

YAŞLANAN ERKEKTE GEÇ BAŞLAYAN HİPOGONADİZMDE TANI VE TEDAVİ*INVESTIGATION, TREATMENT AND MONITORING OF LATE-ONSET HYPOGONADISM IN MALES*

Levent GÜRKAN, Murat ÇAKAN, Ateş KADIOĞLU

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ABSTRACT

Introduction: As the world population grows older late-onset hypogonadism is becoming a major health problem affecting the quality of life of the older. The aim of this article is to summaries major guidelines and review recent scientific publishing to provide valuable information for the clinician who is treating patients suffering under late-onset hypogonadism.

Key words: Late-onset, hypogonadism, testosterone, replacement therapy, andropause

ÖZET

Dünya nüfusundaki yaşlanmaya paralel olarak geç başlayan hipogonadizm önemli bir sağlık problemi haline gelmiştir ve yaşlıların hayat kalitesini etkilemektedir. Bu yazının amacı son dönemde yapılmış bilimsel yayınların ışığında önemli uluslararası kılavuzları özetleyerek yaşlanan erkekte geç başlayan hipogonadizmi olguları tedavi etmekte olan klinisyenlere önemli bilgileri ulaştırmaktır.

Anahtar Kelimeler: Geç başlayan, hipogonadizm, testosteron, replasman tedavisi, andropoz

GİRİŞ

İnsan ömrü, yaşam kalitesinin ve sağlık hizmetlerinin artması ile gün geçtikçe uzamaktadır. Ülkemizde de dünyadakine benzer şekilde yaşam beklentisi uzamış ve erkeklerde ortalama 68 yaşa ulaşmıştır. Buna bağlı olarak Türkiye’de ileri yaş grubu artmıştır ve 60 yaş üzeri nüfus 2003 yılı verilerine göre 3.248.197’ye ulaşmıştır¹.

- Böbreklerden eritropoetin salgılanmasını artırarak hematopoezi sağlamak
- Normal kas metabolizmasını ve kütlesini sağlamak için nitrojen tutulumunu sağlamak
- Osteoklastik aktiviteyi engellerken osteoblastik aktiviteyi artırarak kemik mineralizasyonunu uyarmak
- Otoimmün romatizmal hastalıklarda enflamatuvar cevabı engellemek
- Karaciğer protein formasyonunu stimüle etmek
- Kendine güveni artırıp irritabiliteyi ve depresyonu azaltarak duyu durumun korunmasını sağlamak
- Kognitif kapasiteyi arttırmak
- Libidoyu arttırmak
- Gece ereksiyonlarının ve daha az ölçüde istemli ereksiyonların sıklığını devam ettirmek

Tablo 1. Testosteronun biyolojik aktiviteleri.

Yaşlanan erkeklerin sayısının artması beraberinde yaşlılıkla ilgili BPH, prostat kanseri, psikolojik problemler, metabolik sendrom ve osteoporoz gibi sorunların daha fazla gündeme gelmesini getirmiştir.

Bu yaş grubunda yaşanan birçok sorunun temelinde endokrin nedenler yatmaktadır. DHEA, DHEA-S, büyüme hormonu (GH), insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I), Melatonin, Tiroksin ve Leptin gibi birçok hormon düzeyinde yaşlanma ile belirgin değişiklikler görülmesine karşın bu değişimlerin klinik yansımaları tam olarak bilinmemektedir. Hem etkilerinin bilinmesi hem de tedavi sonrası belirgin olarak klinik düzelmeye sağlanabilmesi nedeniyle testosteron eksikliği ve bu eksikliğin tedavisi ile daha yoğun olarak ilgilenilmektedir².

TESTOSTERON

Steroidal bir hormon olan testosteron vücudun en önemli androjenidir. Testosteronun %95’i testis Leydig hücrelerinden kalan %5’lik bölümü ise sürrenal bezlerinden, beyinden ve diğer bazı lokal hücrelerden salgılanır. Kolesterolden LH kontrolü altında günlük 6-7 mg üretilen testosteronun salgılanması sirkadiyen ritme bağlı olarak gün içinde farklılık gösterdiği gibi yıl boyunca da mevsimsel olarak farklı bir ritmi takip eder. Testoste-

ron serumda %98'i proteine (%57'si seks hormon bağlayıcı protein ve %40'ı albümine) bağlı olarak taşınırken %2'si serbest olarak dolaşır. Albümine bağlı ve serbest olan bölümü testosteronun vücut tarafından kullanılabilen kısmını oluşturur ve biyolojik olarak kullanılabilir (*bioavailable*) testosteron olarak adlandırılır. Hücreler tarafından alınan testosteron bir yandan aktif metabolitleri olan estradiol ve dihidrotestosterona diğer yandan da inaktif moleküllerine dönüştürülür. Testosteronun metabolik klirens hızı 1000 L/gün olarak hesaplanmıştır ve bu şekilde serum konsantrasyonu genç erkekte 611 ± 186 ng/dL (normal sınırları 300-1000 ng/dL) sağlanır³.

Testosteronun başlıca biyolojik aktiviteleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Yaşla birlikte hem testisin (testis kanlanması) azalması, Leydig hücrelerinin ve luteinizan hormona (LH) cevaplarının azalması ve hipotalamo-hipofizer aksın yaşlanmasından (gonadotropinlerin salınım frekanslarında ve amplitüdlerinde kayıp) hem de SHBG seviyelerinde artıştan kaynaklanan biyolojik olarak kullanılabilir testosteron seviyesinde azalma saptanır⁴.

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. Bu tanımda da dikkati çektiği gibi semptomatik olmayan hipogonadizm olguları ve semptomatik olan fakat hipogonadizmin biyokimyasal olarak gösterilemediği olguların androjen yerine koyma tedavisine alınmaması gerekmektedir⁵.

Baltimore longitudinal yaşlanma çalışmasında 800'den fazla erkek değerlendirilmiştir. 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. Diğer büyük ölçekli çalışmalarda da (*Massachusetts Male Aging Study* ve *Rancho Bernardo Study*) bunu destekleyen sonuçlar saptanmıştır⁶.

Bu hastaların klinik değerlendirmelerinin objektif ölçütlere dayanması ve tedavi altında semptomlardaki iyileşmenin takip edilebilmesi amacıyla birçok standart sorgulama formları tasarlanmıştır. Bunlardan Türk Androloji Derneği tarafından da önerilen *Aging Male Symptoms Questionnaire* (AMS) dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır ve Türkçe geçerlilik çalışması da yapılmıştır⁷ (Ek 1). Sorgulama formu değerlendirmesi ile orta ve ağır düzeyde semptomatik (AMS skoru 37 ve üstünde) olan hastalarda biyokimyasal değerlendirmeye geçilmektedir.

Biyokimyasal değerlendirmede ilk olarak testosteron salınımindaki sirkadiyen ritim göz önüne alınarak sabah 8-11 saatleri arasında alınan serum örneğinde total testosteron düzeyi tayini yapılmaktadır. Total testosteron düzeyi 231 ng/dL altında bulunan hastalar hipogonad olarak kabul edilmekte ve testosteron yerine koyma tedavisi (ART) 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 biyolojik olarak kullanılabilir seviyelerinin hesaplanması gerekmektedir⁸. Serbest testosteron ölçümü için yaygın olarak kullanılan radioimmunoassay yöntemi ISSAM tarafından güvenilir olarak değerlendirilmektedir fakat önerilen equilibrium dialysis yöntemi ise uygulanması zor bir yöntemdir, otomatize değildir ve klinisyenler için çoğunlukla ulaşılabilir olmamaktadır. Bu nedenle serbest ve biyolojik olarak kullanılabilir testosteron seviyelerinin ölçülmesi yerine hesaplanması önerilmektedir⁵. Total testosteron, SHBG ve albümin seviyelerine dayanarak bioavailable ve serbest testosteron düzeyleri hesaplanabilmektedir⁹. Hipogonadizm saptanan hastalarda testosteron ölçümünün tekrarlanması ve tekrarlama sırasında beraberinde luteinizan hormon (LH) ve prolaktin seviyelerinin de ölçülmesi gerekmektedir. Akademik bir çalışma veya klinik bir şüphe olmadıkça DHEA, GH veya IGF-I benzeri hormon ölçümlerine gerek yoktur⁵.

YAŞLANMAYLA BİRLİKTE HİPOGONADİZME EŞLİK EDEN DİĞER FAKTÖRLER

Santral obezite, insülin rezistansı, dislipidemi ve hipertansiyonla karakterize metabolik sendrom, diğer adıyla sendrom X, refahtaki artışa paralel

olarak daha sık görülmeye başlanmıştır. Yapılan gözlemsel çalışmalarda hipogonadizmin WHO tarafından tanımlanmış tüm metabolik sendrom komponentleri ile sıkı korelasyonları gösterilmiştir¹⁰. Metabolik sendrom ile hipogonadizm arasındaki etkileşim karşılıklıdır. Aşırı şişmanlık hem 5α redüktaz aktivitesini artırması hem de hipotalamo-hipofizer aksta disregülasyona yol açması nedeniyle hipogonadizme yol açarken¹¹ insülin rezistansı nedeniyle gelişen hiperinsülinemi SHBG üretimini negatif yönde etkiler¹². ART glukoz metabolizmasını olumlu yönde etkilerken subfizyolojik ve suprafizyolojik düzeylerde testosteron ise insülin direncine yol açmaktadır¹³. Tip 2 şeker hastalarında düşük testosteron seviyesine daha sık rastlanır. Şeker hastalarının %21'inde düşük testosteron seviyeleri saptanırken şeker hastaları dışında bu oran %13'tür¹⁴. Hipogonadal kişilerde testosteron replasmanı ayrıca doza bağımlı olarak kas kitlesini arttırmakta ve yağ kitlesini azaltmaktadır¹⁵. Bu etkisini pluripotent mezenkimal hücreleri adipojenik çizgi yerine miyojenik çizgiye yönlendirmesi ile gösterdiği düşünülmektedir¹⁶. Bunun dışında testosteronun yağ dokusunda kendine ait reseptörleri olduğu da göz önüne alındığında yağ kitlesi üzerine olan etkisinin hem leptin ve lipoprotein lipazlar üzerinden genomik hem de hormon sensitif lipaz üzerinden non-genomik etkilerinin olduğu bilinmektedir¹⁷. Testosteronun serum lipid metabolizması üzerine olan etkisi hakkındaki karmaşık sonuçlar ise son dönemde serum lipidlerinin alt grup-

ları üzerine olan etkisinin değerlendirilmeye başlanması ile aydınlatılmıştır. ART'ye bağlı olarak HDL düzeyindeki düşüş HDL'nin en az anti-aterojenik alt grubu olan HDL3c'ye aittir ve gerçekte yüksek anti-aterojenik özelliğe sahip HDL2c, lipoprotein A1 ve 2 moleküllerinin konsantrasyonları yükselmektedir. Ayrıca yaşlılarda yapılan çalışmalarda ART HDL seviyesinde yalnızca ufak bir düşüşe yol açmaktadır yada HDL'yi etkilememektedir¹⁸.

TESTOSTERON YERİNE KOYMA TEDAVİSİ (ART)

Önceki paragraflarda da değinildiği şekilde çeşitli organ ve sistemlerle karmaşık bir ilişkisi olan testosteronun eksikliğinin yerine koyma tedavisi ile düzeltilmesi birçok organın ve metabolik sistemin daha verimli çalışmasını sağlayacaktır.

İlk ART çabaları testosteronun kalıcı gençlik, sağlık ve fertilitate sağlayacağı düşüncelerinden kaynaklanmaktaydı. Gerçek anlamda ART 1931'de Butenand'ın ilk androjenleri izole etmesi ve 1935'te üç araştırma grubunun (Butenandt, Ruzicka ve Laqueur) kimyasal olarak testosteron üretebilmeleri ile başlamıştır. Yaşlanan erkeklerde oluşan semptomların ART ile geri döndürülebileceği Heler ve Myers tarafından 1944 yılında ilk defa ortaya atılmıştır fakat bu konudaki ilk modern çalışma Tenover ve Morley tarafından 1992-1993 yılları arasında gerçekleştirilmiştir¹⁹.

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-srotal yapışan bantlar	10-15 mg gün
	Jel formları	5-10 g/gün
Bukkal	Biyoadhezif tablet	30 mg günde iki defa

Tablo 2. Kullanımda olan testosteron içeren preparatlar

ISSAM'ın önerisi uyarınca sadece semptomatik geç başlayan hipogonadizm (SLOH) tedavi edilmelidir. Tedavi amacıyla geniş androjenik aktiviteye sahip ve aktif metabolitlere yıkılabilen doğal testosteron kullanılmalıdır. ART'de amaç fizyolojik sınırlar içinde testosteron düzeyleri sağlamaktır. Tedavi sırasında suprafizyolojik ve subfizyolojik testosteron düzeylerinden kaçınılmalıdır²⁰.

ART tedavisi için başlıca kontraendikasyonlar bilinen veya şüphe edilen prostat kanseri, polistemi, tedavi edilmemiş uyku-apne sendromu ve BPH'ye bağlı ağır mesane çıkışı obstrüksiyonudur. Orta derecede mesane çıkışı obstrüksiyonu kısmi kontraendikasyon oluşturur⁵.

Günümüzde ART amacıyla kullanılabileceğimiz pek çok preparat mevcuttur (Tablo 2).

Alkillenmiş testosteron preparatları olan Flouxymesterolone ve Methyltestosterone dışında tüm testosteron preparatları etkin ve güvenlidir. Alkillenmiş testosteron preparatları karaciğer üzerine toksik olmaları ve hepatik maliniteye yol açabilme ihtimalleri nedeniyle kullanılmamalıdır. Bunların dışındaki preparatları birbirlerinden ayıran özelliklerin onların farmakokinetik-dinamik özellikleri, kullanım kolaylıkları ve fiyatlarıdır.

Halen en sık kullanılan ve en ucuz ART seçeneği enjektabl testosteron esterleridir. Testosteron esterlerinin etkinliği birçok çalışma ile ortaya konulmuştur. Enjektabl formlardaki temel sorun sık olarak derin kas içine enjeksiyon yapılması gerekliliği ve enjeksiyonu takiben suprafizyolojik seviyelere çıkan ve bir sonraki enjeksiyondan önce subfizyolojik düzeylere düşen kararsız testosteron seviyelerine neden olmasıdır^{21,22}.

Alternatif olarak oral yol kullanılmak istendiğinde en etkin seçenek olarak yağda eriyebilmesi nedeniyle bağırsaktan lenfatik yolu kullanarak dolaşıma katılan ve böylelikle karaciğerdeki ilk yıkım etkisinden kurtulan testosteron *undecanoat* görülmektedir. Oral kullanılan testosteron *undecanoat* fizyolojik ritmi taklit edememesi, emiliminin beraber alındığı gıdadaki yağ miktarına bağlı olarak değişmesi ve sık kullanım gerektirmesi nedeniyle ideal tedavi değildir²¹.

Subkutan testosteron implantları ve bukkal tabletler ise kullanım yollarının zorlukları nedeniyle yaygın kullanım şansı bulamamışlardır²³.

Günümüzde en popüler testosteron kullanım yolu transdermal yoldur. Skrotal testosteron yapışan bantları kullanım zorlukları, sık skrotal bakım gerektirmeleri ve neden oldukları suprafizyolojik dihidrotestosteron seviyeleri nedeniyle kullanılmamaktadır. Non-skrotal testosteron yapışan bantları doğal ritme yakın ve yeterli testosteron replasmanı yapmaları ile kullanıma oldukça uygundurlar fakat testosteronun ciltten emilmesi için kullanılan taşıyıcı madde yüksek oranda ciltte alerjik reaksiyonlara neden olmaktadır²⁴. Bunun dışında yapışan bantlar büyüklükleri nedeniyle görünüm olarak da sıkıntı yaratmaktadır²⁴. Testosteron içeren hidroalkolik jeller günümüzde en popüler ART preparatıdır. Testosteron jelleri gibi kullanımı kolay preparatların ortaya çıkması 2001 ile 2002 yılları arasında ART reçetelerinde %29 oranında artışa neden olmuştur²⁵. Testosteron içeren jeller günde bir kez vücudun kıl içermeyen bir bölgesine uygulanmaktadır ve 10 dakikalık kuruma süresini takiben görünmez olmaktadır²⁶. Jel kuruduktan sonra temasta bulaşma ile kadınlarda, çocuklarda ve hipogonad erkeklerde belirgin serum testosteron seviyesi değişikliklerine neden olmamaktadır²⁷. Kullanım süresince supra veya subfizyolojik testosteron düzeyleri oluşmamaktadır. Oldukça düşük bir yan etki profiline sahiptir ve çok seyrek tedavinin kesilmesine neden olmayacak alerjik reaksiyona neden olmaktadır. Herhangi bir nedenle tedavinin kesilmesi gereken olgularda uygulamadan 2 ila 3 gün sonra testosteron bazal seviyelere gerilemektedir. Her gün düzenli kullanılma gerekliliği temel olumsuzluktur.

Avrupa'da da kullanımı onaylanan enjektabl testosteron *undecanoat* preparatı tedaviye yeni bir alternatif getirmiştir. Bu preparat ilk 6 hafta aralıklı 2 enjeksiyonu takiben 12 hafta aralıklı yapılan enjeksiyonlarla supra veya subfizyolojik serum testosteron düzeylerine neden olmadan yeterli ART yapabilmektedir. Bu sayede yılda sadece 4 enjeksiyonla ART mümkün olmuştur. Bu preparatın en büyük olumsuzluğu prostat kanseri gibi ART'nin ani kesilmesini gerektiren durumlarda uzun etkili olmasıdır²⁸. Halen ART'de önerilen preparatlar kısa etkili olanlardır²⁰.

ART ve PDE5 İNHİBİTÖRLERİNİN KOMBİNE KULLANIMI

PDE5 inhibitörleri nitrik oksit nörotransmitter sistemine bağlıdır. Bu sistemin bütünlüğünün

korunması için yeterli seviyede testosteron varlığı gereklidir²⁹. Testosteron yokluğunda erektil dokuda apoptoz gerçekleşmektedir. İkinci uluslararası erektil ve seksüel disfonksiyon konsültasyonu (Paris 2003) uyarınca özellikle PDE5 inhibitörü tedavisine cevapsız veya şeker hastalığı, metabolik sendrom ve kronik böbrek hastalığı gibi yüksek risk gruplarında olan erektil disfonksiyon hastalarının hipogonadizm açısından taranmaları gerekir³⁰. Özellikle PDE 5 inhibitörlerine cevapsız olgularda testosteronun erektil fonksiyonun yeniden kazanılmasını sağladığı bildirilmektedir³¹⁻³³. Cinsel fonksiyon açısından testosteronun daha önemli işlevi cinsel isteği sağlamasıdır.

ART TAKİBİ

Testosteron tedavisi başlandıktan sonra mutlaka düzenli aralıklarla semptomların takibi ve değerlendirilmesi yapılmalıdır. Semptomatik iyileşmenin gelişmediği olgularda tedavi kesilmelidir.

Tedavi süresince testosteronun temel hedef organları olan prostat, hemopoetik sistem, kan yağları ve genel tutum ve davranışlardaki değişimlerin takip edilmesi gerekir. Bunun için ilk ay polisitemi açısından kan sayımı kontrolü, bir yıl süre ile her üç ayda bir kan sayımı, PSA ve parmakla rektal inceleme ile prostat kontrolü ve karaciğer fonksiyonlarının değerlendirmesini gerektirir. İlk yılın sonunda yıllık olarak bu kontrollerin tekrarlanması yeterlidir. Ayrıca her yıl kan lipid profilinin kontrolü önerilmektedir²¹ (Tablo 3).

PSA'da ilk 6 ayda 1 ng/ml'den daha fazla bir artış görülürse veya yıllık PSA artış hızı 0,4 ng/ml'nin üzerine çıkarsa tedavinin kesilip hastanın prostat kanseri taraması amacıyla prostat biyopsisi-ne yönlendirilmesi gerekir³⁴.

Hematokrit takibinde %51 üzerinde bir değerle karşılaşıldığında flebotomi ve doz ayarlaması

önerilirken %54'ün üzerinde değerlerde tedavinin kesilmesi önerilmektedir.

ART ve PROSTAT

ART sırasında klinisyenlerin en çok çekindikleri konu testosteronun yeni prostat kanseri oluşumuna neden olabileceği veya var olan sessiz prostat kanserini ortaya çıkarabileceğidir. Genel olarak prostatın erken dönem kanseri üzerine testosteronun etkisi belirsizdir. Yirmibeş yayını kapsayan bir metaanalizde 15 çalışmada testosteron ile prostat kanseri arasında bir ilişki bulunmazken 4 yayın yüksek 6 yayın ise düşük testosteron seviyeleri ile prostat kanserini ilişkilendirmiştir³⁵. Testosteron replasmanı yapılan hastalarda prostat kanseri riskini değerlendiren bir metaanalizde 461 hastada artan bir risk saptanmamıştır³⁴.

Şüphe üzerine yapılan prostat biyopsilerinde prostatik intraepithelial neoplasia saptanan hastaların ART sonuçları değerlendirilmiş ve PIN (+) hastalarda riskin değişmediği gösterilmiştir³⁶.

Prostat kanseri nedeniyle küratif tedavi görmüş hastalarda ART sonuçlarına bakıldığında ise seçilmiş hasta grubunda (Ameliyat öncesi PSA<10 ng/ml, cerrahiden 1 seneden fazla süre geçtikten sonra halen ölçülemeyen PSA seviyelerine sahip ve cerrahi patolojisinde organa sınırlı Gleason <7 hastalığı olanlarda) daha yakın takip altında uygulanmak şartı ile başarı ile kullanıldığını görülmektedir. Bu konuda kesin karar vermek için hasta sayıları ve takip süreleri henüz çok kısadır³⁷⁻³⁹.

SONUÇ

Yaşlılıkla birlikte görülen hipogonadizm genel organizma sağlığını ve yaşam kalitesini tehdit etmektedir. Bu nedenle semptomatik olan yaşlıların teşhis ve tedavisine özen gösterilmelidir. Testosteron tedavisi başta prostat olmak üzere birçok sistemi etkilediğinden tedavinin olası yan etkileri de yakından takip edilmelidir.

	GİRİŞ	1	3	6	9	12	YILLIK
Semptomların tedaviye cevabı	-	-	+	+	+	+	+
KC fonk. testleri	+	-	+	+	+	+	+
Lipit profili ve kardiyoloji	+	-	-	-	-	-	+
Prostat kontrolü (PSA ve PRİ)	+	-	+	+	+	+	+
Hematoloji	+	+	+	+	+	+	+

Tablo 3. Olası yan etkiler açısından önerilen takip şeması

KAYNAKLAR

- 1- **T.C. İçişleri Bakanlığı Nüfus ve Vatandaşlık İşleri Genel Müdürlüğü:** Nüfus kütüklerine kayıtlı nüfusun yaş ve cinsiyete göre dağılımı istatistiği, 2003.
- 2- **AACE Hypogonadisma task force:** American association of clinical endocrinologists medical guideline for clinical practice for the evaluation of hypogonadism in adult male patients-2002 update. *Endocr Pract.* 8: 439-456, 2002.
- 3- **Nieschlag E, Behre HM:** Testosterone, Cambridge University Yayınları, 1-38, 2004.
- 4- **Matsumoto AM:** Andropause: Clinical implications of the decline in serum testosterone levels with aging in men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 57: 76-99, 2002.
- 5- **Morales A, Lunenfeld B:** Investigation, treatment and monitoring of late onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. *Aging Male* 5: 74-86, 2002.
- 6- **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.* 86: 724-31, 2001.
- 7- **Canguven O, Gurkan L, Horuz R, et al:** Yaşlanan erkek semptom sorgulama formu: Türkçe geçerlilik çalışması. *Androloji Bülteni.* 21: 93-98, 2005.
- 8- **Lunenfeld B:** Androgen therapy in the aging male. *World J Urol* 21: 292-305, 2003.
- 9- **Resmi ISSAM web sayfası (www.issam.ch):** Serbest testosteron hesap makinesi.
- 10- **Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, et al:** Sex hormone, inflammation, and the metabolic syndrome: A population based study. *Eur J Endocrinol.* 149:601, 2003.
- 11- **Walker BR:** Steroid metabolism in metabolic syndrome X. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 15: 111, 2001.
- 12- **Gascon F, Vale M, Martos R, et al:** Sex hormone binding globulin as a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance in obese children. *Eur J Endocrinol.* 143: 85, 2000.
- 13- **Holmag A, Bjontorp P:** The effect of testosterone on insulin sensitivity in male rats. *Acta Physiol scand,* 146: 505, 1992.
- 14- **Barret-Connor E, Khaw KT, Yen SS:** Endogenous sex hormone levels in older adult men with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol,* 132: 195-201, 2002.
- 15- **Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, et al:** transdermal testosterone patch improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrin. Metab,* 85: 2839, 2000.
- 16- **Singh R, Artaza JN, Taylor WE, et al:** Androgens stimulate myogenic differentiation and inhibit adipogenesis in C3H 10T1/2 pluripotent cells through an androgen receptor-mediated pathway. *Endocrinology,* 144: 5081, 2003.
- 17- **Mayes JS, Watson GH:** Direct effects of sex steroid hormones on adipose tissues and obesity. *Obes Rev,* 5: 197-216, 2004.
- 18- **Tan KC, Shiu SW, Pang RW, et al:** Effects of testosterone replacement on HDL subfractions and apolipoprotein A-I containing lipoproteins. *Clin Endocrinol (Oxf),* 48: 187, 1998.
- 19- **Schutheiss D, Stief CG:** Highlighting 70 years of testosterone substitution. *Eur Urol, Suppl* 4: 1-3, 2005.
- 20- **Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, et al:** Investigation, treatment and monitoring of late onset hypogonadism in males ISA, ISSAM and EAU recommendations. *Eur Urol* 48: 1-4, 2005.
- 21- **Hameed A, Brothwood T, Bouloux P:** Delivery of testosterone replacement therapy. *Curr Opin Investig Drugs.* 4: 1213-1219, 2003.
- 22- **Mackey MA, Conway AJ, Handelsman DJ:** Tolerability of intramuscular injections of testosterone ester in oil vehicle. *Hum Reprod.* 10: 862-5, 1995.
- 23- **Ross RJ, Jabbar A, Jones TH, et al:** Pharmacokinetics and tolerability of bioadhesive buccal testosterone tablet in hypogonadal men. *Eur J Endocrinol.* 159: 57-63, 2004.
- 24- **Parker S, Armitage M:** Experience with transdermal testosterone replacement therapy for hypogonadal men. *Clin Endocrinol Oxf.* 50: 57-62, 1999.
- 25- **Liverman CT, Blazer DG:** Testosterone and aging: Clinical directions, Institute of Medicine of The National Academies, 2003.
- 26- **Matsumoto AM, et al:** Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 85: 4500-10, 2000.
- 27- **Rolf C, Knie U, Lemnitz G, et al:** Interpersonal testosterone transfer after topical application of a newly developed testosterone gel preparation. *Clin Endocrinol Oxf.* 56: 739-50, 2001.
- 28- **Schubert M, Minnmann T, Hubler D, et al:** Intramuscular testosterone undecanoate: Pharmacokinetic aspects of a novel testosterone formulaion during long-term treatment of men with hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 89: 5429-34, 2004.
- 29- **Hafez B, Hafez ESE:** Andropause: Endocrinology, erectile dysfunction, and prostate pathophysiology. *Arc of Androl.* 50: 45-68, 2004.
- 30- **Lue TF, Giuliano F, Montorsi F, et al:** Summary of recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sexual Medicine,* 1: 6-23, 2004.
- 31- **Kalichenko SY, Kozlov GI, Gontcharov NP, et al:** Oral testosterone undecanoate reverses erectile dysfunction associated with diabetes mellitus in patients failing on sildenafil citrate therapy alone. *Aging Male.* 6: 94-99, 2003.
- 32- **Shabsigh R, Kaufmann JM, Steidle C, et al:** Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol.* 172: 658-663, 2004.
- 33- **Zhang XH, Morelli A, Luconi M, et al:** Testosterone regulates PDE5 expression and in vivo responsiveness to tadalafil in rat corpus cavernosum. *Eur Urol.* 47: 409-16, 2005.
- 34- **Rhoden EL, Morgentaler A:** Risks of testosterone replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med.* 350: 482-492, 2004.
- 35- **Slater S, Oliver RT:** Testosterone: Its role in development of prostate cancer and potential risk from use as hormone replacement therapy. *Drugs Aging.* 17: 431-439, 2000.
- 36- **Rhoden EL, Morgentaler A:** Testosterone replacement therapy in hypogonadal men at high risk for prostate cancer: Results of 1 year of treatment in men with prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol* 170: 238-2351, 2003.
- 37- **Agarwal PK, Oefelein MG:** Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer. *J Urol,* 173: 533-536, 2005.

*GEÇ BAŞLAYAN HIPOGONADİZM
(Late-Onset Hypogonadism)*

38- **Kaufman JM, Graydon RJ:** Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. J Urol 172: 920-922, 2004.

39- **Morales A, Buvat J, Gooren LJ, et al:** Endocrine aspects of sexual dysfunction in men. The Journal of Sexual Medicine 1: 69-81, 2004.

Ek 1. Türkçe AMS Sorgulama Formu

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