone deficiency is common in men with hip fracture after simple falls. *Clinical Research* 1989; 37: 131-6.
119. Poor G, Atkinson EJ, O'Fallon WM, et al. Determinants of reduced survival following hip fractures in men. *Clin Orthop* 1995; 319: 260-5.
120. Stepan JJ, Lachman M, Zverina J, et al. Castrated men exhibit bone loss: effect of calcitonin treatment on biochemical indices of bone remodelling. *J Clinical Endocrinol Metab* 1989; 69: 523-7.
121. Behre HM, Kliesch S, Leifke E, et al. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clinical Endocrinol Metab* 1997; 82: 2386-90.
122. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, et al. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5462-5468.
123. Aydos K. Yaşlanan Erkeklerde Androjen Düşüklüğünün Klinik Önemi ve Andropoz. *Türk Fertilite Dergisi* 2001, Cilt 9, Sayı:3.
124. Rhoden EL, Ribeiro EP, Teloken C, Souto CA. Diabetes mellitus is associated with subnormal serum levels of free testosterone in men. *BJU Int.* 2005 Oct; 96(6): 867-70.
125. Vermeulen A. Decreased androgen levels and obesity in men. *Ann Med.*1996 Feb; 28(1): 13-5.
126. Kapoor D, Malkin CJ, Channer KS, et al. Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Sep; 63(3): 239-50.
127. Phillips GB, Pinkernell BH, Jing TY. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 701-6.
128. Hajjar RR, Kaiser FE, Morley JE. Outcomes of long-term testosterone replacement in older hypogonadal males: a retrospective analysis. *J Clin Endocr Metab* 1997; 82: 3793-6.
129. Glueck CJ, Glueck HI, Stroop D, Speirs J, Hamer T, Tracy T. Endogenous testosterone, fibrinolysis, and coronary heart disease risk in hyperlipidemic men. *J Lab Clin Med* 1993; 122: 412-20.

130. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of serum androgen levels in men with or without prostate cancer. *Prostate* 1995; 27: 25-31.
131. Fowler JE, Whitmore WF Jr. The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. *J Urol* 1981; 126: 372-5.
132. Klepsch I, Maicanescu-Georgescu M, Marinescu L. Clinical and hormonal effects of testosterone undecanoate in male sexual impotence. *Endocrinologie* 1982; 20: 289-93.
133. Meikle AW, Arver S, Dobs ASS, et al. Prostate size in hypogonadal men treated with a nonscrotal permeation-enhanced testosterone transdermal system. *Urology* 1997; 49: 191-6.
134. Kemper TD (1990), *Social Structure and Testosterone: Explorations of the Socio-Bio-Social Chain*. New Brunswick, N.J. : Rutgers University Press.
135. Meston CM, Frohlich PF. The neurobiology of sexual function. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(11): 1012-1030.
136. Rosler A, Witztum E. Treatment of men with paraphilia with a long-acting analogue of gonadotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1998; 338(7): 416-422.
137. Kelleher S, Conway AJ, Handelsman DJ .Blood testosterone threshold for androgen deficiency symptoms. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(8): 3813-3817.
138. Park KH, Kim SW, Kim KD, et al. Effects of androgens on the expression of nitric oxide synthase mRNAs in rat corpus cavernosum. *BJU Int* 1999; 83: 327-33.
139. 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.
140. Reilly CM, Zamorano P, Stoper VS, Milss TM. Androgenic Regulation of NO availability in rat penile erection. *J Androl* 1999; 18: 110-15.
141. Saenz de Tejada I. Molecular mechanisms for the regulation of penile smooth muscle contractility. *Int J Impot Res* 2002; 14: 6-10.
142. Mahmoud AM, Goemaere S, De Bacquer D, et al. Serum inhibin B levels in community-dwelling elderly men. *Clin Endocrinol*. 36. Neaves WB, Johnson L, Porter JC, Parker CR, Petty CS. Leydig cell numbers, daily sperm production and gonadotropin levels in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 49: 269-75.
143. Vermeulen A. Clinical review: androgens in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 221-4.
144. Leers-Sucheta S, Stocco DM, Azhar S. Down-regulation of steroidogenic acute regulatory (StAR) protein in rat Leydig cells: implications for regulation of testosterone production during aging. *Mech Ageing Dev* 1999; 107: 197-203.

145. Longcope E. The effect of human chorionic gonadotropin on plasma steroid levels in young and old men. *Steroids* 1973; 21: 583.
146. Rubens R, Dhondt M, Vermeulen A. Further studies on Leydig cell function in old age. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 39: 40-5.
147. Winters SJ, Atkinson L. Serum LH concentration in hypogonadal men during transdermal testosterone replacement therapy through scrotal skin: further evidence that ageing enhances testosterone feedback. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 317-22.
148. Kaufman JM, Giri M, Deslypere JP, Vermeulen A. Influence of age on the responsiveness of the gonadotrophs to luteinizing hormone releasing hormone in males. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 1255-60.
149. Koremann SG, Morley JE, Mooradian AD. Secondary hypogonadism in older men: its relation to impotence. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 963-9.
150. Vermeulen A, Kaufman JM. Aging of the hypothalamic pituitary-testicular axis in men. *Horm Res* 1995; 43: 25-8.
151. Bain J. Andropause: testosterone replacement therapy for aging men. *Can Fam Physician* 2001; 47: 91-97.
152. Hollander N, Hollander VT. The microdetermination of testosterone in human spermatic vein blood. *J Clin Endocrinol Metab* 1958; 18: 966-71.
153. Deslypere JP, Vermeulen A. Aging and tissue androgens. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 35: 430-4.
154. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1016-25.
155. Vermeulen A, Kaufmann 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: 1921-7.
156. Gray A, Feldman H, McKinlay JB, Loncope C. Aging, disposal and changing sex hormone levels in middle aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1016-25.
157. Kaufman JM, Vermeulen A. Androgens in male senescence. In: Nieschlag E, Behre HM (eds). *Testosterone action, deficiency, substitution*, 2nd ed, s. 437-71, Berlin, Springer, 1997.
158. Meikle AW, Bishop T, Stringham JD, et al. Quantitating genetic and non genetic factors to determine sex steroid variation in normal male twins. *Metabolism* 1986; 35: 1090-5.

159. Smals AGH, Kloppenburg PWC, Benraad TJ. Circannual cycles in plasma testosterone levels in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 479-82.
160. Harman, SM, Metter, EJ, Tobin JD, et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 724.
161. Key T, Roe L, Thorogood M, et al. Testosterone, sex hormone binding globulin, calculated free testosterone and estradiol in male vegetarians and omnivores. *Br Med J* 1960; 64: 111-9.
162. Dai WS, Gutai JP, Kuller LH, et al. Cigarette smoking and serum sex hormones in man. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 796-800.
163. Cicero TJ. Alcohol induced defects in the hypothalamo-pituitary-luteinizing hormone action in the male. *Alcoholism* 1992; 6: 207-15.
164. Bernton E, Hoover D, Galloway R, et al. Adaptation to chronic stress in military trainees: Adrenal androgens, testosterone, glucocorticoids, IgF-1 ve immune functions. *Ann New York Acad Sci* 1995; 774, 217-31.
165. Nilsson P, Möller L, Solstad K. Adverse effects of psychosocial stress on gonadal function and insulin levels in middle aged males. *J Int Med* 1995; 237: 479-86.
166. Turner HE, Wass JAH. Gonadal function in men with chronic illness. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 379-401
167. United Nations Secretariat, Department of Economic and Social Affairs, Populations Division. The 1998 Revision. ESA/PAVP. 150. New York: United Nations, 1998.
168. Vermeulen A. Declining androgens with age: an overview. in: *Androgens and the Aging Male*. Edited by B,J, Oddens and A. Vermeulen, New York: Parthenon Publishing Group. 1996. Pp. 3- 14.
169. Deslypere JP, Vermeulen A. Aging and tissue androgens. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 430-434.
170. Deslypere JP, Vermeulen A: Influence of age on steroid concentrations in skin and striated muscle in women and in cardiac muscle and lung tissue in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 648-653
171. Bilen CY, Özen H. Decline in androgen production in the ageing male, *Geriatri* 2001; 4(4): 167-173,
172. Morales A, Johnston B, Heaton JWP, et al. Testosterone supplementation in hypogonadal impotence: assessment of biochemical measurements and therapeutic outcomes. *J Urol* 1997; 849: 157-59.

173. Heinemann LAJ, Zimmermann T, Vermeulen A, Thiel C, Hummel W: A new 'aging males' symptoms' rating scale. *Aging Male* 1999; 2: 105-114.
174. Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. International Index of Erectile Function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49: 679-682.
175. Turunç T, Deveci S, Güvel S, Peşkiricioğlu L. Uluslar arası cinsel işlev indeksinin 5 soruluk versiyonunun (IIEF-5) Türkçe geçerlilik çalışmasının değerlendirilmesi. *Türk Üroloji Dergisi* 2007; 33 (1): 45-49.
176. Rosen RC, Capelleri JC, Smith MD, et al. Development and evaluation of an abridged, 5 item version of International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile function. *Int J Import Res* 1999; 11: 319.
177. 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.
179. Kleinberg DL, Melamed S. The adult growth hormone deficiency syndrome: signs, symptoms and diagnosis. *The Endocrinologist* 1998; 8: 8-14.
180. Dandana P, Rosenberg MT. A partical guide to male hypogonadism in the primary case setting. *Int J Clin Pract.* 2010 May; 64(6): 682-96.
181. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *Eur Urol.* Jan 2009; 55(1): 121-130
182. Nankin HR: Hormone kinetics after intramuscular testosterone cypionate. *Fertil Steril* 1967; 47: 1004.
183. McClellan KJ, Goa KL. Transdermal testosterone. *Drugs* 1998; 55: 253-8.
184. Winters SJ, Atkinson L. Serum LH concentrations in hypogonadal men during transdermal testosterone replacement through scrotal skin: further evidence that aging enhances testosterone negative feedback. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 317-322.
185. Jordan WP, Atkinson LE: Comparison of the skin irritation potential of two testosterone transdermal systems: an investigational system and a marketed product. *Clin Therapeutics* 1998; 20: 80-87.
186. Dobs AS, Hoover DR, Chen MC, et al. Pharmacokinetic characteristics, efficacy, and safety of buccal testosterone in hypogonadal males: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 33.
187. Meisel RL, Luttrell VR. Estradiol increases the dendritic length of ventromedial hypothalamic neurons in female Syrian hamsters. *Brain Res Bull* 1990; 25: 165.

188. Arver S, Dobs AS, Meikle AW et al. Improvement of sexual function in testosterone deficient men treated for one year with a permeation enhanced testosterone transdermal system. *J Urol* 1996; 155: 1604.
189. Snyder JP. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2647.
190. Brodsky IG, Balagopal P, Nair KS. Effects of testosterone replacement on muscle mass and muscle protein synthesis in hypogonadal men: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3469.
191. Morley JE, Perry HM, Kaiser FE et al. Effects of testosterone replacement therapy in old hypogonadal males: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 149.
192. Zgliczynski S, Ossowski M, Slowinska-Srzednicka J et al. Effect of testosterone replacement therapy on lipids and lipoproteins in hypogonadal and elderly men. *Atherosclerosis* 1996; 121: 34.
193. Glueck CJ, Glueck HI, Stroop D et al. Endogenous testosterone, fibrinolysis, and coronary heart disease risk in hyperlipidemic men. *J Lab Clin Med* 1993; 122: 412.
194. Prehn RT. On the prevention and therapy of prostate cancer by androgen administration. *Cancer Res* 1999; 59: 4161.
195. Jin B, Turner L, Walters WAW, Handelsman DJ. Androgen and estrogen effects on the human prostate. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4290.
196. Meikle AW, Stephenson RA, Lewis CM, et al. Effects of age and sex hormones on transition and peripheral zone volumes of prostate benign prostatic hyperplasia in twins. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 571.
197. Prehn RT. On the prevention and therapy of prostate cancer by androgen administration. *Cancer Res* 1999; 59: 4161.
198. Gooren L. A ten years safety study of the oral androgen testosterone undecanoate. *J Androl* 1994; 15: 212.
199. Hermann M, and Berger P. Hormonal changes in aging men: a therapeutic indication? *Exp Gerontol* 2001; 36: 1075 -1082.
200. Gooren LIG. A ten year safety study of the oral androgen, testosterone undecanoate. *J Androl* 1994; 15: 212-215.
201. Rhoden EL, Morgentaler A. Risk of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004; 350: 482.

202. Rohrman S, Nelson WG, Rifai N, et al. Serum sex steroid hormones and lower urinary tract symptoms in third national health and nutrition examination survey (NHANES III). *Urology* 2007; 69: 708-713.
203. Schaltzl G, Madersbacher S, Temml C, et al. Serum androgen levels in men: impact of health status and age. *Urology* 2003; 61: 629-633.
204. Litman HJ, Bhasin S, O'Leary MP, et al. An investigation of the relationship between sex-steroid levels and urological symptoms: results from the Boston area community health survey. *BJU Int* 2007; 100: 321-326.
205. Rosenzweig BA, Bolina PS, Birch L, et al. Location and concentration of estrogen, progesterone and androgen receptors in the bladder and urethra of the rabbit. *Neurourol Urodyn* 1995; 14: 87-96.
206. Keast JR. The autonomic nerve supply of male sex organs an important target of circulating androgens. *Behav Brain Res* 1995; 105: 81-92.
207. Smet PJ, Jonavicius J, Marshall VR, et al. Distribution of nitric oxide synthase-immunoreactive nerves and identification of the cellular targets of nitric oxide in guinea-pig and human urinary bladder by cGMP immunohistochemistry. *Neuroscience* 1996; 71: 337-348.
208. Holmang S, Marin P, Lindstedt G, et al. Effect of long term oral testosterone undecanoate treatment on prostate volume and serum prostate specific antigen concentration in eugonadal middle aged men. *Prostate* 1993; 23: 99-106.
209. Saad F, Gooren U, Heider A, et al. A dose response study of testosterone on sexual dysfunction and features of the metabolic syndrome using testosterone gel and parenteral testosterone undecanoate. *J Androl* 2008; 29: 102-105
210. Kalinchenko S, Vishnevskiy EL, Koval AN, et al. Beneficial effects of testosterone administration on symptoms of the lower urinary tract in men with late onset hypogonadism: A pilot study. *The Aging Male* 2008; 11(2): 56-61
211. Takao T, Tsujimura A, Nakayama J, et al. Lower urinary tract symptoms after hormone replacement therapy in Japanese patients with late onset hypogonadism: a preliminary report. *Int J Urol*.2009; 16(2): 212-4
212. Haider A, Gooren LJ, Padungtod P, et al. Concurrent improvement of the metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms upon normalisation of plasma testosterone levels in hypogonadal elderly men. *Andrologia*.2009; 41(1): 7-13

213. Rosen R, Altwein J, Boyle P, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol.* 2003 Dec;44(6):637-649.
214. Shiri R, Häkkinen J, Koskimäki J, Hakama M, Tammela TL, Auvinen A. Erectile dysfunction influences the subsequent incidence of lower urinary tract symptoms and bother. *Int J Impot Res.* 2007 May- Jun; 19(3): 317-320.
215. Köhler TS, McVary KT. The relationship between erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms and the role of phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Eur Urol.* 2009 Jan; 55(1): 38-48.

