

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HİPOGONADİZM VE ANDROJEN EKSİKLİĞİ SEMPTOMLARI OLAN
ERKEKLERDE MESTEROLON KULLANIMININ ETKİLERİ

Dr. Harun DÜĞEROĞLU
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mustafa ÖZTÜRK

VAN-2009

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HİPOGONADİZM VE ANDROJEN EKSİKLİĞİ SEMPTOMLARI OLAN
ERKEKLERDE MESTEROLON KULLANIMININ ETKİLERİ

Dr. Harun DÜĞEROĞLU
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mustafa ÖZTÜRK

VAN-2009

**T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HİPOGONADİZM VE ANDROJEN EKSİKLİĞİ SEMPTOMLARI OLAN
ERKEKLERDE MESTEROLON KULLANIMININ ETKİLERİ**

**Dr. Harun DÜĞEROĞLU
UZMANLIK TEZİ**

Jüri Başkanı

Üye

Üye

TEZ KABUL TARİHİ

.../.../.....

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları Uzmanlığı eğitimim sırasında kendilerinden her konuda istifade ettiğim ve tezimin hazırlanmasında büyük yardımlarını gördüğüm tez danışman hocam Doç.Dr. Mustafa ÖZTÜRK'e, bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim ve uzmanlık eğitimimde büyük katkıları olan hocalarım Prof.Dr.Reha ERKOÇ, Prof.Dr.M.Kürşat TÜRKDOĞAN, Yrd.Doç.Dr.Cengiz DEMİR, Yrd.Doç.Dr.Ahmet Cumhur DÜLGER, Yrd.Doç.Dr.Yasemin USUL SOYORAL, Yrd.Doç.Dr. Nuh Mehmet BÜYÜKBERBER, Yrd.Doç.Dr. Ramazan ESEN'e

Birlikte çalıştığım ve bilgilerinden istifade ettiğim hocalarım Prof.Dr.İmdat DİLEK, ve Uzm.Dr.Rafet METE'ye

Tezimin hazırlanması sürecinde yardımlarını aldığım Radyoloji Anabilim dalının asistanlarına, Biyokimya lab.da çalışan personellere,

Asistanlığım boyunca gösterdikleri sabır ve desteğini esirgemeyen eşim ve oğluma ,eğitimim boyunca beraber çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, servisimizde çalışan hemşire, sekreter, personelimize teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Harun DÜĞEROĞLU

2009

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	IV
İÇİNDEKİLER	V
EKLER, TABLOLAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Androjen fizyolojisi	3
2.1.1. Normal puberte	3
2.1.2. Pubertede erkeklerde meydana gelen fiziksel değişiklikler	4
2.1.3. Androjenlerin biyolojik etkileri	4
2.1.4. Yaşlanan erkekte testosteron metabolizması	6
2.1.5. Androjen eksikliği semptomları	7
2.1.6. Yaşlanmayla birlikte gelişen hipogonadizme eşlik eden diğer durumlar	8
2.2. Erkek hipogonadizmi tanı ve sınıflama	9
2.3. Erkek hipogonadizmin de tedavi yaklaşımı	11
2.4. Yaşlı hastalarda Androjen eksikliği için bir tarama anketi olarak ADAM	13
2.5. Yaşlanan Erkekte Androjen Replasman Tedavisi	15
2.5.1. Optimal Androjen Replasman Tedavisi	15
2.5.2. Testosteron ile yapılan Androjen Replasman Tedavisi'in etkileri	18
2.5.2.1. Psikolojik fonksiyonlar ve hafıza üzerine etkisi	18
2.5.2.2. Cinsel fonksiyonlar üzerine etkisi	18
2.5.2.3. Vücut kompozisyonu üzerine etkisi	19
2.5.2.4. Kas kuvveti üzerine etkisi	19
2.5.2.5. Kemikler üzerine etkisi	20
2.5.2.6. Lipitler ve kardiyovasküler sistem üzerine etkileri	20

2.5.2.7. Kan pıhtılaşma mekanizması üzerine etkisi.....	21
2.5.2.8. Androjen Replasman Tedavisi ve Prostat.....	21
2.5.2.9. Testosteron tedavisinin diğer etkileri.....	24
2.5.3. Androjen Replasman Tedavisi yapılan hastaların takibi.....	25
2.5.4. Androjen Replasman Tedavisi kontrendikasyonları.....	25
2.5.5. Androjen Replasman Tedavisi komplikasyonları.....	26
2.6. Mesterolon (Proviron).....	27
3.MATERYAL VE METOD.....	28
4.BULGULAR.....	30
5.TARTIŞMA.....	41
6.SONUÇ.....	50
7.ÖZET.....	51
8.SUMMARY.....	54
9.KAYNAKLAR.....	56
10.ÖZGEÇMİŞ.....	66
11. EKLER. TABLOLAR VE ŞEKİLLER.....	67

EKLER, TABLOLAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ

EKLER

Ek 1: Yaşlanan Erkekde Androjen Eksikliği Sorgulaması (ADAM).....	67
Ek 2: Yaşlanan erkekte Androjen Yetersizliği semptom sorgulaması (AMS).....	68
Ek 3 : Uluslararası Prostat Semptom Skorlaması (IPSS)	69

TABLolar

Tablo 1: Kullanımda olan testosteron içeren preparatlar.....	16
Tablo 2: Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi demografik bulguları	31
Tablo 3: Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi(T.Ö) ve tedavi sonrası(T.S) parametrelerindeki değişiklikler.....	34

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Kısaltmalar

A: Adenozin

ABD: Amerika Birlesik Devletleri

ADAM: Androgen Deficiency In Aging Male

ALP: Alkalen Fosfataz

AMS: Aging Male Symptoms

ART: Androjen Replasman Tedavisi

BCM: Body Cell Mass

BMH: Bazal Metabolik Hız

BPH: Benign prostat hiperplazisi

BT: Bioavailable(Biyoyararlanıma sahip) testosteron

C: Citozin

cAMP: siklik adenozin monofosfat

CPK: Kreatin Fosfakinaz

DHEA-SO4: Dihidroepiandrostenedion-sülfat

DHT: Dihidrotestosteron

E: östrojen

E2: Estradiol

EK: Ekstraselüler Kütle

ESH: Ekstraselüler Sıvı Hacmi

FSH: Folikül Stimüle Edici Hormon

G: Guanin

GBH: Geç Başlayan Hipogonadizm

GnRH: Gonadotropin releasing hormon

HBA1c: Hemoglobin A1c

hCG: humon Koryonik Gonadotropin

HDL: High Dansite Lipoprotein

HTC: Hemotokrit

IGF-1: Insülin Like Growth Faktör-1

IPSS: İnternational Prostat Symptoms Score

ISH: Intraselüler Sıvı Hacmi

ISSAM: The International Society for The Study of The Aging Male

KMD: Kemik Mineral Dansitesi

LDL: Low Dansite Lipoprotein

LH: Lütenize hormon

LHRH: Lütenize hormon Releasing Hormon

MCV: Midkorpusküler Volüm

MHC: Miyozin Ağır Zincir

NE: Norepinefrin

PLT: Platelet

PRL: Prolaktin

ProsYK: İdrar Şikayetlerine bağlı Prostat Yaşam Kalitesi

SD: Standart Deviyasyon

SHBG: Seks Hormon Bindig Globülin

sPSA: serbest Prostat Spesifik Antijen

ST: Serbest Testosteron

sT_{RIA}: RIA ile ölçülen serbest testosteron

T.Ö: Tedavi Öncesi

T.S: Tedavi Sonrası

T.TES: Total Testosteron

T: Testosteron

tPSA: total Prostat Spesifik Antijen

TRH: Tiroid Releasing Hormon

Troc: Trochlear kemik

TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VLDL: Very Low Dansite Lipoprotein

YK: Yağ Kütlesi

YVK: Yağsız Vücut Kütlesi

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Mesterolon oldukça eski bir molekül olmasına karşın biyolojik etkileri iyi anlaşılmamış bir androjen preparatıdır. Diğer androjenlere göre karaciğer toksisitesinin olmaması, estrojene aromatize olmaması, gonadotropinleri suprese etmemesi ve toksik dozunun saptanamamış olması gibi önemli avantajları vardır. SHBG'ye yüksek afinite ile bağlanarak serbest testosteron fraksiyonlarını arttırır, SHBG düzeylerini baskılar. Antiöstrojenik etkileri vardır. Sperm sayısını arttırdığı için infertilitede kullanılmış ve kısmi faydaları gösterilmiştir. Bunun yanında prostat, lipid profili ve metabolik parametreler üzerine etkileri çalışılmamıştır. Dihidrotestosteron (DHT) benzeri etki yaptığı için prostat üzerine nötr bir etki yapması beklenebilir.

Hipoandrojenemik erkeklerde androjen replasmanının, bilişsel fonksiyonlar, hafıza, kas kitlesi, cinsel işlevler gibi birçok açıdan yararları saptanmakla birlikte, lipid profili üzerine olumsuz etkileri, jinekomasti, sıvı tutulumu, karaciğer toksisitesi, polisitemi gibi olumsuz etkileri de mevcuttur. Bu yan etkiler çeşitli testosteron preparatları ile değişen oranlarda ortaya çıkmaktadır. Androjen replasmanı lipid parametreleri üzerine olumsuz etki yapmakla birlikte aterosklerotik komplikasyonlarda artışla ilişkili bulunmamış; hatta bazı yayınlarda olumlu etkileri bildirilmiştir. Kadınlardaki estrojen replasmanında görülen tromboz riski, erkekte androjen replasmanında artmaz. BPH ve prostat kanserine ilişkin endişeler bulunmasına karşın, risk artışı saptanmamıştır.

Mesterolon, diğer androjenlere göre toksisitesi çok düşük bir ajandır. Prostat, lipid profili ve diğer metabolik parametreler üzerine etkileri daha iyi anlaşıldığı takdirde, çok daha yaygın kullanılabilir.

Araştırmamızda total testosteron düzeyi 300 ng/ml düşük olan ve androjen eksikliğine bağlı şikayetleri olan erkek hastalarda mesterolon 50 mg/gün dozunda başlanarak 2 ay süreyle takip edilecektir. Tedavi endikasyonları prospektüs bilgisi dahilinde konacaktır.

Prospektüste belirtilen prostat kanseri, mevcut veya geçirilmiş karaciğer tümörü varlığı gibi mesterolon kullanımına kontraendikasyonu bulunan hastalar çalışmadan dışlanacaktır.

Bu çalışma ile, androjen eksikliği bulunan erkeklerde mesterolon tedavisinin lipid parametreleri, kan parametreleri, kas kitlesi ve prostat üzerine etkileri incelenmesi amaçlanmaktadır

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANDROJEN FİZYOLOJİSİ

2.1.1. Normal puberte

Puberte, sekonder seks karakterlerinin gelişiminin başlangıcı ile fizik ve cinsel gelişiminin tamamlanması arasındaki çocukluktan erişkin hayata geçiş dönemini kapsamaktadır(1). Somatik büyümede hızlanma, gonadlar, iç ve dış genital sistemde olgunlaşma, sekonder seksüel karakteristik görünümün (seksüel kıllanma, kızlarda meme gelişimi ve erkeklerde ses değişimi) oluşması ve üreme kapasitesinin kazanılması bu dönemde olur (2). Puberte başlama yaşı alt sınırı yakın zamana kadar kızlar için 8 yaş, erkekler için 9 yaş olarak bilinmekte iken, gözlemler bu yaşı daha erkene kaydığını göstermektedir (3).

Erkeklerde pubertenin ilk bulgusu testis boyutlarındaki büyümedir. Testis hacminin 4 ml (uzun çapın 2.5 cm) olması, pubertal gelişimin ilk kanıtıdır (2). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve diğer batı ülkelerinde erkek çocuklarında puberte ortalama 11.2 yaşında başlar . Kızlarda pubertenin ilk klinik bulgusu meme gelişimi (telarş) dır (4). Meme tomurcuklanması ortalama yaşı 9,5-10 yaşdır. Kızların %10'unda pubik kıllanma (pubarş) pubertenin ilk bulgusu olabilir (2). Meme tomurcuklanmasını izleyen iki yılda ilk adet kanaması (menarş) görülür (4).

Bu dönem fiziksel büyüme, cinsel gelişme ve psikososyal olgunlaşmayı içine almaktadır. Fizyolojik bu dönem sonucunda erkeklerde spermatogenez, kızlarda ovulasyon meydana gelir ve dolayısı ile üreme fonksiyonu kazanılmış olur(5). Sekonder seks karakterlerinin başlangıcı ile başlayan bu süreç, büyüme hızının artması, vücut kas kitlesinin artması ve yağ dağılımının değişimi, kemik maturasyonunun hızlanması sonucunda epifizlerin kapanarak erişkin boyun kazanılması ile tanımlanır(1,5).

Hipotalamusdan epizodik olarak salgılanan GnRH'un hipofizdeki gonadotrop hücreleri etkilemesi sonucunda gonadotropinlerin (LH ve FSH) sentez ve salgılanması ile gonadal aktivite başlamaktadır. Pubertede saptanabilen en erken bulgu noktürnal serum LH tepe ve amplitüdlerinin artışıdır. Puberte ilerledikçe bu tepelerin sıklığı ve amplitüdü artar. Gonadotropinlerin artışı gonadlarda seks hormonlarının yapımını uyarır. Erkeklerde

testislerden testosteron sentezi LH, spermatogoniumların maturasyonu FSH uyarısı ile olmaktadır(1,5).

2.1.2. Pubertede erkeklerde meydana gelen fiziksel değişiklikler

Erkeklerde sekonder seks karakterlerinin gelişimi genital gelişimi (testis ve penisin büyümesi) ile pubik ve aksiller kıllanmayı içermektedir. Erkeklerde pubertenin ilk bulgusu testislerin büyümeğe başlamasıdır. Pubertedeki virilizasyon testislerden salgılanan androjenlere bağlıdır. Adrenal androjenler pubik kıllanmayı etkilerler. Bu nedenle genital ve pubik kıllanma evrelendirilmesi ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Testis uzun çapının 2,5 cm'den veya testis hacminin 4 ml'den büyük olması, testislerin büyümeğe başladığını gösterir(2). Pubik kıllanma genital gelişimin başlamasından kısa bir süre sonra başlar. Pubik kıllanmanın 2. evresinden 5. evrenin tamamlanmasına kadar geçen süre 1,5-3 yıl arasında değişir. (1,2)

2.1.3. Androjenlerin biyolojik etkileri

Androjenik hormonlar erkek cinsiyetin belirlenmesi, erkek cinsiyetin özelliklerinin oluşması ve korunmasında, yaşamın değişik evrelerine göre farklı etkiler gösterirler. Fetal gelişim süresinde; dış genital organların ve iç genital organların uygun farklılaşması , Pubertede; skrotum,epididim, vas deferens, seminal veziküller, prostat ve penis gelişimi, iskelet-kas gelişimi, ses kalınlaşması, pubik-aksiller kıllanma, sakal, bıyık oluşması, vücut ve ekstremitelerde kıl dağılımı, deride yağlanma, aknelere, eritropoetinde ve kemik kitlesinde artma, davranış değişikliği testosteron başta olmak üzere androjenik hormonların etkisi ile ortaya çıkan özelliklerdir(1).

Testis fonksiyonlarının yolunda gitmesi için korteks-hipotalamus-hipofiz-testis ekseninin düzenli çalışması şarttır. Hipotalamus 90-120 dakikalık pulslar şeklinde gonadotropin salıverici hormon (GnRH veya LHRH) salgılar. GnRH, hipotalamo-hipofizer portal dolaşım yoluyla, hipofizde gonadotropin salgılayan gonadotroplara ulaşır ve LH, FSH salgılatır. LHRH'un salgılanması, serum testosteronu yanında estrogen, PRL ve nörotransmitterler (NE, dopamin, enkefalin, B-endorfin) ile de kontrol edilir. Testosteron,

LHRH salgısını başlatmadan önce, hipotalamusta östrojene dönüşerek salgı kontrolünü sağlayıcı bir görev yapar. LHRH etkisi ile salgılanan LH, Leydig hücrelerinde reseptöre bağlanır. cAMP etkisi ile androjenik hormonların sentez ve sekresyonunu uyarır. Sentese edilen androjenler kanda fizyolojik düzeylerine erişince LH ve hipotalamik GnRH üzerine “negatif feedback” etkiyi başlatır(1).

Testosteron üretimindeki veya etkisindeki azalma sonucu, klinik olarak hipogonadizm bulguları ortaya çıkar. Androjen yetmezliği fetal dönemde olursa genital karmaşa, pubertede olursa sekonder seksüel gelişimde yetersizlik, puberteden sonra oluşursa libidoda azalma, enerjinin azalması, güçsüzlük, impotans, yüz ve vücut kıllarında dökülme gibi sekonder seksüel karakterlerde gerilik ortaya çıkar.

Hipotalamus, hipofiz, testis ekseninin çalışmasını PRL, tiroid hormonları, östrojen ve androjenler ile, kullanılan bazı ilaçlar etkilemektedir.

PRL bir hipofiz ön lob hormonudur. Gonad fonksiyonları üzerinde doğrudan fizyolojik bir etkisi görülmemesine karşın, hiperprolaktinemi ortaya çıkınca hipogonadizm gelişmekte, testosteron sentezi ve spermatogenez azalmakta, klinik olarak libido azlığı, impotans ve infertilite şeklinde yakınmalara yol açmaktadır (1).

Tiroid hormonları hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninde etkili olan hormonlardır. Hipertiroidi sırasında östrojen düzeyleri artar. Böylece testosteron düzeyi azalırken T/E düzeyi de küçülür. Hipotiroidi de seksüel fonksiyon kusurları oluşturabilir.

Gonad steroidleri, gonadotropinlerin değerlendirilmesi ve hipogonadizmin tanınması için gereklidir. Endojen veya ekzojen nedenlere bağlı olarak kanda östrojen ve/veya androjen; düzeyleri artarsa hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninin işleyişi bozulur sekonder bir testis yetmezliği gelişir, spermatogenez bozulur fakat, impotans gelişmez.

Gonad fonksiyonları ile glukokortikoidler arasında ilişki vardır. Glukokortikoidler, TRH’ a TSH yanıtını ve GnRH’ a LH yanıtını bozar. Bu nedenle Cushing sendromunda LH düşük bulunur ve sekonder testis yetersizliği gelişir. Östrojenlerin kan düzeylerindeki artış plazmada ki kortizol bağlayıcı proteini arttırır(1).

Testisin endokrin fonksiyonu olan testosteron üretimi ve spermatogenez yaşla birlikte azalmaktadır. Leydig hücrelerinin sayısında ve kitlesindeki azalmaya bağlı olarak, kanda

azalan testosteronun negatif feedback etkilerinin kaybolması sonucunda; gonadotropinlerin kan düzeylerinde artma, hCG uyarısına testosteron yanıtında bozulma olur.

Testosteron, % 38 oranında albumine veya % 60 oranında globüline bağlanarak, % 2 oranında da serbest olarak taşınır. Testosteronun asıl androjenik etkisi hormonun serbest bölümü ile ilgilidir.

Androjenik hormon etkilerinin puberteden önce yetersiz olması durumunda yetersiz miktarda ve dağılımda kıllanma, adale gelişiminde zayıflık, epifiz kırırdağında kapanma gecikmesi sonucu ekstremitelerde uzunluk gibi vücut bulgularının olmasına enükoid yapı, kastre edilmiş erkeklere de enükoid denir. Burada androjenik etki yetersiz olduğundan büyüme kırırdağı kapanmamakta ve boy oransız olarak alt kısım daha fazla olmak üzere uzamayı sürdürmektedir (tipik örnek Klinefelter sendromudur)(1).

2.1.4. Yaşlanan erkekte testosteron metabolizması

Günümüzde erkeklerde yaşlanma ile birlikte gözlenen gonadal fonksiyon bozukluğu ve bunu takip eden androjen seviyesindeki azalma yerleşik bir bilgidir. Yaşla birlikte testis kanlanması azalır. Leydig hücrelerinin luteinizan hormona cevapları bozulur. Hipotalamohipofizer aks disfonksiyonu sonucu gonadotropinlerin salınım frekanslarında ve amplitüdlerinde kayıp olur. SHBG seviyeleri artar. Sonuçta hem total hem de bioavailable testosteron seviyelerinde azalma olur (6). ADAM (Androgen Deficiency In Aging Male), andropoz, yaşlanan erkekte geç başlayan hipogonadizm (GBH: Geç Başlayan Hipogonadizm) gibi çeşitli isimlerle adlandırılan ve özellikle 45-50 yaşlar arasında total testosteron seviyesinde gözlenen düşme eğilimi ile karakterize bu durum, son zamanlarda güncel bir konu olmuştur. ISSAM (The International Society for The Study of The Aging Male) erkekte geç başlayan hipogonadizmi “yaşla birlikte serum androjen seviyelerinde azalma ile karakterize olan, androjenlere genomik hassasiyette azalmanın da eşlik edebildiği, hayat kalitesinde ciddi değişikliklere yol açabilen ve birden fazla organı etkileyebilen klinik ve biyokimyasal bir sendrom” olarak tanımlamaktadır (7,8).

Yaşlanmayla birlikte serum total testosteron, serbest testosteron ve bioavailable testosteron seviyeleri azalırken seks hormon bağlayıcı globulin seviyeleri artar. Baltimore Longitudinal yaşlanma çalışmasında biyokimyasal hipogonadizmin total testosteron seviyeleri göz önüne alınarak 60, 70 ve 80 yaş üstü gruplarda değerlendirildiğinde sırası ile %19, %28 ve %49 oranlarında görüldüğü saptanmıştır. Aynı gruplar serbest testosteron seviyelerine göre değerlendirildiklerinde hipogonadizmin %34, %68 ve %91 oranlarında görüldüğü dikkati çekmektedir (9).

2.1.5. Androjen eksikliği semptomları

1. Cinsel istekte ve özellikle gece ereksiyonlarında olmak üzere ereksiyon kalitesinde azalma
2. Davranışsal değişiklikler, entellektüel kapasitede azalma, yorgunluk, depresyon ve sinirlilik hali
3. Vücut kitlesinde özellikle kas yoğunluğu ve gücünde azalma
4. Vücut kıllarında azalma ve deri değişiklikleri
5. Osteoporozu neden olan kemik mineral yoğunluğunda azalma
6. Viseral yağ dokusunda artış, obezite

Bu hastaların klinik değerlendirmelerinin objektif ölçütlere dayanması ve tedavi altında semptomlardaki iyileşmenin takip edilebilmesi amacıyla birçok standart sorgulama formları tasarlanmıştır. Bunlardan ISSAM ve Türk Androloji Derneği tarafından da önerilen Aging Male Symptoms Questionnaire (AMS) dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır ve Türkçe geçerlilik çalışması da yapılmıştır (10). Biyokimyasal değerlendirmede GBH tanısı için kabul görmüş iki tanımlama vardır. İlk tanımlamada testosteron salınımındaki sirkadiyen ritim göz önüne alınarak sabah 08-11 saatleri arasında alınan serum örneğinde total testosteron düzeyi tayini yapılmaktadır. Total testosteron düzeyi 231 ng/dl ve altında bulunan hastalar hipogonad olarak kabul edilmekte ve testosteron yerine koyma tedavisi uygulanmaktadır. Testosteron seviyesi 346 ng/dl'den yüksek hastalarda ise semptomlara yol açabilecek başka nedenler araştırılmaktadır. Testosteron seviyesi 231-346 ng/dl arasında olan hastalarda ise serbest veya bioavailable testosteron seviyelerinin hesaplanması gerekmektedir. Hesaplanan serbest testosteron

düzeyi < 5.2 ng/dL olanlar hipogonad kabul edilmektedir (7,8). Total testosteron, SHBG ve albümin seviyelerine dayanarak bioavailable ve serbest testosteron düzeyleri hesaplanabilmektedir. Bir diğer sınıflamada ise hastaların androjen yetersizliği semptomları varlığı ön koşul kabul edilmiştir. Depresyon, erektil disfonksiyon, libido kaybı, letarji, sinirlilik, uyku bozuklukları, konsantrasyon bozukluğu gibi androjen yetersizliği semptomları olanlardan total testosteronu < 200 ng/dL olanlar, veya total testosteron 200-400 ng/dL arasında olup serbest testosteron < 8.91 ng/dL olanlar hipogonad kabul edilmiştir. Total testosteron değerleri > 400 ng/dL olanlar ve/veya androjen yetersizliği semptomları olmayanların hipogonad olmadıkları kabul edilmiştir (11).

2.1.6. Yaşlanmayla birlikte gelişen hipogonadizme eşlik eden diğer durumlar

Yaşlı erkeklerde oluşan birçok sorunun temelinde endokrin nedenler yatmaktadır. Yaşlanmayla birlikte hipogonadizm, obezite, metabolik sendrom ve tip 2 diabet sıklığı artar. Obezite hem 5- α redüktaz aktivitesini arttırması hem de hipotalamo-hipofizer aksta disregülasyona yol açması nedeniyle hipogonadizme yol açarken, insülin direnci nedeniyle gelişen hiperinsülinemi SHBG üretimini negatif yönde etkiler. Düşük SHBG, serbest ve total testosteron düzeylerinin erkekte tip 2 diabetes mellitus, abdominal obezite, insülin direnci, dislipidemi ve metabolik sendromla ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (12,13). Hipogonadizm'e bağlı gelişen psikiyatrik semptomlar ile depresyon semptomları örtüşür. Örnek olarak düşük libido, yorgunluk, kendine güvende azalma, iritabilite gösterilebilir. Hipogonad ve metabolik sendromlu yaşlı erkeklerde duygu durum bozuklukları, depresyon, kognitif bozukluklar sık görülür ve çeşitli çalışmalarda testosteron eksikliği ile ilişkilendirilmişlerdir (14-19). Yapılan prospektif bir çalışmada 2 yıllık takip sürecinde hipogonad erkeklerde depresyon sıklığında artış saptanmıştır. Total testosteron düzeyi < 150 ng/dl olan erkeklerde 2 yıllık depresyon sıklığı %29 iken, total testosteron düzeyi 350 ng/dl ve üstü olanlarda bu oran %13 bulunmuştur (14). Rancho Bernardo çalışmasında yaşlı hipogonad erkeklerde Beck Depresyon Ölçeği skoru ile bioavailable testosteron serum düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ters ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada bioavailable testosteron düzeyleri düştükçe Beck Depresyon

ölçeği skorlarının arttığı ve en düşük bioavailable testosteron düzeyi olanlarda en yüksek Beck Depresyon Ölçeği skoru olduğu görülmüştür (15).

2.2. ERKEK HIPOGONADİZMİ TANI VE SINIFLAMA

Erkek hipogonadizmi; testis tarafından testosteron salgısının veya spermatozoa üretiminin veya her ikisinin yetersizliği olarak tanımlanır. Başlıca primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Testiküler yetmezlik; primer hipogonadizm (= hipergonadotropik hipogonadizm) olarak adlandırılırken , hipotalamik ya da hipofizer yetmezlik ise sekonder hipogonadizm (= hipogonadotropik hipogonadizm) olarak adlandırılır. Hipogonadizm sınıflandırılması aşağıda gösterilmiştir (20).

1-Primer hipogonadizm (= hipergonadotropik hipogonadizm)

- Klinefelter sendromu (47 XXY seminifer tübülü disgenezisi)
- Diğer kromozom anormallikleri (XX erkek, XY/XXY, XX/XXY, XXXY, XXXXY, XXYY, XYY)
- Bilateral anorşi
- Leydig hücre aplazisi
- Kriptorşidizm
- Noonan sendromu
- Erişkin Leydig hücre yetersizliği (travma, enfeksiyon, ilaçlar, ve radyasyon)

2- Sekonder hipogonadizm (= hipogonadotropik hipogonadizm)

- Panhipopituitarizm
- İzole LH yetersizliği
- LH ve FSH yetersizliği
 - a. Normal koku ile
 - b. Hipozmi veya anozmi ile
 - Prader-Willi sendromu
 - Laurence-Moon-Biedl sendromu
 - Serebellar ataksi
 - Biyolojik inaktif LH

3- Androjen etkisinde defektler (androjen rezistans)

- Komplet androjen rezistansı (testiküler feminizasyon)
- İnkomplet androjen rezistansı
 - a. Tip I : Reinfenstein Sendromu
 - b. Tip II : 5a-redüktaz eksikliği

4- Kombine (Primer ve Sekonder)

- Yaşlılık
- Siroz
- Orak hücreli anemi

Primer hipogonadizm; Primer hipogonadizm ya Leydig hücrelerinden testosteron üretimi ya da seminifer tubuluslardan sperm üretimi ya da her ikisini birden etkileyen bir defekt vardır. Azalmış testosteron düzeyi veya sperm üretimi primer hipogonadizm akla getirir ve yüksek gonadotropin seviyeleri tanıyı kuvvetlendirir (20).

Sekonder hipogonadizm; Sekonder hipogonadizmde ya hipotalamus ya da hipofizde patoloji mevcuttur ve her iki durumda da gonadotropinlerin yetersiz salgılanması söz konusudur. Testosteron düzeyi düşük, sperm üretimi de azalmış olmakla beraber, gonadotropin düzeyleri de düşük bulunur. Primer ve sekonder hipogonadizm arasındaki majör fark; gonadotropinler ya da GnRH'ın replasmanı ile sekonder hipogonadizmde spermatogenezisin sıklıkla sağlanabilmesidir (20).

2.3. ERKEK HIPOGONADİZMİN DE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

1.Androjen tedavisi: Androjen tedavisi hem primer hem de sekonder hipogonadizmli erkeklerde normal sekonder seks karakterlerini, seksüel fonksiyonu ve seksüel davranışı hem indükleyen hem de idame ettiren primer tedavi modelidir (20-22).

Sekonder hipogonadizmli erkeklerde gonadotropin tedavisi (LH benzeri etkiye sahip hCG-human chorionic gonadotropin kullanımı) ya da GnRH tedavisi, virilizasyonu indüklemek ve libidoyu arttırmak için kullanılabilir. Fakat bu tedavi şekli androjen tedavisine göre hem pahalı hem de komplikedir (daha sık enjeksiyon veya infüzyon pompası gerekir) ve sekonder hipogonadizli hastalarda genellikle fertilizasyon istendiğinde uygulanır. Nadiren, gonadotropin veya GnRH tedavisi bu gibi hastalarda testis hacmini arttırmak için kullanılır (20).

Uzun etkili testosteron esterleri; testosteron propionat, testosteron enanthate ve cypionate hipogonadizmli erkeklerde androjen replasman tedavisi için halen en çok tercih edilen, en etkili, en ucuz ve en pratik androjen preparatlarıdır. Bu preparatlar oral aktif androjenlerden daha etkili ve daha az yan etkiye sahiptir. Oral testosteron hem hepatotoksiktirler hem de normal virilizasyonu sağlamazlar. Testosteronun; sublingual, subkutan testosteron pelletleri şeklinde ve skrotum üzerine transdermal peç şeklinde kullanımları ile başarılı sonuçlar bildirilmişse de halen en yaygın kullanım şekli uzun etkili testosteron esterleri testosteron propionat, testosteron enanthate ve testosteron cypionate'ın i.m. yolla kullanımındır (20,23,24).

Androjen replasman tedavisinde testosteron enanthate ya da cypionate genellikle 200 mg, i.m, 2 haftada bir uygulanır (22,23). 200 mg i.m. enjeksiyondan 1-2 gün sonra kan testosteron düzeyleri normal değerlerin üzerine çıkar ve gittikçe azalarak 2 hafta kadar sonra normal değerlerin alt sınırına kadar iner. İdeal olan enjeksiyondan bir hafta sonra kan testosteron düzeylerinin orta-normal değerlerde olması ve yeni enjeksiyon yapıldığında normalin alt sınırının üzerinde bulunmasıdır (22).

2.Gonadotropin Tedavisi: Gonadotropin tedavisi sadece sekonder hipogonadizmli hastalarda etkilidir. Androjen yetmezliğinin tedavisinde kullanılan hCG, LH'ya benzer, Leydig hücreleri üzerindeki reseptörlere bağlanır ve testisten endojen testosteron üretimini uyarır. hCG genellikle 1000-2000 IU dozda i.m veya subkutan haftada bir kez olarak

başlanır. Daha sonra arttırılarak 1000-2000'ü haftada 2-3 kez uygulanır. Bazen, sekonder hipogonadizimli erkeklerde daha düşük ve daha yüksek dozlar gerekebilir. Subkutan veriliş genellikle i.m emjeksiyonlar kadar etkilidir (25).

Sekonder hipogonadizimli erkeklerde hCG tedavisinin testosteron enanthate veya cypionate tedavisine göre bazı avantajları vardır. hCG testiküler büyümeyi uyarır ki bu prepubertal dönemdeki hastalarda önemlidir. hCG tedavisi ile aynı zamanda daha stabil testosteron seviyeleri oluşur.ve libido ve enerji düzeyi daha az fluktuasyon gösterir. En önemlisi, hCG tedavisi spermatogenezisi başlatacak yeterli intratestiküler testosteron üretiminin uyarılması için gereklidir (25).

hCG tedavisinin olumsuzluklarına gelince; testosteron esterleri ile tedaviye göre daha sık enjeksiyon gerekir ve daha pahalıdır. Bazı hastalarda E2 seviyesinde yükselmeye ve jinokomastiye sebep olabilir. Nadiren, hCG'ye karşı antikor gelişimi hCG'nin etkisini azaltabilir veya tam olarak etkisiz kılabilir (25).

Gonadotropin tedavisi için esas endikasyon; sekonder hipogonadizimli erkeklerde spermatogenezisin uyarılması, fertilitenin sağlanmasıdır. Pubertal gelişimi tamamlamamış (testis hacmi genellikle <4 ml) prepubertal sekonder hipogonadizimli hastalarda spermatogenezisin başlatılması için genellikle hem LH hem de FSH aktivitesi olan tedavi protokolü gerekir. Bu kombinasyonla spermatogenezis bir kez başlatıldıktan sonra, devamında tek başına hCG yeterli olabilir. Prepubertal dönemdeki parsiyel gonadotropin yetmezliği olan hastalarda (testis hacmi genellikle >4ml) tek başına hCG tedavisi spermatogenezisi başlatabilir. hCG tek başına fertilitayı sağlayacak spermatogenezisi oluşturamazsa, hMG genellikle eklenir. Başlangıç dozu 75 IU i.m veya s.c., haftada 3 kezdir. Sperm sayısı her ay kontrol edilir. Eğer 6 ay içinde yeterli cevap alınamazsa hMG 75-150 IU dozda; haftada 3 kez uygulanır (20,25).

3. GnRH Tedavisi: Pulsatil GnRH tedavisi hipotalamik hastalığı olan ve normal hipofiz fonksiyonlu sekonder hipogonadizimli hastalara uygulanmaktadır. İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizimli (Kallmann sendromu) hastalarda pulsatil GnRH sekresyonunda yetmezlik vardır ve bu hastalar GnRH tedavisi yapılan en büyük grubu oluşturur. Bu hastaların hepsi gonadotropin tedavisine cevap vermelerine rağmen, düşük doz pulsatil GnRH tedavisi; sekresyonun normal endojen paternini taklit eder ve daha fizyolojik bir tedavi rejimidir (26).

2.4. YAŞLI HASTALARDA ANDROJEN EKSİKLİĞİ İÇİN BİR TARAMA ANKETİ OLARAK ADAM QUESTIONNAIRE

Yaşlanmayla birlikte erkeklerde meydana gelen soma tik, psikolojik ve seksüel değisikliklerle kadınlardaki menapoz farklıdır. Kadınlarda hem olusma süresi hem de hormonal değerlerdeki değisimler de daha keskin sınırlar mevcutken; erkeklerde bu olay daha yavas seyirlidir ve kisiler arasında farklılıklar gösterir. Dolayısıyla bu klinik ve biyokimyasal durum için eskiden kullanılan “andropoz”, “erkek menapozu” ve “male klimakterium” terimleri yerini “ADAM” ve “PADAM” gibi terimlere bırakmıştır(27).

Uluslararası Androloji Dernegi (International Society of Andrology–ISA) ve Uluslararası Yaşlanan Erkek Çalışma Dernegi (International Society for the Study of the Aging Male- ISSAM) 2004 yılında Prag’daki 4. ISSAM kongresinde sendromu “geç baslayan hipogonadizm (late-onset hypogonadism-LOH)” olarak tanımlamıştır(28).

Geç baslayan hipogonadizm tanısı mutlaka klinik ve biyokimyasal olarak konulmalıdır. Klinik tanı için birden fazla sorgulama formu vardır. Ancak, günümüzde popülaritesini arttıran form AMS-SF’dir. AMS-SF, yaşlanmaya bağlı meydana gelen somatik, psikolojik ve seksüel değisiklikleri alt gruplara ayırarak değerlendiren bir formdur. Ancak, tanı sadece bu formun sonucu ile konulamaz. Klinik şüphe karşısında önce form doldurulur, kesin tanı isteniyorsa mutlaka hormonal değerlendirme (seks hormonları) yapılmalıdır(29,30).

Testosteron seviyelerinin yaşla birlikte düştüğü bilinmektedir. Henüz bilinmeyen ise, testosterondaki düşüşün bir semptom kompleksi ile ilişkili olup olmadığıdır. Bu çalışma, düşük biyoyararlanıma sahip testosteron (BT) seviyeleri olan erkeklerde belirli semptomların daha sık görülüp görülmediğini araştırdı. Bunlar ise, yaşlı erkeklerde androjen eksikliği (ADAM) için bir anketi değerlendirmek için kullanıldı. Düşük BT’yi taramada ADAM anketinin geçerliliği; 40-62 yaşlarında 316 hekimde test edildi. Bu popülasyonun %25’inde düşük BT seviyeleri vardı. Hiçbirinde luteinizan hormon (LH) artışı yoktu. ADAM anketinin %88 sensitivite, %60 spesifitesi vardı. Anket, farklı 10 erkekte 2-4 hafta içinde ikişer kez yapıldığında, varyasyon katsayısı %11.5 olarak belirlendi. 34 ADAM pozitif hastada yapılan ikinci bir çalışmada, bazılarında disfori

semptomları görülen biçimde %37'sinde normal BT seviyeleri tespit edildi. Son olarak, testosteron ile tedavi verilen 21 hasta içinde, ADAM anketinde düzelme 18'inde görüldü. (P=0 .002). Bu veriler yaşlanmakta olan erkeklerde, düşük BT seviyeleri ile ilişkili bir semptom kompleksi görüşünü desteklemektedir. Ayrıca, ADAM anketi; 40 yaş üstü erkeklerde androjen eksikliğini belirlemede iyi bir tarama anketi gibi görünmektedir (31).

Androjenle ilişkili olduğu düşünülen çeşitli parametreleri araştırmak için bir anket geliştirildi. (Ek 1). ADAM anketinde pozitif bir sonuç, 1 veya 7 veya herhangi diğer 3 soruya müspet bir ("evet") yanıtı verilmesi şeklinde tanımlandı.

Bu çalışma, ilk kez ADAM için bir noninvazif tarama testini onaylamaktadır. ADAM anketi, yüksek sensitivite, kabul edilebilir spesifisite ve iyi bir sınıf içi güvenilirlik gösterdi. Testosteron tedavisi birçok semptomları düzeltirken, ADAM anketinin geçerliliğini de destekledi. Bu çalışma, hipogonadizmi olan 40 yaş üstü erkekleri belirlemede klinik bir tarama aracı olarak ADAM anketi kullanımını desteklemektedir. Ayrıca, ADAM anketi, testosteron tedavisine terapötik cevabı değerlendirmede faydalı bir araç gibi görünmektedir (31).

Karar olarak, burada rapor edilen çalışmalar, testosteron eksikliği olan orta yaş ve daha yaşlı erkekleri belirlemede bir tarama anketini onaylamaktadır. Ayrıca bu bulgular; terapötik müdahale gerektirebilecek, yaşla ilişkili testosteron azalmasına bağlı bir semptom kompleksi tanımlamaktadır. Bu semptom kompleksinin ADAM sendromunu tanımladığı öne sürülmektedir (31).

2.5. Yaşlanan Erkeklerde Androjen Replasman Tedavisi

Yaşam süresindeki dramatik artış, bir yandan insanın yaşlanmasına bağlı intrinsek faktörler diğer yandan ise bunun neticesinde ortaya çıkan sağlıktaki bozulma ile önemli ölçüde kısıtlanmaktadır. Erkeklerde yaşlanma ile birlikte libidoda azalma, potensin düşmesi, kemik kaybı, kas kitlesi ve gücünde azalma, iştah azalması, hafıza bozuklukları ile psikolojik değişiklikler gibi özellikle hipogonadizmde görülen bazı belirtiler ortaya çıkar (32). Diğer yandan, yaşlanmaya paralel olarak serum androjenlerinde de düşüş olduğu açık olarak gösterilmiştir. Testosteron konsantrasyonu her dekad için yaklaşık 100 ng/dl düşer. 25 ile 75 yaşları arasında serum serbest testosteronu %50-60 oranında düşerek, 430 ± 100 pmol/l'den 220 ± 80 pmol/l'ye iner (33).

İleri yaş erkeklerde önemli bir morbidite nedeni olan kemik kırıklarının da testosteron düşüşü ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. Kalça kırığı sıklığı 65 yaş üzeri erkeklerde 4-5/1000 oranında görülürken, vertebra kırıklı erkeklerin %20'sinde ise hipogonadizm bildirilmektedir (34). Yaşlı erkeklerde hipogonadizm ile birlikte ortaya çıkan klinik belirtiler bir çok derlemede geniş olarak incelenmiştir. Bütün bu veriler, bahsedilen belirtilerden testosteronun eksikliğinin sorumlu olabileceği ve testosteron replasman tedavisi ile belirtilerin geciktirilebileceği ya da önlenilebileceği kanısını uyandırmıştır. Aşağıda, yaşlı hipogonadal erkeklerde testosteron kullanılarak yapılan Androjen Replasman Tedavisi (ART) konusunda literatür bilgileri değerlendirilmiştir.

2.5.1. Optimal Androjen Replasman Tedavisi

İdeal bir hormon replasman tedavisi i) kanda fizyolojik düzeyde testosteron konsantrasyonu oluşturabilmeli (sabah saat 08.00 - 12.00 arasında alınan kanda 400 - 700 ng/dl olacak şekilde); ii) günlük testosteronun salınım ritmini oluşturabilmeli; ve iii) normal DHT/testosteron ve östradiol/testosteron oranlarını koruyabilmelidir (35). 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.

Günümüzde Androjen Replasman Tedavisi için kullanabileceğimiz pek çok preparat mevcuttur.(Tablo 1)

Tablo 1. Kullanımda olan testosteron içeren preparatlar

Enjektabl	Testosteron cypionate	200-400 mg 3-4 haftada bir IM
	Testosterone enanthate	200-400 mg 2-4 haftada bir IM
	Mikst testosterone esterleri	250 mg her 3 haftada bir
	Testosterone undecanoate	1000 mg 12 haftada bir
Oral	Fluoxymesterone	5-20 mg her gün
	Methyltestosterone	10-30 mg her gün
	Testosterone undecanoate	120-200 mg her gün
	Mesterolone	25-75 mg her gün
Subkutan	Testosteron implantları	1200 mg her 6 ayda bir
Transdermal	Skrotal yapışan bantlar	2,5-7,5 mg gün
	Non-skrotal yapışan bantlar	10-15 mg gün
	Jel formları	5-10 g/gün
Bukkal	Biyoadhezif tablet	30 mg günde iki defa

Testosteron kullanımı için günümüzde çok sayıda Androjen preparatları mevcuttur.

1. İntramuskuler yolla kullanılan testosteron esterleri (testosteron enanthate, propionate, cypionate): Vücutta günde yaklaşık 7 mg testosteron yapılmaktadır. Bu da dışarıdan intramuskuler yolla iki hafta aralıklarla 200 mg testosteron verilmesiyle sağlanılabilir. Bu dozda daha seyrek enjeksiyonların yapıldığı hastalarda son enjeksiyondan önce semptomlar yeniden ortaya çıkabilmektedir (36). Dozun tamamının vücuda girdiğinden emin olunması en önemli avantajıdır. Ancak, enjeksiyonu takiben ilk 3-5 gün süresince kandaki konsantrasyonu fizyolojik sınırların çok üzerinde kalır. Birinci saatteki konsantrasyonunun normalden 100 kat fazla olduğu gösterilmiştir (35). 8 ve 10.

günlerden sonra ise hızla düşerek, fizyolojik sınırların altına iner. Buda hastanın psikolojik durumunun bozulmasına ve enerji eksikliği duygusunun ortaya çıkmasına neden olabilir. Ayrıca, serum düzeyleri testosteronun salınım ritmine de hiç uymaz. Maliyetinin düşük olması tercih nedeni olabilir. Enjeksiyonların ağırlı olması, 2 hafta aralıklarla enjeksiyon yapılmasınının gerekmesi ise sınırlayıcı faktörleridir.

2. Subkuten implante edilen testosteron pelletleri ve uzun etkili testosteron esterlerinin enjeksiyonu (Testosterone-bucyclate, testosteron undecanoate): Bunlar da optimal fizyolojik replasman şartlarını sağlamazlar. Testosteron konsantrasyonu daha uzun süreli fizyolojik limitler içerisinde kalsa bile, günlük salınım ritmini oluşturamamaktadır. Sabah kan düzeyi normal olmakta ama öğleden sonra ve akşam konsantrasyonları fizyolojik sınırları aşmaktadır. Diğer yandan, yan etkisi görüldüğünde ya da başka bir hastalık ortaya çıktığında hormonun etkilerini kesmek kısa süre içerisinde mümkün olmamaktadır.

3. Oral preparatlar (Mesterolone ve testosteron undecanoate): Yeterli etkiyi sağlamak için yüksek dozda kullanılmaları gerekir. Bu amaçla günde yaklaşık 160 mg testosteron undecanoate tavsiye edilir (36). Serum testosteron düzeyi çok değişkenlik gösterir ve takibi güçtür. Günlük fizyolojik salınım ritmine uymaz. Serum DHT/testosteron oranı normalde %15 olması gerekirken, bunlarda sıklıkla %50'nin üzerinde kalır.

Mesterolone androjenik etki gösteren, fakat gonadotropinlerin salgılanmasını pek inhibe etmeyen bir testosteron türevidir. Ağızdan günde 50-100 mg dozunda kullanılır (36).

4. Skrotal ve skrotal olmayan transdermal testosteron uygulaması: Gün içi fizyoloji salınım ritmine daha çok uyurlar. Ancak oldukça pahalıdır. Plastik yamaların atıldıkları zaman çevreyi hormon ile kirletmeleri sakınca oluşturur. Gerçekten de testosteronun sadece %20'si emildiği için geri kalan %80'i etrafa atılmaktadır (5). Skrotum dışında cilde uygulanan yamalarda traş yapılması gerekmemekle birlikte, bunların rahatsız edici ölçüde irritasyon yaptıkları bildirilmektedir. Her iki uygulamada da beklenen kan düzeylerini tahmin etmek mümkün değildir. Özellikle skrotal uygulamalarda DHT/testosteron oranı normalin çok üzerinde kalabilmektedir. Uygulama rahatlığı ve enjeksiyon gerektirmemesi avantajlarıdır. Pahalı olmaları, skrotal yüzeyin dar olması

durumunda uygulanım güçlüğü oluşturması, düşebilmesi, skrotum dışı uygulananlarda çoğunlukla 2 yamanın yapıştırılması gereği ise dezavantajlarıdır.

5. Ağız mukozasına uygulanan bukkal testosteron tabletleri: Emilim oldukça hızlıdır. Bu nedenle ilk birkaç saat boyunca fizyolojik konsantrasyonun üzerine çıkar ve arkasından çok düşer (37). 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.

2.5.2. Testosteron ile yapılan Androjen Replasman Tedavisi 'nin etkileri

2.5.2.1. Psikolojik fonksiyonlar ve hafıza üzerine etkisi

Optimal testosteron replasmanı yorgunluk, depresyon ve uyku bozuklukları üzerinde hızlı bir düzelmeye 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 (38). Testosteronun Alzheimer's hastalığını önleyici etkisi üzerinde çalışmalar vardır. Testosteronun glia hücreleri ve astrositler gibi androjen-duyarlı nöronlar üzerinde lokal nitrojen oksid sentezini artırarak inflamatuvar interlökin-6 yapımını azalttığı gösterilmiştir. Buda, beyinde Alzheimer's hastalığının gelişiminden sorumlu erken evre diffüz plak gelişimini azaltmaktadır (39).

2.5.2.2. Cinsel fonksiyonlar üzerine etkisi

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 (40). Ancak ereksiyon bozukluklarının sadece androjen eksikliğinden kaynaklanmadığı göz önüne

alınırsa, seçilmemiş hastalarda testosteron kullanılmasından bir fayda beklenmemesi gerektiği de unutulmamalıdır.

2.5.2.3. Vücut kompozisyonu üzerine etkisi

Testosteronun yağsız vücut kitlesini (lean body mass; LBM) artıracak şekilde vücut ve organlara ait yağ miktarını azaltıcı etkisi bulunmaktadır. Plasebo kontrollü çalışmalarda testosteron replasmanının LBM'i arttırdığı gösterilmiştir (41). Snyder ve ark, skrotal yama kullanarak testosteron replasmanı yaptıkları ve 36 ay izledikleri plasebo kontrollü bir çalışmada LBM'de ortalama 1.9 kg artış, yağ kitlesinde ise 3 kg düşme bildirmişlerdir (41). Ancak LBM'de görülen bu artış kas kuvvetindeki artışla birlikte olmamıştır. Yağ kitlesindeki azalmanın ise özellikle kol ve bacaklarda, cilt altı dokularda görülürken, metabolik bakımdan daha önemli olan organlara ait yağ dokusunda belirgin olmaması, bu konuda başka çalışmalara da ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir. Diğer yandan, tedavi süresi uzadıkça, yağ kitlesindeki azalma da belirgin hale gelmektedir (42).

2.5.2.4. Kas kuvveti üzerine etkisi

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 (43). Ancak, değişik hasta gruplarında alt ve üst ekstremitelerde kuvvet testleri yapıldığı zaman alınan sonuçlar farklılık göstermektedir. 12 aylık bir çalışmada, yaşlı hipogonadal erkeklerde testosteron replasmanı yapılmış ve el kavrama kuvvetinde plaseboya göre anlamlı bir artış saptanmıştır (42). Bunların aksini gösteren çalışmalar da bildirilmiştir (44). Alt ekstremitelerde yapılan çalışmalarda da çelişkili sonuçlar bildirilmektedir (41,42). Urban ve ark, testosteron replasmanı ile kas kitlesinde ve kuvvetinde artış geliştiğini bildirmiş olmakla birlikte (45), 3 yıl süreyle testosteron replasmanı yapılan erkeklerde ise kas kuvvetlerinde subjektif anlamlı artış gözlemlenirken, bulgular objektif kriterlerde elde edilememiştir (41). Testosteron replasmanının kas kuvveti üzerine etkilerinde değişik

sonuçların bildirilmiş olması, çalışmaların kısa süreli ve kısıtlı hasta gruplarında yapılmış olmasının yanı sıra, kuvvet ölçümlerinin teknik olarak güçlüklerinin de bulunmasına bağlanılabilir.

2.5.2.5. Kemikler üzerine etkisi

Uzun süreli testosteron tedavileri kemik dansitesini düzelterek normal kemik kitlesini yıllarca sürdürebilir. Değişik derlemelerde, osteoporoz bulunan yaşlı erkeklerde Androjen Replasman Tedavisi '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 (44). Sih ve ark, ise kontrollü çalışmalarında bu sonuçları desteklememektedirler (42). Testosteron özellikle lumbar vertebralarda olmak üzere, kemik mineral dansitesini düzeltir ve bu düzelme testosteronun < 200 ng/dl olduğu erkeklerde daha belirgin olur (46).

2.5.2.6. Lipidler ve kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

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 (47). Bu değişikliklerin 12 aylık testosteron replasman tedavisi süresince devam ettirilebildiği ve tedaviyi kestikten sonra 3 ay içerisinde tekrar kaybolduğu gösterilmiştir (35). Testosteronun HDL kolesterol üzerinde bir değişiklik yapmadığını gösteren başka çalışmaların yanısıra, düşürdüğü ya da yükselttiği konusunda bildiriler de olmuştur (44). Ancak, anjiografi ile koroner arter hastalıkları değerlendirildiğinde ileri derecede koroner hastalığı olan erkekler koronerleri daha az daralmış olanlara göre daha düşük testosteron

düzeyine sahip olma eğilimi göstermektedirler. Başka araştırmacılar da testosteronun insülin direnci ve hipertansiyon üzerine faydalı etkilerini bildirmiş ve liposentezi azalttığını, abdominal yağlarda ise lipolizisi arttırdığını göstermişlerdir (49). Berglund ve ark, orşiektomi yapılan erkekte yüksek doz testosteron kullanılarak, koroner kalp hastalığı için bir risk faktörü olarak bilinen lipoprotein-a'nın redüksiyonunun arttırılabildiğini gözlemlemişlerdir (50).

Sonuç olarak, testosteron kardiyak durum üzerine negatif bir etkiye sahip olmayıp aksine koruyucu bir etkiye sahip olarak da görülmektedir. Yine de kısa süreli kullanımlarında gözlenen bu faydalı etkisinin uzun süreli kullanımlarda da devam edip etmediği kesin olarak ortaya konmuş değildir.

2.5.2.7. Kan pıhtılaşma mekanizması üzerine etkisi

Testosteronun kan pıhtılaşma mekanizması üzerine olumsuz bir etkisi olduğu bildirilmemiştir. Endojen testosteron seviyesinin fibrinolizisin ve doku plazminojen aktivatörlerinin uyarılmasıyla paralellik gösterdiği, neticede fibrinolitik aktiviteyi artırarak ve fibrinojeni düşürerek koroner arter hastalıklarını azalttığı ileri sürülmektedir (51).

2.5.2.8. Androjen replasman tedavisi ve Prostat

Yaşlanan erkekte testosteron kullanılarak yapılan Androjen Replasman Tedavisi'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 Androjen Replasman Tedavisi başlamadan önce bunun elimine edilmesi için her türlü gayret sarf edilmelidir (52). Bunun yanı sıra, tedavi sürecinde PSA değerleri sürekli olarak takip edilerek, gizli kalmış bir prostat kanserinin olası aktivasyonunun erken dönemde saptanması da sağlanılmalıdır.

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 (53). Testosteron replasmanı yapılmış hipogonadal erkeklerin ve kontraseptif amaçlı testosteron kullanan erkeklerin prostat volümleri ve PSA değerlerinin de normal erkeklere göre anlamlı bir farklılık göstermediği ortaya konulmuştur. Hatta prostat volümü ile serum testosteron konsantrasyonu arasında ters bir ilişki bulunduğu bile gösterilmiştir (54). Gerçekten de, BPH'nın özellikle prostatın stromasında östrojen/androjen oranındaki artış ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Comhaire, bir derlemesinde kendi gözlemlerine göre erkeklerde Androjen Replasman Tedavisi uygulamasının PSA'da anlamlı bir düşüş yaptığını bildirmekte ve Androjen Replasman Tedavisi 'nin BPH'ya neden olmayacağı ya da ilerletmeyeceği görüşünü savunmaktadır (35). Parenteral testosteron kullanan ve 2 yıl takipleri yapılan yaşlı erkeklerde hiçbir olguda mesane çıkımı obstrüksiyonuna ait belirti ortaya çıkmamıştır (53).

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 (55). Bununla uyumlu olarak, testosteron tedavisinin prostat kanseri gelişimini başlattığına, mevcut kanseri stimüle ettiğine ya da endojen testosteron seviyesi ile BPH arasında bir ilişki bulunduğu dair kesin kanıtlar yoktur (56). Gerçekten de, 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 (57).

Çoğu çalışmada da hipogonadal erkeklerde yapılan testosteron replasman tedavisinin prostat kanseri gelişim riskini arttırmadığı bildirilmektedir (58). Snyder ve ark, skrotal testosteron yaması kullanarak uzun süre takip ettikleri yaşlı erkeklerde ne prostat kanseri ne de idrar akım hızları bakımından bir fark olmadığını göstermişlerdir (59). Diğer yandan, gerek cerrahi gerekse LHRH agonistleri ile yapılan kastrasyonun veya antiandrojenlerin metastatik prostat kanserinin agresivitesini geçici de olsa azalttığı şüphesizdir. Ancak bu, testosteron verilmesinin prostat kanserini provake edeceği anlamına da gelmemektedir. Bir çalışmada vücut geliştirmek amacıyla diğer ilaçların yanı sıra

yüksek doz testosteron kullanan bir erkekte prostat kanseri geliştiği bildirilmiş, ama böyle kanser gelişimini uzun süreden beri alınan diğer ilaçların yanında sadece testosterona bağlamanın da doğru olmayabileceği ifade edilmiştir (60).

Serum androjenleri ile prostat kanseri arasında kesin bir ilişki gösterilmemiştir. Yüksek testosteron konsantrasyonu ile artmış prostat kanseri riski arasındaki ilişki olasılıkla androjen reseptörleri aracılığı ile meydana gelmektedir (61). Bu reseptörde normalin altında C-A-G tekrarlarına neden olan genetik bir mutasyonun gelişmiş olması, transkripsiyonel aktiviteyi artırır. Buda, artmış prostat kanseri prevalansı ile birlikte görülen hücresel seviyede androjenik aktivitenin artımı ile sonuçlanır (61). Demek ki, prostat kanseri gelişiminde testosteronun direkt etkisinden çok, androjen reseptörünün moleküler yapısı önem kazanmaktadır. Diğer yandan, prostat hücrelerinin sirkülasyondaki yüksek miktarda testosterona uzun süreli maruz kalmalarının, genetik olarak androjen reseptörleri normal bile olsa prostat kanseri gelişimini kolaylaştırabileceği de akılda tutulmalıdır.

Yanıt arayan bir diğer konu ise prostat kanseri için prekürsör lezyonların Androjen Replasman Tedavisi ile klinik hastalık düzeyine stimüle edilip edilmeyeceğidir. Eksperimental çalışmalarda, spontan prostat kanseri gelişim sıklığının, tedavi edilmeyen kontrollerle karşılaştırıldığı zaman androjen verilmesi ile yarıya indiği gözlenmiştir (62). Hücre kültürü ile yapılan deneysel ortamlarda testosteron kullanılarak prostat kanseri gelişimi inhibe edilebilmiştir (63). Zhau ve ark, androjen eksikliğinin in vitro şartlarda androjene bağımsız prostat kanserinin gelişimini hızlandıracağını göstermişlerdir (64). Ayrıca, prostat kanseri gelişimi riskinde esas olan periferik kandakinden çok prostat dokusu içerisindeki testosterondur. Kastre edilmiş yaşlı ratlarda dışarıdan testosteron verildiği zaman, testosteron konsantrasyonunun prostat dokusunda periferik kana göre daha düşük kaldığı da bulunmuştur (35). Dışarıdan testosteron verdiğimizde, bu testosteronun testislerde Leydig hücrelerinden salgılanan testosteronu baskılaması ile deferensial venler ya da Santorini pleksusu vasıtasıyla prostata testosteron girişinin azalarak prostat içi testosteron konsantrasyonunun, periferde yüksek olsa bile, düşürülebileceği görüşü ileri sürülmüştür (35). Bütün bunlar, periferik kandaki testosteron düzeyinin tek başına, prostat içi efektif androjen konsantrasyonunun tahmin edilmesinde yetersiz kalacağını ortaya koymaktadır.

Yine de, bu güne kadar yapılmış olan araştırmalar güven verse bile, yaşlı erkeklerde Androjen Replasman Tedavisi 'nin prostat üzerine olan olası etkilerinden emin olmak için uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğu şüphesizdir. Kesin olan řu ki, bilinen prostat kanserli olgularda testosteron başlanılması kontrendikedir. BPH testosteron replasmanı için bir kontrendikasyon değildir, ama tedavi sırasında miksiyon güçlüğünün artmasının androjenik stimölasyona bağlı olabileceği düşünölerek BPH'ya spesifik tedavilerin de eklenmesi, doz azaltılması ya da tedavinin kesilmesi düşünölabilir (60). Keza meme kanseri bulunan erkeklerde de testosteron kontrendikedir, çünkü östrojene çevrilerek meme kanseri gelişimini artırabilir.

2.5.2.9. Testosteron tedavisinin diğer etkileri

Testosteronun östrojene çevrilmesi ile hafif ya da orta derecede jinekomasti gelişebilir ve bazen ağrılı da olabilir. Testosteronun akne gelişimini artırıcı özelliği de vardır. Sıvı ve yağ-dışı vücut kitlesindeki artışa bağlı olarak, erkekte kilo artımı görölabilir (66). Her ne kadar testosteronun hipertansiyonu artırabilecek, periferik ödeme yol açabilecek hatta konjestif kalp yetmezliğini uyarabilecek şekilde sıvı retansiyonu yapacağı düşünölse de, bu güne kadar bildirilen çalışmalarda böyle bir etkisi bildirilmemiştir.

Testosteron gece uykularında apne nöbetlerini de uyarabilir. Yaşlılarda subklinik koroner arter hastalığı riski fazla olacağından, testosteron kullanılması neticesi obstrüktif uyku apnelerinin gelişmesi desaturasyon yapan ve hayatı tehdit edebilen aritmilerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Testosteron kullanılan bir erkekte solunum yollarında kollaps geliştiği, tedavinin kesilmesini takiben düzeldiği bildirilmiştir (67). Diğer yandan, transdermal testosteron yaması kullanılan erkeklerde plasebo ile karşılaştırıldığında respiratör distres indekslerinde herhangi bir fark bulunmamıştır (59).

Eritropoetin uyarıcı etkisinden dolayı hemoglobin, eritrosit ve hematokrit düzeyleri bazen aşırı yükselebilir (53). Yaşlı hipogonadal erkeklerde Androjen Replasman Tedavisi 'ni takiben polistemi gelişme sıklığı %7'dir (68). Hematokritin %51'e ulaşması durumunda dozun azaltılması, %54 olduğunda ise tedavinin kesilmesi önerilmektedir. Koroner arter hastalığı varsa, hematokritin %50'nin üzerine çıkması durumunda tedaviyi bırakmak daha güvenli olacaktır. Testosteron dozu azaltılmasına rağmen hemoglobin konsantrasyonu

düşmez ise flebotomi bile gerekebilir. Testosteron replasmanına bağlı polistemi başka çalışmalarda da bildirilmiştir. Polisteminin hiperviskozite sendromuna yol açarak, kalp yetmezliği ve ani bayımlara neden olması ya da uykuda apne nöbetlerini artırması mümkündür. Özellikle parenteral uygulamalarında erken dönemde bu yükselme ile karşılaşılabilir. Bu nedenle doz azaltarak ya da transdermal yamalar ile uygulama yapılarak polistemi önlenilebilir. Bununla birlikte yaşlı erkeklerde hemoglobinin hafif yükselmesi faydalı da olabilir. Anemisi bulunan erkeklerin %50'sinde Androjen Replasman Tedavisi 'ni takiben anemi düzelmektedir (59).

Uzun süreli testosteron kullanımı testislerde atrofi ve spermatogenez bozukluğuna yol açabilir.

2.5.3. Androjen Replasman Tedavisi yapılan hastaların takibi

Androjen Replasman Tedavisi yapılacak hastaların prostatizm semptomlarındaki değişikliklerin izlenmesi bakımından 6 ila 12 ay aralıklarla kontrolü uygun olur. Tedavini ilk yılı içerisinde 2 veya 3 kez, daha sonra ise her yıl rektal prostat muayenesi ve PSA ölçümü mutlaka yapılmalıdır (36). Tedaviden önce hematokrit ve lipid profilleri tayin edilmeli, 3 ay sonra, arkasından da yılda iki kez tekrar edilmelidir.

Ancak önemli bir nokta da çalışmaların çoğunlukla sağlıklı hipogonadal yaşlılarda yapılmış olmasıdır. Bu nedenle, zayıf bünyeli ve beraberinde başka sistemik hastalıkların da bulunduğu erkeklerdeki sonuçların nasıl olacağı, yeni gözlemlerin bildirilmesini beklemektedir.

2.5.4. Androjen Replasman Tedavisi Kontrendikasyonları (69)

1. Prostat kanseri
2. Süpheli parmakla rektal muayene
3. Yüksek PSA düzeyi (>4ng/dl)
4. Meme kanseri
5. Prolaktinoma
6. Ciddi alt üriner sistem yakınmaları

7. Yüksek hemotokrit düzeyleri
8. Ciddi kalp yetmezliği
9. Uyku apnesi

Serum lipid düzeyi yüksek olanlarda kesin bir kontrendikasyon yoktur. Ancak bu hastalarda testosteron dozunun düşürülmesi önerilmektedir(70).

Benign Prostat Hiperplazisinde(BPH) ART'nin semptomları etkilemediği dolayısıyla kullanılabilmesi belirtilmektedir(71).

ART'nin prostat kanseri gelişimine yol açtığına dair kesin bir kanıt bulunmamaktadır. Ancak prostat kanserli olgularda kanserin ilerlemesine neden olur(72).

2.5.5. 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 karacigerde hemorajik kistler, sarılık, benign ya da malign karaciger tümörlerine yol açabileceği belirtilmektedir(73).

Testosteron, ciltte akne oluşumuna yol açabilir. Ancak yüksek doz tedavilerde akne fulminans meydana gelebilir ve tedavinin kesilmesi gerekebilir(71). 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(71).

2.6. MESTEROLON (PROVİRON)

Mesterolol androjenik etki gösteren, fakat gonadotropinlerin salgılanmasını pek inhibe etmeyen bir testosteron türevidir. Ağızdan günde 50-100 mg dozunda kullanılır Mesterolol oldukça eski bir molekül olmasına karşın biyolojik etkileri iyi anlaşılmamış bir androjen preparatıdır. Diğer androjenlere göre karaciğer toksisitesinin olmaması, estrojene aromatize olmaması, gonadotropinleri suprese etmemesi ve toksik dozunun saptanamamış olması gibi önemli avantajları vardır. SHBG'ye yüksek afinite ile bağlanarak serbest testosteron fraksiyonlarını artırır, SHBG düzeylerini baskılar. Antiöstrojenik etkileri vardır. Sperm sayısını arttırdığı için infertilitede kullanılmış ve kısmi faydaları gösterilmiştir. Bunun yanında prostat, lipid profili ve metabolik parametreler üzerine etkileri çalışılmamıştır. Dihidrotestosteron benzeri etki yaptığı için prostat üzerine nötr bir etki yapması beklenebilir.

3. MATERYAL ve METOD

Çalışmamıza total testosteronu düzeyi 300 ng/ml 'nin altında olan veya Estradiol (E2) düzeyi 30 ng/ml'in üstü veya Sex Hormon Binding Globulin (SHBG) düzeyi 32 nmol/L'in üstü veya Prolaktin (PRL) düzeyi 20ng/ml'in üstü olan hastalardan androjen eksikliğine bağlı semptomları için sorulan ADAM'S anket sorularına olumlu yanıt verenler veya bu hormon değerlerinden birinin olması koşulu ile beraber 55 yaş altı erken Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) olan veya varikosel, infertilite, osteoporozu olan erkek hastalar alındı.

Çalışmamız Yüzüncü Yıl Üniversitesi (YYÜ) İlaç Araştırmaları Etik Kurulunun 11.06.2009 tarihinde yapmış olduğu toplantıda 2008/06 karar sayısı ile kabul edilmiştir. Ayrıca, YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığınca Proje nosu 2008-TF-U130 ile desteklenmiştir.

Hastalar özellikle Dahiliye-Endokrinoloji, Üroloji ve Fizik Tedavi Rehabilitasyon Polikliniğine gelen hastalardan seçildi. Hastalar çalışmaya dahil edilmeden önce çalışmayla ilgili bilgilendirilerek, bilgilendirilmiş onay formu doldurdular.

Seçilen hastalara öncelikli olarak ADAM'S anket soruları (Yaşlanan Erkeklerde Androjen Eksikliği Sorgulaması) soruldu (Ek 1). Sorulan 10 sorudan 1.veya 7. sorulara "evet" yada herhangi 3 ve/veya daha fazla soruya "evet" cevabı alınan ve hormon profili yukarıda tanımlanan kriterlere uyan 34 hasta mesterolon tedavisi için çalışmamıza alındı. Hastalar Aging Male Symptoms Questionnaire (AMS) formlarını tedavi öncesi ve sonrasında doldurdular (Ek 2). Androjen yetersizliği semptomlarının varlığını ve şiddetini ölçmek için kullanılan toplam 17 soru içeren bu formda her soru için 1 ile 5 arasında puan verilmektedir. Toplam puanın 17-26 arasında olması hastada semptomların bulunmadığını gösterirken; 27-36 arası hafif, 37-49 arası orta ve 50'nin üzeri ise ciddi derecede semptomların varlığını göstermektedir. AMS sorgulama formunda 1, 2, 3, 4, 5, 9 ve 10'ncu sorular somatik; 6, 7, 8, 11 ve 13'ncü sorular psikolojik; 12, 14, 15, 16 ve 17'nci sorular ise seksüel alt bileşenleri incelemektedir. (Tablo 2)

Ayrıca hastalara tedavi öncesi ve sonrası Uluslararası Prostat Semptom Skorlaması (IPSS) yapıldı. (Ek 3)

Hastaların tedavi öncesi ve 50 mg mesterolone tedavisi sonrasında hemogram, total biyokimya, HbA1c, lipoprotein-a, hormon profillerine (Total Testosteron, FSH, LH, E2, SHBG, DHEA-SO4, sPSA, tPSA, Prolaktin, Osteokalsin, İnsülin, Somatomedin-c) bakıldı. Hormonlar, Biyokimya lab.da ki Abbott Architect İ4000 hormon cihazı kullanılarak çalışıldı. Ayrıca, hastalardan tedavi öncesi ve tedavi sonrası alınan serumlardan ISOCOMP-I RIA ölçüm cihazı ile manuel olarak serbest testosteron ölçülmüştür.

Ayrıca hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrasında ki Prostat Volümleri ve Kemik Mineral Dansiteleri (KMD), Radyoloji A.D'nda bulunan USG cihazı ve Kemik Dansitometri cihazı kullanılarak ölçüldü.

Bioimpedans ölçümleri için Biodynamic Model 450 bioimpedance analyzer cihazı kullanıldı. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası Bioimpedans ölçümleri yapıldı. Boy, kilo ve yaş değerleri girilerek hastaların Yağ kitlesi (YK), Yağsız vücut kitlesi (YVK), Vücut hücre kitlesi (VHK), Vücut Kitle İndeksi (VKİ), Bazal Metabolik Hız (BMH), İntraselüler Sıvı Hacmi (ISH) ve Ekstraselüler Sıvı Hacmi (ESH) ölçüldü.

Çalışmanın sonuçları hazırlanan formlardan, SPSS 15 bilgisayar istatistik çalışma programı ortamına alınarak istatistik analizi yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında paired t testi, değişkenler arasındaki korelasyonun analizinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar; ortalama \pm standart hata olarak verildi ve $p < 0.05$ olması durumu istatistiksel farklılık olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Başlangıç değerleri

Çalışmamıza serum total testosteron seviyesi ve/veya serbest testosteron seviyesi düşük olan ve androjen eksikliğine bağlı şikayetleri olan 34 erkek hasta alındı.

Hastaların yaş ortalaması $43 \pm 12,176$ (17-66) idi. Bu hastaların 30 'u (%88,2) evli, 4'ü (%11,8) bekarı. Evli olan 20 (%66,6) hasta çocuk sahibi iken, 10 (%33,4) hastanın çocuğu yoktu. Evli olan hastalar ve eşleri herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmıyordu.

Hastaların çalışmaya alınma kriterlerinde androjen eksikliğine bağlı şikayetleri olan veya bakılan hormon profillerinden herhangi bir tanesinin olması koşulu arandı. Bu hormon profillerinde total testosteron seviyesi <300 ng/ml, estradiol(E2) seviyesi >30 ng/ml, seks hormon binding globülin (SHBG) seviyesi >32 nmol/L, prolaktin seviyesi >20 ng/ml olan hastalar alındı.

Bizim çalışmaya aldığımız hastaların 8'inde (%23,5) total testosteron seviyesi 300 ng/ml'in altında, 30'unda (%88,2) estradiol seviyesi 30 ng/ml'in üzerinde, 14'ünde (%41,1) SHBG seviyesi 32 nmol/L'in üzerinde, 3'ünde (%8,8) prolaktin seviyesi 20 ng/ml'in üzerinde idi.

Hastaların başlangıç ortalama total testosteron seviyesi $436,73 \pm 208$ (99-968) idi.

Çalışmaya alınacak hastalara ADAM sorgulama anketi uygulandı. 10 soru üzerinden yapılan anket de ortalama "evet" cevabı $6,26 \pm 2,416$ (0-10) idi.

Hastalar yine 17 sorudan oluşan ve 1 ile 5 arasında (1:şikayet yok, 5: şikayetleri çok ağır) skorlama yapılan AMS formlarını doldurdular. Ortalama AMS puanları $48,62 \pm 12,790$ (25-74) idi.

Hastalara tedavi öncesi ve tedavi sonrası prostatizm şikayetlerini sorgulama ve puanlama yapmak için Uluslararası Prostat Semptom Skoruması (IPSS) yapıldı. 7 soru

üzerinden yapılan ve şikayetlerinin derecesine göre 0'dan 5'e kadar puanlama yapılan bu anket de tedavi öncesi ortalama IPSS puanı $17,44 \pm 9,225$ (1-34) idi.

Ayrıca idrar şikayetlerine bağlı olarak yaşam kalitesi (ProsYK) için 0'dan 6'a kadar puanlama yapılması istendi. (0: Çok güzel, 6: Berbat) . Ortalama ProsYK değeri $4,32 \pm 1,492$ (0-6) idi.

Hastaların başlangıçta ki seçim kriterleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi demografik bulguları

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama \pm SD
YAŞ	34	17	66	$43,62 \pm 12,176$
ADAM	34	0	10	$6,26 \pm 2,416$
AMS	34	25	74	$48,62 \pm 12,790$
IPSS	34	1	34	$17,44 \pm 9,225$
ProsYK	34	0	6	$4,32 \pm 1,492$
T.TES (ng/mL)	34	99	968	$436,73 \pm 208$
SHBG(nmol/L)	34	14,6	115,6	$48,76 \pm 22,849$
Prostat Volumü (cc)	34	8	84	$24,33 \pm 15,972$

SD:Standart Hata

4.1.1. Başlangıç Değerlerinin Korelasyonları

Çalışmamıza alınan hastaların tedavi öncesi bakılan hematolojik, biyokimyasal ve diğer parametrelerin (anket soruları, prostat volümü, kemik mineral dansitesi, bioimpedans ölçümleri gibi) bazılarının kendi aralarında anlamlı bir korelasyonu mevcuttu.

Yaşın, prostat volümü ve vücut yağ kitlesi (YK) ile pozitif yönde korelasyonu mevcuttu ($p=0,010$ $kk=,437$ ve $p=0,029$ $kk=,375$), ancak IGF-1 ve DHEA-SO4 ile negatif korelasyon vardı ($p<0,01$ $kk=-,670$ ve $p=0,008$ $kk=-,446$).

Prostat volümünün, uluslararası prostat semptom skorlaması (IPSS) ile aynı yönde korelasyonu mevcuttu ($p=0,040$ $kk=,354$)

Tedavi öncesi hastalarda bakılan IGF-1'in kilo, ekstraselüler kitle (EK), ekstraselüler sıvı hacmi (ESH) ve uluslararası prostat semptom skorlaması (IPSS) ile negatif yönde anlamlıydı (sırasıyla $p=0,045$ $kk=-,346$, $p=0,029$ $kk=-,375$, $p=0,047$ $kk=-,343$, $p=0,037$ $kk=-,359$), ancak IGF-1'in hastalarda bakılan total testosteron seviyeleri ile pozitif yönde korelasyonu vardı ($p=0,036$ $kk=,361$).

Hastaların tedavi öncesi kemik mineral dansiteleri ölçüldü. Ölçülen kemik bölgelerinin tümünün kendi arasında p değeri 0,01 den küçük olmak üzere aynı yönde artış mevcuttu.(L2-L4 Vertebraların $p<0,01$ olmak üzere L2 vertebra ile $kk=,982$, L3 ile $kk=,990$, L4 ile $kk=,985$, Total sBMD ile $kk=,679$, Femur kemiği ile $kk=,791$, Trochlear kemiği ile $kk=,781$)

Bioimpedans ölçümlerindeki bazı parametrelerin başlangıç değerleri, kemik mineral dansite ölçümlerinin başlangıç değerleri ile aynı yönde korelasyon göstermiştir. L2-L4 vertebranın kilo, vücut hücre kütlesi (VHK), ekstraselüler Kütle (EK), yağsız vücut kütlesi (YVK), bazal metabolik hız (BMH), intraselüler sıvı hacmi (ISH), ekstraselüler sıvı hacmi (ESH) ile sırasıyla $p=0,023$ $kk=,390$, $p<0,01$ $kk=,600$, $p=0,023$ $kk=,388$, $p<0,01$ $kk=,530$, $p<0,01$ $kk=,530$, $p<0,01$ $kk=,623$, $p=0,047$ $kk=,343$

Femur total sBMD'in kilo, vücut hücre kütlesi (VHK), ekstraselüler Kütle (EK), yağsız vücut kütlesi (YVK), bazal metabolik hız (BMH), intraselüler sıvı hacmi (ISH), ekstraselüler sıvı hacmi (ESH) ile aynı yönde korelasyon izlendi (sırasıyla $p=0,005$ $kk=,472$, $p=0,001$ $kk=,544$, $p=0,005$ $kk=,467$, $p<0,01$ $kk=,592$, $p<0,01$ $kk=,592$, $p<0,01$ $kk=,659$, $p=0,011$ $kk=,429$).

Trochlear kemiğin BMD'si kilo, vücut hücre kütlesi (VHK), ekstraselüler Kütle (EK), yağsız vücut kütlesi (YVK), bazal metabolik hız (BMH), intraselüler sıvı hacmi (ISH), ekstraselüler sıvı hacmi (ESH) ile aynı yönde korelasyon izlendi (sırasıyla $p=0,004$ $kk=,481$, $p<0,01$ $kk=,592$, $p=0,001$ $kk=,539$, $p<0,01$ $kk=,650$, $p<0,01$ $kk=,650$, $p<0,01$ $kk=,689$, $p=0,003$ $kk=,497$).

DHEA-SO₄'nın kemik mineral dansite ölçüm sonuçlarından L2-L4, L2, L3 ve L4 vertebra dansiteleri ile pozitif yönde korelasyon izlendi (sırasıyla $p=0,015$ $kk=,415$, $p=0,009$ $kk=,440$, $p=0,021$ $kk=,393$, $p=0,018$ $kk=,402$)

Kilonun, bioimpedans ölçümlerindeki VHK, EK, YVK, YK, BMH, ISH ve ESH değerleri ile p değeri 0,01 altında olmak üzere ciddi anlamda aynı yönde artış mevcuttu (sırasıyla kk değerleri ,594 ,877 ,864 ,826 ,864 ,756 ,840). Ancak yapılan istatistiklerde kilonun SHBG ölçümleri ile negatif yönde korelasyonu vardı (p=0,015 kk=-,414)

Bioimpedans ölçüm parametrelerinden VHK, EK, YVK, YK, BMH, ISH ve ESH 'nin kendi aralarında p değeri 0,01 altında olmak üzere değişik derecelerde pozitif yönde korelasyonu izlendi. VHK'nin EK, YVK, BMH, ISH ve ESH ile sırasıyla kk değerleri ,723 ,815 ,815 ,821 ,682 idi. Ancak vücut yağ kitlesinin (YK), total testosteron ile zit yönde bir korelasyon izlendi (p=0,025 kk=-,383)

Bazı bioimpedans parametrelerinin, bazı hormon profilleri ile negatif veya pozitif yönde korelasyon izlendi. VKİ'in FSH ile pozitif korelasyonu izlendi (p=0,015 kk=,416); estradiol (E2)'un EK, YVK, BMH, ISH ve ESH ile pozitif korelasyonu izlendi (sırasıyla p=0,044 kk=,347, p=0,028 kk=,377, p=0,028 kk=,377, p=0,016 kk=,409, p=0,020 kk=,396).

SHBG'nin YK ve ISH ile negatif yönde korelasyonu mevcut bulundu (p=0,019 kk-,401 ve p=0,026 kk=-,382)

Hormon profillerininde bazıları kendi aralarında korelasyon oluşturmuştur. Total testosteronun estradiol (E2) ile aynı yönde koreledir (p<0,01 kk=,741). FSH ise, LH ve SHBG ile aynı yönde (p<0,01 kk=,857 ve p<0,01 kk=,454), E2 ile negatif korelasyon izlendi(p=0,015 kk=-,413). LH'nın, E2 ile negatif (p=0,019 kk=-,413), SHBG ile pozitif korelasyonu izlendi (p=0,002 kk=,520).

Hastalarda ki prostatizm semptomları ile ilgili yaşam kalitelerinde için yapılan ProsYK anket skorlamasının, IPSS ve AMS arasında pozitif yönde korelasyon vardı (p<0,01 kk=,597 ve p<0,01 kk=,580). Ayrıca, IPSS'nin de AMS ile pozitif yönde korelasyonu mevcuttu (p=0,015 kk= ,415).

4.2. Tedavi Sonrası Değişimler

Çalışmamıza alınan 34 hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası bakılan hematolojik, biyokimyasal ve diğer parametrelerin (anket soruları, prostat volümü, kemik

mineral dansitesi, bioimpedans ölçümleri.. gibi) bazılarının ortalama değerleri Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3: Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi (T.Ö) ve tedavi sonrası (T.S) hematolojik, biyokimyasal ve diğer parametrelerindeki değişiklikler.

	N	T.Ö ORTALAMA ± SD	T.S ORTALAMA ± SD	P DEĞERİ
AMS	34	48,62 ± 12,790	30,06 ± 11,173	0,000**
IPSS	34	17,44 ± 9,225	8,44 ± 5,275	0,000**
ProsYK	34	4,32 ± 1,492	2,56 ± 0,824	0,000**
HTC (%)	34	46,544 ± 3,3280	47,43 ± 3,736	0,005**
MCV (fL)	34	88,66 ± 3,690	89,40 ± 3,7680	0,000**
PLT (10 ³ uL)	34	246.911,76 ± 61,049,095	233.117,65 ± 50.410,295	0,030*
ALP (U/L)	34	212,74 ± 75,106	204,38 ± 81,538	0,013*
CPK (U/L)	34	150,74 ± 90,873	224,44 ± 392,029	0,270
LDL (U/L)	33	103,00 ± 24,372	106,09 ± 28,680	0,476
HDL (mg/dL)	34	48,12 ± 11,467	46,00 ± 11,059	0,094
HBA1c (%)	34	5,19 ± 0,415	5,59 ± 0,474	0,000**
T.TES (ng/ml)	34	436,73 ± 208	352,48 ± 154,538	0,002**
E2 (ng/ml)	34	49,782 ± 18,8361	42,182 ± 14,1117	0,024*
SHBG (nmol/L)	34	48,761 ± 22,8499	40,650 ± 19,6009	0,000**
PRL (ng/ml)	34	8,309 ± 8,8602	10,621 ± 11,2423	0,004**
OSTEOKALSİN (ng/mL)	34	10,056 ± 8,4848	8,812 ± 5,5774	0,122
PROSTAT VOLUM (cc)	34	24,33 ± 15,972	21,44 ± 11,564	0,098
BMD L2-L4 (gr/cm ²)	34	0,988815 ± 0,2129976	0,996921 ± 0,2057874	0,278
BMD L4 (gr/cm ²)	34	0,973350 ± 0,2012841	0,987897 ± 0,2023947	0,125
FEMUR BMD (gr/cm ²)	34	0,908500 ± 0,1588686	0,918221 ± 0,1553318	0,125
TROC BMD (gr/cm ²)	34	0,762835 ± 0,1537659	0,774356 ± 0,1451259	0,029*

FEMUR T SKORU	34	-1,5968 ± 1,27163	-1,518 ± 1,2421	0,123
TROC T SKORU	34	-1,5059 ± 1,36030	-1,4038 ± 1,28477	0,029*
TROC Z SKORU	34	-0,8262 ± 1,37316	-0,7312 ± 1,30955	0,046*
LBM (kg)	34	59,050 ± 8,8167	59,676 ± 9,0039	0,034*
FAT MASS (kg)	34	15,126 ± 7,8789	14,353 ± 7,4340	0,016*
BMI	34	30,694 ± 30,7106	25,23 ± 4,107	0,318
BMR (kalori)	34	1.842,32 ± 275,123	1.861,94 ± 280,872	0,034*
ICW (litre)	34	24,77 ± 3,767	25,168 ± 3,9142	0,008**
İSSAM ile hesaplanan ST (Serbest Testosteron) (ng/ml)	34	16,9 ± 8,6	13 ± 5,7	<0,001**
İSSAM ile hesaplanan BT (Bioavailable Testosteron) (ng/ml)	34	439,7 ± 223	341,4 ± 152,9	<0,001**
RIA ile ölçülen ST (pg/ml) (ST _{RIA})	34	14,24 ± 11,6	15,87 ± 6,5	0,337

T.Ö: Tedavi Öncesi T.S: Tedavi sonrası SD: Standart Hata *P<0,05 **P<0,01

4.2.1. Tedavi Sonrası Değişim Değerlerinin Korelasyonları

Çalışmamıza alınan 34 hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası bakılan hematolojik, biyokimyasal ve diğer parametrelerin (anket soruları, prostat volümü, kemik mineral dansitesi, bioimpedans ölçümleri gibi) değişim değerleri arasında birbirleri ile olan istatistiksel analizlerinde anlamlı sonuçlar elde edildi.

Prolaktin'in tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri, hemoglobin A1c, alkalin fosfataz ve SHBG'in tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri ile negatif yönde korelasyon izlendi (sırasıyla p=0,017 kk=-,405, p=0,033 kk=-,367, p=0,013 kk=-,420).

L4 vertebra dansitesinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri, total PSA'm tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri ile zıt yönde korelasyonu vardı (p=0,044 kk=-,348).

Trochlear kemiğin dansitesinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri, Trochlear kemiğin Z-skorumunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri ile pozitif yönde anlamlıydı ($p<0,01$ $kk=,987$)

Yağsız vücut kütlesi (YVK)'in tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri, yağ kütlesi (YK) ve platelet değerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri ile negatif yönde ($p=0,017$ $kk=-,405$ ve $p=0,026$ $kk=-,382$), ancak bazal metabolik hız (BMH), intraselüler sıvı hacmi (ISH) ve kreatin fosfokinaz (CPK) ile aynı yönde korelasyonu izlendi (sırasıyla $p<0,01$ $kk=1,000$, $p<0,01$ $kk=,651$, $p=0,027$ $kk=,380$).

Yağ kütlesi (YK)'nin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri, bazal metabolik hız (BMH), MCV ve total testosteron'un tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri ile negatif yönde (sırasıyla $p=0,017$ $kk=-,406$, $p=0,048$ $kk=-,341$, $p=0,010$ $kk=-,435$), ancak platelet değerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri ile pozitif yönde anlamlıydı ($p=0,019$ $kk=,401$)

Bazal metabolik hız (BMH)'in tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri, intraselüler sıvı hacmi (ISH) ve kreatin fosfokinaz (CPK)'in tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri ile aynı yönde anlamlıyken ($p<0,01$ $kk=,651$ ve $p=0,027$ $kk=,380$), platelet değerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri ile negatif yönde anlamlıydı ($p=0,026$ $kk=-,381$)

Intraselüler sıvı hacmi (ISH) 'ün tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri ile, hemotokrit (Htc)'in tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri arasında pozitif yönde korelasyon izlendi ($p=0,028$ $kk=,377$)

Estradiol (E2)'in tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri, total testosteron ve osteokalsinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri arasında olumlu yönde korelasyon izlendi ($p<0,01$ $kk=,797$ ve $p=0,002$ $kk=,515$)

İnsülinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri, prostat volümünün tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri ile aynı yönde anlamlıydı ($p=0,004$ $kk=,479$)

AMS'in tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri, IPSS ve prostatizm semptomları ile ilgili yaşam kalitelerinde değişim için yapılan ProsYK anket skorlamasının

tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerlerinden aynı yönde korelasyon izlendi ($p=0,028$ $kk=,377$ ve $p=0,007$ $kk=,456$), ayrıca ADAM sorgulamasının tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri ile pozitif yönde korelasyonu mevcuttu ($p=0,048$ $kk=,341$).

IPSS'nın tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri ise, prostatizm semptomları ile ilgili yaşam kalitelerinde değişim için yapılan ProsYK anket skorlamasının tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri ile pozitif yönde korelasyon izlendi ($p=0,003$ $kk=,489$)

ProsYK anket skorlamasının tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri, HbA1c'in tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri ile negatif yönde anlamlıydı ($p=0,025$ $kk=-,384$)

Serbest PSA ile total PSA arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri arasında aynı yönde korelasyon izlendi ($p<0,01$ $kk=,838$)

Total PSA'nın tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri, MCV'in tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri ile zıt yönde korelasyonu izlendi ($p=0,035$ $kk=-,362$)

Bizim çalışmamızın istatistiksel verileri sonucunda hem sPSA da, hem de tPSA da ki tedaviyle değişimin, prostat volümü, IPSS skorlaması ve prostat yaşam kalitesi ile anlamlı olabilecek bir korelasyonu yoktu.

MCV'in tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri ile, HbA1c'in tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri arasında negatif yönde korelasyon izlendi ($p=0,017$ $kk=-,407$)

Total Testosteron'un, osteokalsin ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri arasında aynı yönde korelasyonu izlendi ($p=0,002$ $kk=,522$)

Çalışmamızın istatistiksel sonuçları doğrultusunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri arasında, Yaş ile Osteokalsin arasında aynı yönde korelasyonu izlendi($p=0,021$ $kk=,393$).

Vermeulen ve arkadaşlarının, serum albumin(g/dl), SHBG(nmol/L), total testosteron(ng/ml) değerleri kullanılarak geliştirdiği serbest testosteron (ST) ve bioavailable testosteron(BT) parametreleri ISSAM (The International Society for The Study of The Aging Male)'ın resmi sitesi olan www.issam.ch adresinden girilerek hesaplandı(74). Total testosteronda ki düşüşe paralel olarak ST ve BT de düşüş saptandı (Tablo 3). Mevcut veriler doğrultusunda çıkan sonuçlar, diğer parametreler ile istatistiki olarak karşılaştırıldı. Korelasyon analizlerinin sonuçlarına göre tedavi öncesi L2-L4 BMD değerleri ne kadar yüksek ise, ST ve BT da ki tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerlerinde düşme o kadar fazladır (p=0,027 kk=-,378 ve p=0,014 kk=-,418).

Yağ kitlesi(YK) ile total testosteron arasında korelasyon bulunmazken, yağ kitlesinin ST1, BT1, ST2 ve BT2 değerleri ile istatistiksel olarak negatif yönde korelasyonu mevcuttu (sırasıyla p=0,048 kk=-,342, p=0,036 kk=-,361, p=0,006 kk=-,460, p=0,005 kk=-,473), yani yağ kitlesi ne kadar fazla ise ST ve BT'lerin o kadar düşük olduğu görüldü. Tedavi öncesi ST ve BT değerleri ne kadar yüksek ise, Yağ kütlesi(YK)'nin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerlerinde ki azalma o kadar az oldu (p=0,018 kk=,404 ve p=0,017 kk=,407). Benzer şekilde, tedavi öncesi ST ve BT ne kadar yüksek ise, basal metabolizma hızındaki artış da o kadar az oldu (p=0,033 kk=-,366 ve p=0,027 kk=-,378).

Yağ kütlesi(YK)'nin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri ile ST ve BT'nin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri paralellik gösterdi (p=0,047 kk=-,343 ve p=0,044 kk=-,347).

Başlangıç ST ve BT değerlerinin, Yağsız vücut kitlesi(YVK)'nin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri ile negatif yönde korelasyonu mevcuttu. Yani, başlangıç ST ve BT ne kadar düşük ise, Yağsız vücut kitlesi(YVK)'nin tedaviyle değişim değerlerinde o kadar yükselme meydana geliyor (p=0,033 kk=-,366 ve p=0,027 kk=-,378).

Tedavi öncesi BT değeri ne kadar yüksek ise, estradiol(E2)'deki düşüş o kadar fazlaydı (p=0,010 kk=-,438).

Tedavi öncesi estradiol seviyesi ne kadar yüksek ise, ST ve BT'deki tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri de o kadar çok düşüyor (p=0,001 kk=,554 ve p=0,001 kk=,528). Estradiolde ki tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerlerinde ki

düşüş miktarı ile ST ve BT'deki tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerlerinde ki düşüş miktarları koreleydi ($p=0,001$ $kk=,554$ ve $p=0,001$ $kk=,528$).

Tedavi sonrası ST ve BT ne kadar yüksek ise, prostat yakınmalarında (ProsYK) o kadar düzelme olmuştur ($p=0,013$ $kk=,421$ ve $p=0,017$ $kk=,405$).

RIA yöntemi ile ölçülen serbest testosteron değerlerindeki (sT_{RIA}) artış, L2-L4'deki artış ile negatif korele bulundu ($p=0,023$, $kk=-,388$). Yani, L2-L4'ü en çok artanlar, sT_{RIA} 'u en az artanlardır.

Estradiol'deki tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri daha çok düşenlerde, L2-L4'deki tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerlerinde artış daha fazla oluyor ($p=0,043$, $kk=-,350$).

sT_{RIA} 'daki tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri ne kadar yüksek ise, prolaktin deki tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri o kadar çok artıyor ($p=0,04$, $kk=,353$).

BMD L4'deki tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri ile, sT_{RIA} 'daki tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri artışı zıt yönde korelasyon gösterdi ($p=0,033$, $kk=-,367$).

HBA1c'si daha yüksek olanlarda, sT_{RIA} tedavi sonrası daha fazla arttı ($p=0,020$, $kk=,399$).

Başlangıç total testosteron değeri ne kadar yüksek ise, total testosteron daki tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri o kadar çok düşmüştür ($p<0,01$, $kk=-,738$).

Başlangıç IGF-1 değeri ne kadar yüksek ise, başlangıç sT_{RIA} değerleri o kadar yüksektir ($p=0,013$, $kk=,421$).

Başlangıç sT_{RIA} değeri ne kadar yüksek ise, osteokalsinde ki düşüş o kadar fazladır ($p<0,01$, $kk=-,629$). sT_{RIA} 'daki tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri ne kadar yüksek ise, osteokalsin deki tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerleri o kadar az düşüyor ($p<0,01$, $kk=,603$). Başlangıç osteokalsin düzeyleri, başlangıç serbest testosteron düzeyleri ile pozitif korele bulundu ($p<0,01$, $kk=,580$). Başlangıç osteokalsin

değeri ne kadar yüksek ise, sT_{RIA}'daki tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerlerinde ki artış o kadar az oluyor(p=0,008, kk=-,447).

Osteokalsin deki tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerlerine göre düşüş gösteren 14 hasta ile artış gösteren 20 hasta kendi içinde istatistiksel olarak değerlendirildi. Buna göre, osteokalsin deki tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerlerine göre düşüş gösterenlerde(n=14), total testosteron anlamlı derecede düşmüş(p=0,01), estradiol ise anlamlı olmayacak derecede düşmüş(p=0,058), serbest testosteron değeri ise değişmemiştir(p=0,919). Osteokalsin deki tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim değerlerine göre artan grupta ise(n=20), serbest testosteron da belirgin yükselme(p=0,042), estradiol de değişiklik yok(p=0,258), total testosteron da ise anlamlı olmayacak bir düşüş(p=0,1) görüldü.

5. TARTIŞMA

Testosteron düzeylerinin alt sınırı konusunda halen kesin bir değer rapor edilememektedir. Hangi testosteron değerinin altında, hipogonadizm semptomlarının oluştuğu konusunda tartışmalar devam etmektedir. Hatta düşük testosteron seviyesi olan tüm bireylerde semptomlar meydana gelmediğinden bu konu daha da kompleks bir hal almaktadır.

Literatürde en sık kullanılan total testosteron alt sınırı; 300 ng/ml olarak verilmektedir(75).

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası alınan serumları kullanılarak RIA yöntemi ile serbest testosteron değerleri ölçüldü. Ölçüm değerlerine göre tedavi sonrası 8 hastada serbest testosteron değeri düşerken, 26 hastada artma görüldü. Ancak bu durum ISSAM ile hesaplanan serbest testosteronlar da ise, 7 hastada artma , 27 hastada azalma, bioavailable testosteron da ise, 6 hastada artma, 28 hastada azalma görüldü

Yoshiji ve arkadaşlarının (2006) yaptığı çalışmada; yaş ile birlikte DHEA-S değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanırken total testosteron değerlerinde anlamlı bir azalma saptanmamıştır(75). Bizim çalışmamızda da literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde DHEA-S değerlerinde yaşla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanırken ($p=0,008$), total testosteron düzeyi yaş ile birlikte istatistiksel anlamı olmayan bir azalma göstermekteydi ($p=0,14$). Ancak çalışmamızda 9 hastanın total testosteron seviyesinin 600 'un üzerinde olmasına rağmen bu hastaların ADAM ve AMS değerleri yüksek olması nedeni ile çalışmaya alındılar. Bu 9 hastanın ortalama SHBG düzeyi $57,9 \pm 22$ ve ortalama E2 düzeyi $55,1 \pm 13$ idi. Bu değer diğer 25 hastaya göre istatistiksel olarak anlamlı olmayacak derecede yüksekti. Bu durumda başka mevcut bulgularla parsiyel androjen direnci olabileceği düşünüldü. Ayrıca, total testosteronun ortalama değerinin $436,73 \pm 208$ olması ve beraberinde SHBG artışının olması muhtemel yaş ile birlikte gelişen parsiyel androjen direncine bağlanabilir.

Manus ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (2006) yaşla birlikte SHBG değerleri arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve yaş arttıkça SHBG seviyelerinde anlamlı artış olduğu gösterilmiştir(77). Bizim çalışmamızda SHBG düzeyi yaş ile birlikte istatistiksel anlamı olmayan bir artma göstermekteydi ($p=0,58$). Bunun nedeni ,serbest testosteron düzeyi yaşla birlikte azalır.

Bizim çalışmamızda RIA ile ölçülen serbest testosteronun ortalama değeri $14,24 \pm 11,6$ olarak ölçüldü. GH'un artması, IGF-1'in artmasına neden olurken, diğer yandan SHBG'i baskılar. SHBG'nin baskılanmasında serbest testosteronda artma yapar. Total testosteron, serbest testosteron ve SHBG'deki yaşla birlikte olan değişiklikler, kısmen androjen duyarlılığında ki azalmaya bağlı olabilir.

DHEA-S seviyesi literatürdeki çalışmalarda özellikle 50 yaşından sonra anlamlı olarak azalır(75). Bizim çalışmamızda da yaşla birlikte DHEA-S04 seviyeleri anlamlı olarak azalmaktadır ($p=0,008$). Bu azalma yaşlanmayla birlikte sadece testiküler yetmezliğe bağlı androjenlerde azalma olmadığını, aynı zamanda adrenal bezde de yaşlanmayla birlikte bazı değişiklikler meydana geldiğini düşündürmektedir.

LH seviyesinde yaşlanmaya bağlı meydana gelen değişiklikler hakkında literatürde farklı sonuçlar vardır. Çalışmaların bir kısmı; yaşlanmayla birlikte LH seviyesinde azalma olduğunu belirtmiştir. Bu azalmanın yaşlanmaya bağlı GnRH' da ki azalmaya ve buna LH'nın verdiği yanıtındaki azalmaya bağlı olduğu şeklinde rapor edilmektedir. Testosterondaki azalmada LH'daki bu azalmanın neden olduğu savunulmaktadır(78-80). Diğer bir grup araştırmacı ise yaşlanmayla birlikte LH seviyesinde artış meydana geldiğini savunmuşlardır. Çalışmalarındaki bu yaşlanmayla oluşan LH artışını, testiküler yetmezliğe bağlı azalan testosteronun LH üzerindeki negatif feed-back etkisinin azalmasına bağlamışlardır(76,81). Bizim çalışmamızda LH seviyesinde yaşlanmayla birlikte istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalış saptandı($p=0,76$). Bu primer testiküler yetmezlik (leydig hücre yetersizliği) kadar, hipotalamo-hipofizer aksdaki uyarıcılara da bağlı olabilir.

Yaşlanmayla birlikte somatik, psikolojik ve cinsel şikayetler ortaya çıkmaktadır. Bunlar tek tek görülebileceği gibi beraberde görülebilir(75). Bu semptomları değerlendirmek için standart bir forma ihtiyaç duyulmaktadır. ISSAM (The International Society for The Study of The Aging Male) tarafından kabul gören ve günümüzde en sık kullanılan AMS'dir. Bu formun sadece androjen eksikliğine bağlı semptomları değerlendirmede değil, bu semptomların yaşam kalitesine etkisini ve ART'nin etkinliğini belirlemede faydalı olabileceği yayınlanmıştır (10).

Kentaro ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınlanan makalelerinde 2211 erkekte AMS'in yaş ile ilişkisini değerlendirmişlerdir. Yaşlanmayla birlikte AMS skorları ile yaşlanma arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir(31). Bizim çalışmamızda yaş ile beraber AMS skorlarında istatistiksel olarak anlamlı olmayan aynı yönde bir artış vardı ($p=0,70$). Diğer yandan 2 aylık mesterolone tedavisi sonrasında başlangıçta AMS değeri ne kadar yüksek ise, tedavi sonrasında AMS de düşme o kadar fazla olduğu saptandı ($p<0,01$ $kk=664$). Çalışmamızda yaşla birlikte AMS skorunun artmamasını, yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan semptomları hastaların yaşlılığın doğal bir sonucu olarak gördüklerinden, yeterince önemsemedikleri şeklinde yorumlayabiliriz. Yakınmaları fazla olanlarda mesterolone tedavisinin faydası da daha fazla oluyordu.

Yoshini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AMS ile total testosteron arasında bir ilişki saptanmamıştır(75). Yine Başar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da AMS ile total testosteron ve serbest testosteron arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (82). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak total testosteron ve serbest testosteron değerleri ile AMS toplam skoru arasında ilişki saptanmadı($p=0,90$). Diğer yandan Miwa Y. ve arkadaşları androjen yetersizliği semptomları ile serum testosteron düzeylerinin korele olmadığını ve AMS skalasının biyokimyasal hipogonadizmi öngörmekte yeterince başarılı olmadığını vurgulamıştır(83). Literatürde görülen farklı sonuçların androjen yetersizliği semptomlarının oluşumunda sadece kan testosteron düzeylerinin değil multihormonal ve kompleks mekanizmaların rol oynaması, çalışmaların vaka sayılarının ve anketleri dolduran katılımcıların sosyo-kültürel seviyelerinin farklı olması ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. AMS'in çalışmada kullanılan diğer hormonlar (FSH, LH, E2, prolaktin, SHBG ve DHEA-S) ile de anlamlı bir ilişkisi yoktu. Çalışmamızda DHEA-S ve IGF-1

düzeıı yaşıla korele olarak düşerken, FSH, LH, total testosteron, SHBG ve E2 düzeyleri ile bir değişiklik izlenmedi. Yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan androjen yetersizliğinin değerlendirmesinde total testosteronun yetersiz kaldığını ve serbest testosteronun daha güvenilir olduğu bildirilmektedir. Yaşıla birlikte total testosteron azalmakta ancak serbest testosteronda düşüş daha belirgin olmaktadır. Kadınlardaki menapozda seks hormonlarındaki değişiklikle birlikte somatik ve psikolojik semptomlarda artmaktadır. Erkeklerde bu semptomların ortaya çıkması için hormonal değerlerin orşiyektomi sınırına kadar düşmesi gerektiği söylenmektedir(84).

Morley ve arkadaşları, testosteron eksikliği olan orta yaş ve daha yaşlı erkekleri belirlemede bir tarama anketi geliştirdiler. Terapötik müdahale gerektirebilecek, yaşla ilişkili testosteron azalmasına bağlı bir semptom kompleksi tanımladılar. Bu semptom kompleksinin ADAM (Androgen Deficiency In Aging Male) sendromunu tanımladığı öne sürülmektedir (31). Bizim çalışmamızda da ADAM sorgulaması yapıldı. Bu anket de ortalama “evet” cevabı $6,2 \pm 2,4$ (0-10) idi. 34 hastanın sadece bir tanesinde ADAM Skoru “0” idi. Diğer tüm hastaların skorları 3 ve/veya daha yüksekti. Bu hastanın çalışmaya alınma nedeni ise, hastanın primer infertil olması, AMS skorunun yüksek olması, ayrıca hormonal olarak estradiol düzeyinin yüksek olmasıdır (49,5 ng/ml). Dolayısı ile bu hastanın ADAM anketini doldururken objektif olmadığını düşündük.

Joseph M.A. ve arkadaşları 2002 yılında yayınlanan, 369 Afrika kökenli Amerikalı erkekte yaptıkları çalışmalarında, prostat volümünün, yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) ve total testosteron düzeyleri ile pozitif ilişkisi yanında, yükselen SHBG düzeyleri ile ters ilişkili olarak azaldığı saptanmıştır(85). Bizim çalışmamızda da prostat volümünün, yaş ile anlamlı artış gösterdi ($p=0.01$). Total testosteron ve SHBG ile anlamlı ilişki göstermiyordu ($p=0,85$ ve $p=0,71$). Literatürden farklı olarak prostat volümünün, VKİ ile bir ilişkisi saptanmadı.

Blanker MH ve arkadaşları, ayrıca Kuo HC ve arkadaşları yaptıkları çalışmada IPSS’yi prostat hacmiyle aynı yönde ilişkili bulmuşlardır (86,87). Marks ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, geç başlayan hipogonadizme bağlı şikayetleri olan, testosteron düzeyi 300 ng/dl’nin altında 44 ve 78 yaşları arasında 44 hastaya haftada iki kez testosteron

enanthate başlanmış. Tedavi sonrasında hastaların prostat hacmi, PSA düzeyleri, ve IPSS skorlarında hafif artma gözlenmiştir(88). Yassin ve arkadaşları, yaş aralığı 55-74 olan 122 hipogonadal erkeği parenteral uzun etkili testosteron undecanoat ile tedavi etmişlerdir. Hastaları bir yıl süreyle gözlem altında tutmuşlar. Tedavi sonrasında hastaların prostat hacminde, PSA seviyelerinde ve parmakla rektal muayenelerinde anlamlı bir farklılık görülmemekle beraber IPSS'de minimal bir artma olmuştur(89). Bizim çalışmamızda ise diğer iki çalışmadan farklı olarak, 2 aylık mesterolone tedavisi sonrasında hastaların prostat volümünde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma saptadık ($p=0,098$). PSA seviyelerinde ise bir değişim görülmedi. IPSS'de ise belirgin bir düzelme sağlandı. Ayrıca çalışmamızda hastaların prostat yaşam kalitesinin de (prosyk), IPSS ve AMS ile aynı yönde artışı gözlemlendi ($p=0,001$). 2 aylık mesterolone tedavisi sonrasında AMS değerindeki düzelme, başlangıçtaki prostat yakınmaları (Prosyk) ve IPSS ile korele seyretti. AMS'deki düzelme, Prosyk ve IPSS'deki düzelme miktarı ile de koreleydi. Prostat volümünün ise IPSS, AMS ya da Prosyk değişimleri ile korelasyonu bulunmadı. Mesterolone tedavisi IPSS, AMS ve Prosyk'da anlamlı iyileşmeler sağladı. Sonuç olarak mesterolone, diğer testosteron preparatlarından farklı olarak prostat volümü üzerine bir etkisi olmayan, ancak BPH'a bağlı şikayetleri olan hastalarda IPSS de düzelme sağlayarak şikayetlerin azalmasına ve prostat yaşam kalitesinin artmasına neden olmaktadır.

1990 yılında Barret-Connor ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prostat kanseri gelişme riskinin, serum testosteron seviyesi ve SHBG seviyesi ile bir ilişkisinin olmadığını ifade etmiştir (90). Yine benzer bir çalışmada Severi ve arkadaşları serum testosteron ve SHBG düzeyleri ile prostat kanseri gelişme riski arasında bir bağlantı bulamamışlardır (91). Ayrıca yüksek testosteron düzeylerinin agresif hastalığa karşı koruyucu olabileceğini öne sürmüşlerdir. Ancak bu çalışmalar uzun süreli hasta takibi sonucu ile prostat kanseri gelişimini araştıran epidemiyolojik çalışmalardır. Bizim çalışmamızda da total testosteronun, sPSA, tPSA ve prostat volümü ile ilişkisi bulunamadı. Serum androjen düzeyleri ile prostat kanseri arasındaki ilişkiyi incelerken bazı sınırlamalardan bahsedilebilir. Bunlardan biri serum testosteron ve serbest testosteron değerlerinin tek bir kan örneğinde çalışılmasıdır. Bu tek örnekte çalışılan serum androjen değerleri hastaların uzun dönem maruz kaldığı androjen düzeyini yansıtmayabilir. Ayrıca testosteron LH etkisiyle diurnal ritimle salgılanmaktadır ve serum miktarı gün içerisinde değişmektedir.

Bizim çalışmamızda bu diurnal değişimi kısmen engelleyebilmek için tüm hastalardan aynı saatler içerisinde (08-10) kan örneği alınmıştır.

Androjenlerin prostat gelişiminde etkili olduğu ve PSA üretiminin androjenler tarafından etkilendiği bilinmektedir. Morgentaller ve arkadaşları, 1996 yılında androjen replasman tedavisi adayı hipogonadik 77 hastaya prostat biyopsisi uygulamış ve %14 (n=11) hastada Gleason skoru 6-7 prostat kanseri vakası rapor etmişlerdir. Düşük androjen varlığının, normal PSA'lı hastalarda gizli prostat kanserini gölgeleyebileceğini ifade etmiştir(92). Bizim çalışmamızda serum testosteron düzeyleri ile serum sPSA ve tPSA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmedi ($p=0.69$ ve $p=0,95$). Bununla beraber Monath ve arkadaşları, prostat kanseri olmayan vakalarda serum testosteron düzeyi ile PSA düzeyleri arasında korelasyon bulamamışlardır(93). Yine Hoffman ve arkadaşları, Fodstat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda, prostat kanseri vakalarında PSA düzeyleri ile serum testosteron ve/veya serbest testosteron düzeyleri arasından herhangi bir korelasyon gözlenmemiştir (94,95).

Hajjar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada , testosteron tedavisi (2 haftada bir i.m, 200 mg testostosterone enanthate or cypionate, 2 yıl boyunca) alan erkeklerde ne PSA artışı ne de prostat volümünde klinik olarak anlamlı değişmelerin meydana gelmediğini göstermiştir (53). Testosteron replasmanı yapılmış hipogonadal erkeklerin ve kontraseptif amaçlı testosteron kullanan erkeklerin prostat volümleri ve PSA değerlerinin de normal erkeklere göre anlamlı bir farklılık göstermediği ortaya konulmuştur (53). Meikle ve arkadaşları, yaşları 25 ile 75 yaş arasında olan 214 erkek hasta üzerinde yaptıkları çalışmada yüksek testosteron konsantrasyonunun prostat volümünde artma yapmadığını ayrıca, BPH semptomlarını arttırmadığını gösterdiler. Hatta prostat volümü ile serum testosteron konsantrasyonu arasında ters bir ilişki bulunduğunu bile göstermişler (54). Gerçekten de, BPH'nın özellikle prostatın stromasında östrojen/androjen oranındaki artış ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Comhaire ve arkadaşları, bir derlemesinde kendi gözlemlerine göre erkeklerde Testosteron Replasman Tedavisi uygulamasının PSA'da anlamlı bir düşüş yaptığını bildirmekte ve Testosteron Replasman Tedavisi 'nin BPH'ya neden olmayacağı ya da ilerletmeyeceği görüşünü savunmaktadır (35). Hajjar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada , parenteral testosteron tedavisi (2 haftada bir i.m ,200 mg

testosterone enanthate veya cypionate, 2 yıl boyunca) alan yaşlı erkeklerde hiçbir olguda mesane çıkımı obstrüksiyonuna ait belirti ortaya çıkmamıştır (53). Yine Tenover ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, testosteron replasman tedavisi alan 474 erkek (orta yaş ve üstü) hastanın takiplerinde serum PSA değerlerinde herhangi bir değişiklik göstermemiştir veya erken dönemde çok az artış (normal sınırlar içinde) bulunmuştur. Diğer prostat parametreleri olan prostat volümleri ve prostatizm semptomlarında belirgin bir değişiklik göstermemiştir. Testosteron tedavisi alan erkeklerde, plasebo kullananlara göre prostatik bir müdahale gerekli olmamıştır (96). Bizim çalışmamızda da mesterolon tedavisi sonrasında prostat volümünde ki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,098$). Ancak, çalışma süresinin kısalığı, daha uzun kullanımlarda prostat volümünde anlamlı düşüşler sağlanacağı yönünde bir bulgu olabilir. Prostat şikayetlerinde belirgin azalmanın, volümde ki değişiklikten bağımsız olması ilacın üretral sfinkter üzerinde ayrıdan olumlu etkileri olabileceğini düşündürüyor. Bir diğer olasılıkta, prostat volümü azaltıcı etkisi, obstrüksiyona en çok sebep olan prostatın santral zonunda gerçekleşiyor olabilir. BPH, testosteron replasmanı için bir kontrendikasyon değildir. Bizim çalışmamızda da mesterolonun diğer testosteron preparatları gibi BPH'lı hastalarda güvenli olmasının ötesinde, diğerlerinden farklı olarak muhtemelen küçültücü etki yaparak prostatizm semptomlarında (IPSS ve ProsYK'da) anlamlı düzelmeye sağlamıştır.

Testosteronun yağsız vücut kütlesini (YVK) artıracak şekilde vücut ve organlara ait yağ miktarını azaltıcı etkisi bulunmaktadır. Plasebo kontrollü çalışmalarda testosteron replasmanının YVK'yi arttırdığı gösterilmiştir (41). Snyder ve arkadaşları, skrotal yama kullanarak testosteron replasmanı yaptıkları ve 36 ay izledikleri plasebo kontrollü bir çalışmalarında YVK'de ortalama 1,9 kg artış, yağ kitlesinde ise 3 kg düşme bildirmişlerdir. Ancak YVK'de görülen bu artış kas kuvvetindeki artışla birlikte olmamıştır(41). Bizim çalışmamızda 2 aylık mesterolon tedavisiyle yağ kütlesinde ortalama 0,770 kg azalma sağlandı. Yağsız vücut kütlesinde ise 0,630 kg artış sağlandı. YVK ve YK'da ki değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,034$ ve $p=0,016$). Diğer yandan kilo ve VKİ'nde anlamlı değişiklik izlenmedi. YVK' daki artışa paralel olarak bazal metabolik hız da arttı. YVK'daki artışın ProsYK'daki düzelmeye paralel ancak anlamlılık sınırına ulaşmayan korelasyonu mevcuttu ($p=0,056$). YVK'nin YK ile negatif yönde korelasyonu mevcuttu ($p=0,017$).

Değişik derlemelerde, osteoporoz bulunan yaşlı erkeklerde Androjen Replasman Tedavisi 'nin kalsiyum retansiyonu yaptığı ve kemik kaybını azalttığı, spinal kemiklerde de mineral yoğunluğunu arttırdığı bildirilmiştir. Testosteron replasman tedavisi ayrıca kemik yapım markırlarında (osteokalsin) artma meydana getirmektedir (44). Sih ve arkadaşları ise kontrollü çalışmalarında bu sonuçları desteklememektedirler (42). Stepan ve arkadaşları, hipogonadizmin kemik dansitesi üzerine olan olumsuz etkisinin en çarpıcı kanıtı olarak, kastrasyon yapılan erkeklerde 5 yıl içerisinde hızlı bir kemik kaybının gelişmiş olduğunu saptadılar(97). Snyder ve arkadaşlarının hipogonadal erkeklerde yaptığı bir çalışmada iki yıllık transdermal testesteron tedavisi sonrası lomber vertebra BMD'si %7.7 ($p < 0.001$), femur trochlear BMD'si %4.0 ($p = 0.02$) artmıştır. Her ne kadar testesteron tedavisi hipogonadal erkeklerde lomber vertebra ve femur trochlear bölgede BMD'yi artırmışsa da kalça ve radius gibi kortikal bölgelerde yararlı etkisi gösterilememiştir(46). Burada etkinin direkt testosteronun kendisine mi yoksa metaboliti olan östradiole mi ait olduğu kesin ortaya konmuş değildir(46). Yine benzer bir diğer çalışmada Behre ve arkadaşları, transdermal testosteron uygulamalarının da bu tür hastalarda kemik dansitesi üzerinde efektif olduğunu göstermişler(98). Finkelstein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, hipogonadal erkeklerde androjen replasman tedavisin, kemik rezorbsiyonunu azaltıp kemik mineral dansitesini arttırdığını saptadılar(99). Schubert ve arkadaşlarının yaptığı, mesterolone'un da yer aldığı bir çalışmada, primer hipogonadizimli 20 hastaya çeşitli tedavi protokolleri uygulanmış (mesterolone 100mg/günlük, testostosterone undecanoate 160mg/günlük, testostosterone enanthate 250 mg i.m. /3hafta, veya subcutaneous 1,200 mg crystalline testostosterone). Hastaların ortalama BMD değerleri -0.87 ± 0.23 idi. Tedavi sonrasında doza bağımlı olarak BMD değerlerinde artış saptandı. Tedavi gruplarında ki artış oranları ise şöyle; crystalline testostosterone $+7.0 \pm 1.3\%$, testostosterone enanthate $+4.8 \pm 0.2\%$, testostosterone undecanoate $+3.4 \pm 2.5\%$, mesterolone $+0.8 \pm 1.6\%$ idi(100). Bizim çalışmamızda ise androjen replasman tedavisi sonrasında osteokalsin de değişiklik saptanmadı. Ancak kemik yapım markırlarından alkalen fosfataz da anlamlı derecede düşüş izlendi ($p=0,013$). Kemik yapım markırlarında ki bu düşüşü izah etmek güçtür. Ayrıca, Trochlear kemik mineral yoğunluğunda tedavi sonrasında olumlu artış görüldü. 2 aylık mesterolone tedavisi sonrasında L2-L4 vertebra kemik dansitesinde $0,0081 \text{ gr/cm}^2$, femur boynu totalde $0,0097 \text{ gr/cm}^2$ dansite artışı sağlandı. Ancak, bu artışlar istatistiksel

olarak anlamlı değildi. Trochlear da ise istatistiksel olarak anlamlı dansite artışı görüldü ($p=0,029$). Tedavi süresi oldukça kısa olmasına karşın, BMD artışının sağlanmış olması, mesterolunun erkek osteoporozda etkili bir ajan olabileceği görülmektedir. Ayrıca, bu sonuç diğer testosteron preparatları ile BMD’de sağlanan artışın, testosteronun östradiole metabolizasyonu ile değil, muhtemelen aktif metaboliti olan dihidrotestosteron (DHT) aracılığı ile olduğunu düşündürmektedir.

Testosteron preparatları 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 (47). Bu değişikliklerin 12 aylık testosteron replasman tedavisi süresince devam ettirilebildiği ve tedaviyi kestikten sonra 3 ay içerisinde tekrar kaybolduğu gösterilmiştir (35). Testosteronun HDL kolesterol üzerinde bir değişiklik yapmadığını gösteren başka çalışmaların yanısıra, düşürdüğü ya da yükselttiği konusunda bildiriler de olmuştur (44). Bizim çalışmamızın sonucunda ise hastaların lipid profillerinde istatistiksel olarak olumlu ya da olumsuz bir sonuca rastlanılmadı.

6. SONUÇ

Serum total testosteron ve/veya serbest testosteron düzeyi düşük olan ve androjen eksikliğine bağlı şikayetleri olan hipogonad erkek hastalarda mesterolon kullanımının etkileri ile ilgili çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Çalışmamıza katılan hastaların total testosteronun ortalama değerinin yüksek olması ve beraberinde SHBG artışının olması, muhtemelen yaş ile birlikte gelişen parsiyel androjen direncine bağlanabilir. AMS, bizim çalışmamızda görüldüğü gibi testosteron düzeyleri ile korele değildir. Çalışmamızda, AMS skorunun yaşlada korelasyonu gösterilememiştir.

2. Mesterolon tedavisi IPSS, AMS ve ProsYK’da anlamlı iyileşmeler sağladı. Mesterolon, diğer testosteron preparatlarından farklı olarak prostat volümü üzerine bir etkisi olmayan, ancak BPH’a bağlı şikayetleri olan hastalarda IPSS de düzelme sağlayarak şikayetlerin azalmasına ve prostat yaşam kalitesinin artmasına neden olmaktadır. Mesterolon tedavisi sonrasında başlangıçta AMS değeri ne kadar yüksek ise, tedavi sonrasında AMS de düşme o kadar fazla olduğu saptandı.

3. Mesterolon tedavisi sonrasında prostat volümünde ki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak, çalışma süresinin kısalığı, daha uzun kullanımlarda prostat volümünde anlamlı düşüşler sağlanacağı yönünde bir bulgu olabilir.

4. Mesterolon ile tedavi süresinin oldukça kısa olmasına karşın, BMD artışının sağlanmış olması, mesterolonun erkek osteoporozda etkili bir ajan olabileceği görülmektedir. Mesterolon tedavisi sonrasında osteokalsin de değişiklik saptanmadı. Ancak kemik yapım markırlarından alkalen fosfataz da anlamlı derecede düşüş izlendi. Kemik yapım markırlarında ki bu düşüşü izah etmek güçtür.

5. Mesterolon tedavisi sonrasında hastaların lipit profillerinde istatistiksel olarak olumlu ya da olumsuz bir sonuca rastlanılmadı. Hasta grubunda yan etki izlenmemiştir.

6. Mesterolon, AMS’de belirgin semptomatik iyileşme yaparken, prostat yakınmalarını azaltmakta, kemik dansitesini ve kas kitlesini arttırmaktadır. İlacın, prostat ve kemik üzerindeki etkileri daha uzun çalışmalarla incelenmelidir.

7. ÖZET

Dügeroğlu H. Hipogonadizm ve Androjen Eksikliği Semptomları Olan Erkeklerde Mesterolone Kullanımının Etkileri. Y.Y.Ü Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi , Van, 2009.

Mesterolone oldukça eski bir molekül olmasına karşın biyolojik etkileri iyi anlaşılmamış bir androjen preparatıdır. Diğer androjenlere göre karaciğer toksisitesinin olmaması, östrojene aromatize olmaması, gonadotropinleri suprese etmemesi ve toksik dozunun saptanamamış olması gibi önemli avantajları vardır. SHBG'ye yüksek afinite ile bağlanarak serbest testosteron fraksiyonlarını artırır, SHBG düzeylerini baskılar. Anti-östrojenik etkileri vardır. Sperm sayısını arttırdığı için infertilitede kullanılmış ve kısmi faydaları gösterilmiştir. Bunun yanında prostat, lipid profili ve metabolik parametreler üzerine etkileri yeterince çalışılmamıştır. Dihidrotestosteron (DHT) benzeri etki yaptığı için prostat üzerine nötr bir etki yapması beklenmektedir..

Bu çalışma ile, çalışma grubundaki erkeklerde mesterolone tedavisinin androjen eksikliği semptomları, hormonal ve biyokimyasal parametreleri, kas kitlesi, kemik dansitesi ve prostat üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamıza total testosteronu düzeyi 300 ng/ml 'nin altında olan veya Estradiol (E2) düzeyi 30 ng/ml'in üstü veya Sex Hormon Binding Globulin (SHBG) düzeyi 32 nmol/L'in üstü veya Prolaktin (PRL) düzeyi 20 ng/ml'in üstü olan hastalardan androjen eksikliğine bağlı semptomları için sorulan ADAM'S anket sorularına olumlu yanıt veren, toplam 34 erkek hasta alındı.

Hastalara 2 ay süresince mesterolone 50 mg/gün tablet verildi. Hastalar, tedavi öncesi ve tedavi sonrasında androjen yetersizliği semptomlarının varlığını ve şiddetini ölçmek için kullanılan toplam 17 soru içeren Aging Male Symptoms Questionnaire(AMS) formunu ve Uluslararası Prostat Semptom Skorlaması(IPSS) formunu doldurdular. Ayrıca hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrasında ki prostat volümleri ve kemik mineral dansiteleri (KMD), Radyoloji A.D.' nda ki usg cihazı ve kemik dansitometri cihazı kullanılarak ölçüldü. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası bioimpedans ölçümleri yapıldı. Hastaların serbest testosteron değerleri, tedavi öncesi ve tedavi sonrası alınan serumlarından RIA yöntemi ile çalışılarak ölçüldü.

Tedavi öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılmasında paired t testi, değişkenler arasındaki korelasyonun analizinde ise Pearson korelasyon analizi kullanıldı ve $p < 0,05$ olması durumu istatistiksel farklılık olarak kabul edildi.

Çalışmaya yaş ortalaması $43 \pm 12,176$ (17-66) olan 34 hasta alındı.

Hastaların 8'inde (%23,5) total testosteron seviyesi 300 ng/ml'ün altında, 30'unda (%88,2) estradiol seviyesi 30 ng/ml'un üzerinde, 14'ünde (%41,1) SHBG seviyesi 32 nmol/L'in üzerinde, 3'ünde (%8,8) prolaktin seviyesi 20 ng/ml'in üzerinde idi.

Hastaların 2 aylık mesterolone tedavisi sonrasında; AMS'de azalma, prostat yakınmalarında azalma, prostat volümlerinde anlamlı olmayan azalma ve kemik dansitelerinde anlamlı olmayan artma, yağsız vücut kitlesinde artma, yağ kitlesinde azalma görüldü (sırayla p değerleri $<0,01$, $<0,01$, 0,098, 0,278, 0,034, 0,016). AMS'deki düşüş, başlangıç total testosteronu yüksek olanlarda, daha fazla olmuştur. Ayrıca, total testosteron da azalma, serbest testosteron da artma görülürken, osteokalsin de düşüş görüldü.

Yaşın, prostat volümü ve vücut yağ kitlesi (YK) ile pozitif yönde korelasyonu mevcut iken, prostat volümünün, uluslararası prostat semptom skorlaması (IPSS) ile aynı yönde korelasyonu mevcuttu. ProsYK anket skorlamasının, IPSS ve AMS arasında pozitif yönde korelasyon vardı. Ayrıca, IPSS'nin de AMS ile pozitif yönde korelasyonu mevcuttu. ProsYK ve IPSS'de ki düzelmeler, prostat volümü, tPSA ya da sPSA'daki değişimle ilişkili değildi.

Yağ kitlesinde ki değişim değerleri, bazal metabolik hız, total testosteron ve serbest testosteron'un değişim değerleri ile negatif yönde koreleydi. Bazal metabolik hız da ki değişim değerleri, kreatinin fosfokinaz'ın değişim değerleri ile aynı yönde koreleydi.

BMD L2-L4'de ki artış, serbest testosteron ve estradiol ile negatif korele bulundu. Femur BMD ölçümlerinde ki değişikliklerin, total testosteron, serbest testosteron ya da estradiol ile ilişkisi yoktur.

Başlangıç IGF-1 değeri ne kadar yüksek ise, başlangıç serbest testosteron değerleri o kadar yüksektir.

Mesterolol, diğer testosterone preparatlarından farklı olarak bir yandan androjen eksikliği bulgularını düzeltmekte, diğer yandan da prostatizm Şikayetlerini azaltmakta ve yaşam kalitesinin artırmaktadır.

Mesterolol ile tedavi süresinin oldukça kısa olmasına karşın, BMD artışının sağlanmış olması, mesterololun erkek osteoporozda etkili bir ajan olabileceği görölmektedir. Yağsız vücut kitlesi'nin ve bazal metabolik hız'ın artması, ilacın önemli metabolik yararlarından bazılarıdır. Lipit profillerinde ise, anlamlı değişiklik yapmamıŐtır.

Diğer androjenlere göre toksisitesi çok düşük bir ajan olan mesterolol, kemik ve kas kitlesinde ki anabolik etkilerinin yanı sıra prostat üzerinde olumlu etkilerinin bulunması, AMS'de etkin ve güvenilir bir ajan olarak tercih edilebilceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: mesterolol, hipogonadizm tedavisi, prostat ilaç etkileri, kemik mineral dansitesi, vücut bileşenleri.

8. SUMMARY

Dügeroğlu H. Effects of Mesterolone Therapy in Men with Symptoms of Androgen Deficiency and Hypogonadism. Internal Medicine Speciality Thesis, Yüzüncü Yil University Faculty of Medicine, Van, 2009.

Mesterolone is a quite old molecule with little understanding of its biological effects. It has some unique properties such as lack of liver toxicity, no aromatization to estrogen, non-suppression of gonadotropins and no defined toxic dose. It binds to SHBG with high affinity and decreases its levels hence increasing free fraction of testosterone. It has anti-estrogenic properties. It increases sperm counts, has some benefit in male infertility. Its effects on prostate, lipid and metabolic effects were ill-studied. Having dihydrotestosterone-like properties, It was supposed to have neutral effects on prostate.

In this study, we aimed to investigate effects of mesterolone on androgen deficiency symptoms, hormonal and biochemical parameters, lean body mass, bone mineral density and prostat size and related symptoms. We enrolled male patients who have positive answers at ADAM's questionnaire and having at least one of the following criteria: Serum testosterone level below 300 ng/ml, Sex Hormone Binding Glubulin (SHBG) above 32 mmol/L, prolactin above 20 ng/ml or estradiol above 30 ng/ml.

After their written informed consent, they were given mesterolone 50 mg/day for two months. The patients were evaluated before and after the treatment using Aging Male Symptoms (AMS) and International Prostate Symptom Scoring (IPSS) questionnaires. Prostate volumes were measured by suprapubic ultrasonography and bone mineral densities of lumbar spine and femur neck were determined by dual X-ray absorptiometry in Radiology Department. Bioimpedence measurements were done using a bioimpedence analyzer. The hormones were assayed by an immunometric autoanalyzer (Abbott), except free testosterone which was measured by radioimmunoassay.

In statistical analysis, paired-samples t test was used to determine the changes before and after the treatment. The correlations were analyzed using Pearson's correlation analysis. $P < 0,05$ considered statistically significant.

Mean age of the study population was $43 \pm 12,2$ (17-66) Of the 34 patients total testosterone level was below 300 in 8 patients (%23,5), estradiol was above 30 in 30 (%88,2), SHBG was above 32 in 14 (%41), prolactin was above 20 in 3 (%8,8).

After two months of mesterolone therapy, AMS score decreased, prostate symptoms lessened, lean body mass increased and fat mass decreased significantly. AMS decreased more in those with higher initial total testosterone levels. Prostate volume is decreased, bone density increased –especially in femur neck - but the differences were not significant. Total testosterone decreased where as free testosterone increased.

Age was correlated positively with prostate volume, fat mass. Prostate volume was correlated with IPSS. Prostate quality of life (ProSQL) score is correlated with IPSS and AMS. IPSS was correlated with AMS as well. ProSQL and IPSS changes were not correlated with the prostate volume, total PSA or free PSA changes.

Fat mass change is correlated negatively with changes of basal metabolic rate, total testosterone, free testosterone. Basal metabolic rate increase correlated positively with creatinin phosphokinase.

Increase of L2-L4 BMD correlated negatively with free testosterone and estradiol. Femoral BMD changes were not correlated with these.

Initial IGF-1 levels were correlated with initial free testosterone levels.

Mesterolone, unlike other testosterone preparations, relieves androgen deficiency symptoms while decreasing prostatism and improving quality of life. Despite the short treatment period, there was an increase of BMD, parallel to lean body mass and basal metabolic rate. It could be proven to be an effective agent in male osteoporosis with further studies. It's effects on lipid profile seemed neutral.

Mesterolone -having profound anabolic effects on muscle and bone, beneficent changes on bone, with a very low toxicity compared to other androgens- could be an efficient and safe therapeutic choice in aging male syndrome.

Key words: Mesterolone, hypogonadism therapy, prostate drug effects, bone mineral density, body composition.

9. KAYNAKLAR

1. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları, Güneş Kitabevi, Ankara, 2005: 2343, 2366-2369
2. Lee PA. Puberty and Its Disorders. In: Lifshitz F, ed. Pediatric Endocrinology, 4th edition.: Marcel Dekker, 2003:211-238
3. Rosenfield RL. Puberty in the Female and Its Disorders. In: Sperling MA, ed. Pediatric Endocrinology, 2th edition. Philadelphia: Saunders, 2002: 455-518.
4. Mauras N. Growth hormone, sex steroids, and insülin like growth factor 1: metabolic effects in puberty and beyond. In: Pescovitz OH, Eugster EA, eds. Pediatric Endocrinology: mechanisms, manifestations, and management. Philadelphia: Lippincott Williams & Willkins, 2004: 299-315.
5. Bourguignon JP. Control of the onset of puberty. In: Pescovitz OH, Eugster EA, eds. Pediatric Endocrinology: mechanisms, manifestations, and management. Philadelphia: Lippincott Williams & Willkins, 2004: 285-298.
6. Matsumoto AM: Andropause: Clinical implications of the decline in serumtestosterone levels with aging in men. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2002; 57: 76-99.
7. Lunenfeld B, Saad F, Hoesl CE, ISA, ISSAM and EAU recommendations for the investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: scientific background and rationale. Aging Male. 2005; 8: 59-74.
8. Kadioğlu A, Atan A, Cangüven Ö, Gürkan L, Özgök Y. Yaşlanan erkekte geçbaşlayan hipogonadizmde tanı ve tedavi. Türk Üroloji Dergisi. 2005; 31: 349-355
9. 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: 724-731.
10. Cangüven O, Gurkan L, Horuz R, et al: Yaşlanan erkek semptom sorgulama formu: Türkçe geçerlilik çalışması. Androloji Bülteni. 2005; 21: 93-98.

11. Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ, Simpson WB, Longcope C, Matsumoto AM, McKinlay JB. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89: 5920-5926.
12. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, et al: Sex hormone, inflammation, and the metabolic syndrome: A population based study. *Eur J Endocrinol.* 2003; 149: 601
13. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, Salonen R, Salonen JT. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care.* 2004: 1036-1041.
14. Shores MM, Sloan KL, Matsumoto AM, Mocerri VM, Felker B, Kivlahan DR. Increased incidence of diagnosed depressive illness in hypogonadal older men. *Arch Gen Psychiatry.* 2004; 61: 162-167.
15. Barrett-Connor E, Von Muhlen DG, Kritz-Silverstein D. Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: The Rancho Bernardo study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 573-577.
16. Skilton MR, Moulin P, Terra JL, Bonnet F. Associations between anxiety, depression, and the metabolic syndrome. *Biol Psychiatry.* 2007; 62: 1251-1257.
17. Herva A, Räsänen P, Miettunen J, Timonen M, Läksy K, Veijola J, Laitinen J, Ruukonen A, Joukamaa M. Co-occurrence of metabolic syndrome with depression and anxiety in young adults: the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *Psychosom Med.* 2006; 68: 213-216.
18. Timonen M, Laakso M, Jokelainen J, Rajala U, Meyer-Rochow VB, Keinänen-Kiukkaanniemi S. Insulin resistance and depression: cross sectional study. *BMJ.* 2005;330:17 18.
19. Margolese HC. The male menopause and mood: testosterone decline and depression in the aging male--is there a link? *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2000; 13: 93-101.
20. Bremner WJ: Clinical Andrology. *Endoc And Metab Clin Of North Ame.* 23: 749 773, 1994.

21. Snyder PJ, Lawrence D. Treatment of Male Hypogonadism with Testosterone Enanthate. *J Clin Endoc Metab.* 51:1335-1341, 1984.
22. Wilson ID, Griffin J.E: The Use and Missue of Androgens. *J Clin Endoc Metab* 29:1295-1302, 1980.
23. Conway AJ, Boylan L.M, Howe C: Trial of Testosterone Replacement Theraphy in Hipogonadal Men. *Int.J.Androl.* 11:247-254, 1988.
24. Misro MM, Ganguly A, Das RP: Is Testosterone Essential for Maintenance of Normal Morphology in Immature Rat Leydig cells? *Int J Androl.* 16: 221-226, 1993.
25. Berger HG, Baker HWG: Therapeutic Considerations and Results of Gonadotrpoin Treatment in Male Hypogonadotropic Hypogonadism. *Ann. N. Acad. Sci.* 438: 447, 1984.
26. Witcomb RW, Crowley JWF: Diagnosis and Treatment of Isolated Gonadotropin Releasing Hormon Deficiency in Men. *J Clin Endoc Metab* 70:3, 1990.
27. Morales A. Andropause (or symptomatic late-onset hypogonadism): facts, fiction and controversies. *The Aging Male* 2004; 7: 297-303.
28. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM and EAU recommendations. *Int J Androl* 2005; 28: 125-27.
29. Moore C, Huebler D, Zimmermann T, et al. The aging males' symptoms scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency. *Eur Urol* 2004; 46: 80-87.
30. Rajfer J. Decreased Testosterone in the Aging Male: Summary and Conclusions. *Rev Urol* 2003; 5 (suppl 1):549-550.
31. John E. Morley, E. Charlton. P. Patrick, F.E. Kaiser. P. Cadeau, D. McCready, and H.M. Perry III, Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism.* 2000 Sep;49(9):1239-42.
32. Morley JE, Perry HM. Androgen deficiency in aging men: role of testosterone replacement therapy. *J Lab Clin Med,* 135: 370, 2000.

33. Morley JE, Kaiser FE, Perry HM et al. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism*, 46: 410, 1997.
34. Sternbach H. Age-associated testosterone decline in men: clinical issues for psychiatry (review). *Am J Psychiatry*, 155: 1310, 1998.
35. Comhaire FH. Andropause: hormone replacement therapy in the aging male. *Eur Urol*, 38: 655, 2000.
36. Bain J. Andropause: testosterone replacement therapy for aging men. *Can Fam Physician*, 47: 91, 2001.
37. Dobs AS, Hoover DR, Chen MC, Allen R. Pharmacokinetic characteristics, efficacy, and safety of buccal testosterone in hypogonadal males: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*, 83: 33, 1998.
38. Meisel RL, Luttrell VR. Estradiol increases the dendritic length of ventromedial hypothalamic neurons in female Syrian hamsters. *Brain Res Bull*, 25: 165, 1990.
39. McCarty MF. Vascular nitric oxide, sex hormone replacement, and fish oil may help to prevent Alzheimer's disease. *Med Hypotheses*, 53: 369, 1999.
40. 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*, 155: 1604, 1996.
41. Snyder JP. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*, 84: 2647, 1999.
42. Sih R, Morley JE, Kaiser FE et al. Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 82: 1661, 1997.
43. 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*, 81: 3469, 1996.

44. Morley JE, Perry HM, Kaiser FE et al. Effects of testosterone replacement therapy in old hypogonadal males: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc*, 41: 149, 1993.
45. Urban RJ. Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis. *Am J Physiol*, 269: E820, 1995.
46. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P et al. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*, 84: 1966, 1999.
47. Zgliczynski S, Ossowski M, Slowinska-Srzednicka J et al. Effect of testosterone replacement therapy on lipids and lipoproteins in hypogonadal and elderly men. *Atherosclerosis*, 121: 34, 1996.
48. Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA et al. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*, 81: 4358, 1996.
49. Marin P, Holmang S, Jonsson L et al. The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle-aged obese men. *Int J Obesity*, 16: 991, 1992.
50. Berglund L, Carlstrom K, Stege R et al. Hormonal regulation of serum lipoprotein (a) levels: effects of parenteral administration of estrogen and testosterone in males. *J Clin Endocrinol Metab*, 81: 2633, 1996.
51. Glueck CJ, Glueck HI, Stroop D et al. Endogenous testosterone, fibrinolysis, and coronary heart disease risk in hyperlipidemic men. *J Lab Clin Med*, 122: 412, 1993.
52. Prehn RT. On the prevention and therapy of prostate cancer by androgen administration. *Cancer Res*, 59: 4161, 1999.
53. Hajjar RR, Kaiser FE, Morley JE. Outcomes of long-term testosterone replacement in older hypogonadal males: a retrospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 82: 3793, 1997.
54. Meikle AW, Stephenson RA, Lewis CM, Middleton RG. Effects of age and sex hormones on transition and peripheral zone volumes of prostate benign prostatic hyperplasia in twins. *J Clin Endocrinol Metab*, 82: 571, 1997.

- 55.** Jin B, Turner L, Walters WAW, Handelsman DJ. Androgen and estrogen effects on the human prostate. *J Clin Endocrinol Metab*, 81: 4290, 1996.
- 56.** Bhasin S, Bagatell CJ, Bremner WJ et al. Issues in testosterone replacement in older men. *J Clin Endocrinol Metab*, 83: 3435, 1998.
- 57.** Prehn RT. On the prevention and therapy of prostate cancer by androgen administration. *Cancer Res*, 59: 4161, 1999.
- 58.** Gooren L. A ten years safety study of the oral androgen testosterone undecanoate. *J Androl*, 15: 212, 1994.
- 59.** Snyder PJ, Pechey H, Hannoush P et al. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*, 84: 2647, 1999.
- 60.** Roberts T, Essenhig D. Adenocarcinoma of prostate in a 40 year old body builder. *Lancet*, 27: 742, 1986.
- 61.** Yon EL, Lim J, Qi W et al. Molecular basis of androgen receptor diseases. *Ann Med*, 32: 15, 2000.
- 62.** Pollard M. Dihydrotestosterone prevents spontaneous adenocarcinomas in the prostate-seminal vesicle in aging L-W rats. *Prostate*, 36: 168, 1998.
- 63.** Joly-Pharaboz MO, Soave MC, Nicolas B et al. Androgens inhibit the proliferation of a variant of the human prostate cancer cell line LNCaP. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 55: 67, 1995.
- 64.** Zhau HY, Chang SM, Chen BQ et al. Androgen-repressed phenotype in human prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93: 15152, 1996.
- 65.** Bain J. Andropause: testosterone replacement therapy for aging men. *Can Fam Physician*, 47: 91, 2001.
- 66.** Schow DA, Redmon B, Pryor JL. Male menopause: how to define it, how to treat it. *Postgrad Med*, 101: 62, 1997.

67. Cistulli PA, Grunstein RR, Sullivan CE. Effect of testosterone administration on upper airway collapsibility during sleep. *Am J Respir Crit Care Med*, 149: 530, 1994.
68. Tenover JS. Testosterone replacement therapy in older adult men. *Int J Androl*, 22: 300, 1999.
69. Liu PY, Swerdloff RS, Veldhuis JD. The rationale and safety of androgen therapy in older men: future research and current practice recommendations. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 47.
70. Hermann M, and Berger P. Hormonal changes in aging men: a therapeutic indication? *Exp Gerontol* 2001; 36; 1075-1082
71. Swerdloff RS. Androgen Deficiency in Older Men. *Male Hypogonadism* (Jockenhövel F, ed). Bremen Uni-med 2004; 118- 134.
72. Rhoden EL, Morgentaler A. Risk of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004; 350: 482.
73. Gooren LIG: A ten year safety study of the oral androgen, testosterone undecanoate. *J Androl* 1994; 15: 212-215.
74. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM., A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum, *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3666-3672,
75. Morales A, Lunenfeld B. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male* 2002; 5: 74-86.
76. Yoshiji M, Taisei K, Osamo Y. Correlation Between the Aging Males' Symptoms Scale and Sex Steroids, Gonadotropins, Dehydroepiandrosterone Sulfate, and Growth Hormone Levels in Ambulatory Men. *J Sex Med* 2006; 3: 723-726.
77. Hanos M, Matouskova M, et al. Hormonal homeostasis in a group of 216 aging Czech Males and correlation with responses to a questionnaire of the University of St Louis. *The Aging Male* 2006; 9(2): 103-110.

- 78.** Veldhuis JA, Zwart AD, Mulligan T, et al. Muting of androgen negative feed-back unveils improve gonadotrophin-releasing hormone/luteinizing hormone secretory in healthy older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 529..
- 79.** Mitchell R, Hollis S, Rothwell C, et al. Age related changes in the pituitary-testicular axis in normal men; low testosterone results from decreased bioactive LH drive. *Clin Endocrinol* 1995; 42: 501.
- 80.** Vermeulen A, Kaufman JM. Editorial: Role of the Hypothalamopituitary function in the hypoandrogenism of healthy aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 704.
- 81.** Gennazzani AR, Inglese S, Lombardi I, et al. Long-term low-dose Dehydroepiandrosterone replacement therapy in aging males with partial androgen deficiency. *The Aging Male* 2004; 7: 133-143.
- 82.** Basar MM, Aydın G, Cagatay M, et al. Relationship between serum sex steroids and aging male symptoms score and international index of erectile function. *Urology* 2005; 66(3); 597-601.
- 83.** Miwa Y, Kaneda T, Yokoyama O. Correlation between the Aging Males' Symptoms Scale and sex steroids, gonadotropins, dehydroepiandrosterone sulfate, and growth hormone levels in ambulatory men. *J Sex Med.* 2006; 3:723-726.
- 84.** Avcı A, Bedir S, Özgök.Y. Yaşlanan adam sendromu. *Androloji Bülteni* 2006;24:14 17.
- 85.** Joseph MA, Wei JT: Relationship of serum sex-steroid hormones and prostate volume in African American men. *Prostate.* 53: 322-9, 2002.
- 86.** Blanker MH, Groeneveld FPMJ, Bohnen AM, Bernsen RMD, Prins A, Thomas S and Bosch JLHR: Voided volumes: Normal values and relation to lower urinary tract symptoms in elderly men, a community-based study. *Urol.* 57: 1093-1099, 2001.

- 87.** Kuo HC: Clinical prostate score for diagnosis of bladder outlet obstruction by prostate measurements and uroflow-metry. *Urol.* 54: 90-96, 1999.
- 88.** Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, Hess DL, Dorey FJ, Epstein JI, Veltri RW, Makarov DV, Partin AW, Bostwick DG, Macairan ML, Nelson PS. *JAMA.* 2006;296:2351-2361
- 89.** Yassin AA, Saad F. Plasma levels of dihydrotestosterone remain in the normal range in men treated with long-acting parenteral testosterone undecanoate *Andrologia.* 2007 Oct;39(5):181-4.
- 90.** Barrett-Connor E, Garland C, McPhillips J.B, et al: A prospective, populationbased study of androstenedione, estrogens, and prostatic cancer. *Cancer Res* (1990), 50:169.
- 91.** Severi G, Howard A Morris, et al: Circulating steroid hormones and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (2006), 15(1).
- 92.** Morgentaler A, Bruning C, De Wolf W: Occult prostate cancer in men with low serum testosterone levels. *JAMA* (1996), 276: 1904-1906.
- 93.** Monath J.R, McCullough D.L, Hart L.J, et al: Physiologic variations of serum testosterone within normal range do not affect serum prostate-specific antigen. *Urology* (1995), 46:58-61.
- 94.** Hoffman M.A, DeWolf W. C and Morgentaler. A: Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer ? *The Journal of Urology* (2000), 163:824-827.
- 95.** Fodstad P, Torlakovic G et al: No Association of Serum Gonadal or Pituitary hormones with prognostic parameters in stages T1 T0 T3 pN0M0 prostate cancer. *The Journal Of Urology.* (2002), 168:1188-1192.

- 96.** Tenover JL. Experience with testosterone replacement in the elderly. *Mayo Clin Proc* 2000; 75 (Supl):S77-S81.
- 97.** Stepan JJ, Lachman M, Zverina J, Pacovsky V, Baylink DJ: Castrated men exhibit bone loss: effect of calcitonin treatment on biochemical indices of bone remodelling. *J Clinical Endocrinol Metab* 1989; 69: 523-7.
- 98.** Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E: Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clinical Endocrinol Metab* 1997; 82: 2386-90.
- 99.** Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1216-26.
- 100.** Schubert M, Bullmann C, Minnemann T, Reiners C, Krone W, Jockenhövel F. Osteoporosis in male hypogonadism: responses to androgen substitution differ among men with primary and secondary hypogonadism. *Horm Res.* 2003;60(1):21-8.

10. ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Kırıkkale de doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Kırıkkale de tamamladım. 1995 yılında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım ve 2001 yılında mezun oldum. 2001-2002 yılları arasında Kırıkkale Çerikli sağlık ocağında pratisyen hekim olarak çalıştım. 2002-2003 yılları arasında Tabip Asteğmen olarak Hakkari Dağ ve Komando Tugayında askerliğimi yaptım. 2003-2004 yılları arasında Kırıkkale Delice Devlet Hastanesinde pratisyen hekim olarak görev yaptım. Eylül – 2004'te Tıpta Uzmanlık Sınavı (TUS) ile Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları İhtisasını kazandım. Ocak-2005 yılında YYU İç hastalıkları ABD da asistanlığa başladım. Evli ve bir çocuk babasıyım. İngilizce bilmekteyim.

11. EKLER. TABLOLAR VE ŞEKİLLER

Ek 1: Yaşlanan Erkeklerde Androjen Eksikliği Sorgulaması

(Androgen Deficiency in Aging Males) (ADAM) questionnaire

- 1- Cinsel isteğinizde azalma var mı?
- 2- Enerjinizin azaldığını hissediyor musunuz?
- 3-Gücünüz ve dayanıklılığınızda bir azalma hissediyor musunuz?
- 4-Boyunuz kısaldı mı?
- 5-Yaşamdan aldığınız zevkte azalma fark ediyor musunuz?
- 6-Üzgün ve mutsuz musunuz?
- 7-Sertleşmeniz daha güçsüz mü?
- 8-Cinsel ilişki sırasında sertleşmeyi devam ettirmek daha zor hale geldi mi?
- 9-Akşam yemeğinden sonra uyukluyor musunuz?
- 10- Son zamanlarda işyerindeki çalışma performansınız azaldı mı?

Ek 2: Yaşlanan erkekte Androjen Yetersizliği semptom sorgulaması (Aging Male Symptoms Questionnaire) (AMS) formları

Aşağıda sıralanan şikayetlerden hangileri sizde var ? Şikayet yoksa 1 yazınız; varsa hafif (2), orta (3), ağır (4), çok ağır (5) olmak üzere dereceleyiniz.

1. Genel iyilik halinde azalma (Genel sağlık durumu,hissedilen iyilik hali).....
2. Eklem ve kas ağrıları (sırt ağrısı, bel ağrısı, eklem ağrıları, kolda-bacaklarda ağrılar).....
3. Aşırı terleme (ani, beklenmedik terleme atakları, yorulmadan terleme ve sıcak basması).....
4. Uyku problemleri (uykuya dalmada güçlük, rahat uyuyamama, erken uyanma, yorgun hissetme, kötü kalitede uyku, uykusuzluk).....
5. Uyku ihtiyacında artış, sürekli yorgun hissetme.....
6. Huzursuzluk (Küçük şeylere çabucak sinirlenme, saldırgan ya da değişken ruh hali).....
7. Sinirlilik (Gerginlik, yerinde duramama).....
8. Anksiete (panik hissi).....
9. Fiziksel bitkinlik, canlılıkta azalma (Performansta genel bir düşüş, aktivitenin azalması, boş zamanlarda yapılan etkinliklere ilgi duymama, daha az iş yapma, daha az başarma, iş yapmak için kendini zorlama gereği duyma).....
10. Kas gücünde azalma (güçsüz hissetme).....
11. Depresif duygu hali (kendini kötü, üzgün, dokunsalar ağlayacak gibi hissetme, amaçsızlık, hiçbir şeyin bir işe yaramadığını düşünme, duygu dalgalanmaları).....
12. En iyi dönemlerinin geride kaldığını düşünme.....
13. Bitmiş, tükenmiş, dibe vurmuş hissetme.....
14. Sakal uzamasında azalma.....
15. Cinsel performansta, sıklıkta azalma.....
16. Sabah ereksiyonlarının sayısında azalma.....
17. Cinsel istekte azalma (Cinsel ilişki isteği olmaması, zevk alamama).....

Ek 3 : Uluslararası Prostat Semptom Skorlaması (IPSS)

	Hiç yok	5 seferde birden az	Yarıdan azında	Yaklaşık yarsında	Yarıdan fazla	Hemen her zaman
1. İdrarın tam boşalmaması Geçtiğimiz ayda hangi sıklıkta idrarınızı tam yaptığınız halde mesanenin boşalmadığını hissettiniz?	0	1	2	3	4	5
2. Sık idrara çıkma Geçtiğimiz ayda hangi sıklıkta iki saatten daha sık aralıklarla idrar yaptınız?	0	1	2	3	4	5
3. Kesik kesik idrar yapma Geçtiğimiz ayda, hangi sıklıkta idrar yaparken birkaç defa kesilme oldu?	0	1	2	3	4	5
4. Ani idrar yapma zorunluluğu Geçtiğimiz ayda, ne kadar sıklıkta idrara çıkmayı geciktirmede zorluk çektiniz?	0	1	2	3	4	5
5. İdrar akımının zayıflaması Geçtiğimiz ayda, hangi sıklıkta idrar akımının zayıfladığını fark ettiniz?	0	1	2	3	4	5
6. Zorlanma Geçtiğimiz ayda, hangi sıklıkta idrar yapmaya başlarken zorlamak ya da ıkmak gerekti?	0	1	2	3	4	5
7. Gece idrara kalkma Geçtiğimiz ayda gece yattıktan sabah kalkıncaya kadar ortalama kaç kez idrara kalkma ihtiyacı hissettiniz?	Hiç	Bir kez	İki kez	Üç kez	Dört kez	Beş kez

	İdrar şikayetlerine bağlı olarak yaşam kalitesi (ProsYK)						
Yaşam kalitesi	Çok güzel	Güzel	Memnunum	Memnuniyet ile memnuniyetsizlik arasında	Çoğunlukla memnun değilim	Mutsuzum	Berbat
Yaşamınızın kalanının bu idrar yolu yakınmaları ile devam edeceğini düşünürseniz, yaşamınız hakkında ne hissediyorsunuz?	0	1	2	3	4	5	6