

Parsiyel Androjen Yetersizliğinin Alt Üriner Sistem ve Erektile Fonksiyona Etkisi

Tunç OZAN^a, Ahmet KARAKEÇİ, Fatih FIRDOLAŞ, İrfan ORHAN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Elazığ, Türkiye

ÖZET

Amaç: Alt üriner sistem semptomları, erektil disfonksiyon gibi klinik bulguların testosteron ile ilişkisi ve testosteron replasman tedavisinin klinik ve biyokimyasal parametrelere olan etkisinin araştırılması.

Gereç ve Yöntem: 24 aylık bir zaman diliminde Fırat Üniversitesi Hastanesi Üroloji polikliniğine erektil disfonksiyon ve libido azalması nedeniyle başvuran ve serum total testosteron seviyesi 319 ng/dl'nin altında olan 32 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara AMS-SF (Yaşlanan Erkek Semptom Skoru Formu), IIEF (Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi) formu, IPSS (Uluslararası Prostat Semptom Skorlaması) formundan oluşan ölçekler doldurtuldu. Hastaların erektil fonksiyon ve libido düşüklüğü ile ilgili rutin laboratuvar testleri olan; luteinizan hormon (LH), prolaktin (PRL), progesteron (PG), total testosteron (TT), seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG), dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEA-S) ve albumin değerleri ve lipid profili ölçüldü, TT, SHBG ve albumin değerleri baz alınarak serbest testosteron (ST) ve testosteron biyoyararlanımı (Biot) hesaplandı.

Bulgular: Yaş ile IPSS (p=0.0383) ve SHBG (p=0.04) arasında pozitif yönde Qmax (p=0.002), Qave (p=0.001), ve Biot (p=0.028) arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlendi. Testosteron replasman tedavisi öncesi ve sonrası IIEF ile Qave (p=0.008), Qmax (p=0.042) değerleri arasında pozitif AMS, PMR (p=0.01), ve LH (p=0.023), değerleri arasında da negatif istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. IIEF skorları ile ST (p=0.024), ve Biot (p=0.043) arasında olumlu yönde anlamlı bir ilişki saptandı.

Sonuç: Veriler yaşlanmayla birlikte gerek leydig hücre sayısı ve fonksiyonunda azalma, gerek testosteronun diurnal paterninin kaybolması nedeniyle sekonder hipogonadizm geliştiğini, bu semptomların IIEF, AMS ve IPSS ile değerlendirilebileceğini ve testosteron replasman tedavisi ile bazı semptomların anlamlı olarak gerileyebileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Parsiyel Androjen Yetersizliği, Testosteron, Alt Üriner Sistem Semptomları

ABSTRACT

Effect of Partial Androgen Deficiency on Lower Urinary System and Erectile Function

Objective: To study the relationship of the clinical parameters like lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction with testosterone and the effect of testosterone replacement therapy on the clinical and biochemical parameters.

Materials and Methods: Thirty two patients with a serum total testosterone (TT) level under 319 ng/dl who applied to the Urology Outpatient Department of Fırat University Hospital due to erectile dysfunction and loss of libido in a 24 months period are enrolled in the study. The patients have filled the AMS-Q (Aging Male Symptoms Questionnaire), the IIEF (International Index of Erectile Function) and the IPSS (International Prostate Symptom Score) questionnaire. The routine biochemical tests like luteinizing hormone (LH), prolactin (PRL), progesterone (PG), total testosterone (TT), sex hormone binding globuline (SHBG), dehydroepiandrosteronsulfate (DHEA-S) and albumin levels which are related with erectile dysfunction and loss of libido are performed, the lipid profile is measured, free testosterone (fT) and bioavailable testosterone (Biot) levels were calculated by using TT, SHBG and albumin levels.

Results: There was a statistically significant relation between age, IPSS (p=0.0383) and SHBG (p= 0.04), between age Qmax (p=0.002), Qave (p=0.001) and Biot (p=0.028). Between before and after treatment results of IIEF, Qave, Qmax and the testosterone forms there was a statistically significant relation in a positive and AMS, PMR and LH results in a negative way. A positive statistically significant relationship between IIEF scores, fT and Biot is detected.

Conclusion: : The results show that hypogonadism may occur in aging males due to the decrease of number and function of the leydig cells and loss of the diurnal pattern of testosterone. The symptoms can be evaluated with the questionnaire IIEF, AMS and IPSS. Our results show that some of the symptoms could be eliminated with testosterone replacement therapy.

Key words: Partial Androgen Deficiency, Testosterone, Lower Urinary Tract Symptoms

Yaşlanmaya bağlı olarak androjenlerin azalmasıyla gelişen psikolojik, somatovejetatif ve seksüel şikayetler; Andropoz, ADAM (Androgen Decline in the Aging Male), erkek klimakteriumu ve PADAM (Partial Androgen Deficiency of the Aging Male) gibi terimlerle adlandırılmaktadır (1). Son zamanlarda "Erkeklerde geç başlayan hipogonadizm" tanımı literatürde daha sık yer almaktadır ve bu terimin kullanımı önerilmektedir (2).

Erkeklerde parsiyel androjen yetersizliği ya da geç başlayan hipogonadizm, ISSAM (The International Society for the Study of the Aging Male) tarafından "yaşla birlikte serum androjen seviyelerinde azalma" ile karakterize olan androjenlere karşı genomik hassasiyette azalmanın da eşlik edebildiği, hayat kalitesinde ciddi değişikliklere yol açabilen, birden fazla organı etkileyebilen klinik ve biyokimyasal bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (3).

^a Yazışma Adresi: Dr. Tunç OZAN, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Elazığ, Türkiye

Tel: +90 424 233 35 55

Geliş Tarihi/Received: 23.11.2015

e-mail: drtuncozan@yahoo.com

Kabul Tarihi/Accepted: 04.02.2016

Yaşlanan erkeklerin sayısının artması beraberinde yaşlılıkla ilgili benign prostat hipertrofisi (BPH), prostat kanseri, psikolojik problemler, metabolik sendrom ve osteoporoz gibi sorunların daha fazla gündeme gelmesine sebep olmuştur. Yaşanan bu sorunların temelinde endokrin nedenler yatmaktadır. Dehidroepiandrostenadion (DHEA), dehidroepiandrostenadion sülfat (DHEA-S), büyüme hormonu (GH), insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I), melatonin, tiroksin ve leptin gibi birçok hormon düzeyinde yaşlanma ile belirgin değişiklikler görülmesine karşın bu değişimlerin klinik yansımaları tam olarak bilinmemektedir. Bu hastaların klinik değerlendirmelerinin objektif ölçütlere dayanması ve tedavi altında semptomlardaki iyileşmenin takip edilebilmesi amacıyla birçok standart sorgulama formları tasarlanmıştır. Hem etkilerinin bilinmesi hem de tedavi sonrası belirgin olarak klinik düzelmeye sağlanabilmesi nedeniyle testosteron eksikliği ve bu eksikliğin tedavisi ile daha yoğun olarak ilgilenilmektedir (3).

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Tasarımı: 24 Aylık süreçte üroloji polikliniğine erektil disfonksiyon ve libido azalması nedeniyle başvuran ve serum total testosteron seviyesi 319 ng/dl'nin altında olan 32 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara kurumumuz etik kurulu tarafından onaylanmış hasta onam formu içeriği doğrultusunda yapılan çalışma hakkında bilgi verildi ve sonrasında onamları alındı.

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

Hastalara son dört haftaya ait fiziksel ve psikolojik şikayetlerini, şikayetlerin şiddetine göre en 17 soruluk AMS-SF (Yaşlanan Erkek Semptom Skoru Formu), son 4 haftadaki cinsel hayatlarına yönelik 15 soru içeren IIEF (Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi) formu ve IPSS (Uluslararası Prostat Semptom Skorlaması) formundan oluşan ölçekler karşılıklı görüşme yolu ile doldurtuldu. Klinik tanının konulabilmesi için tüm formların skorları hesaplandı ve IIEF skoru 63 ve altında, AMS skoru 27 ve üstünde olan hastalar erektil disfonksiyon ve hipogonadizm tanısı konularak çalışmaya dahil edildi (4,5).

Çalışmaya dahil edilen hastalardan erektil fonksiyon ve libido düşüklüğü ile ilgili rutin laboratuvar testleri olan; luteinizan hormon (LH), folikül stimulan

hormon (FSH), progesteron (PROG), prolaktin, total testosteron (TT), serbest testosteron (ST), seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG), dehidroepiandrostenadion-sülfat (DHEA-S), albumin, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid (TG) ve total kolesterol (TT) seviyeleri bakıldı. Plazma SHBG, TT ve albumin seviyeleri kullanılarak serbest testosteron (fT) ve testosteron bioyararlanımı (Biot) hesaplandı.

Hastalara ayrıca olası alt üriner semptomlarının objektif olarak değerlendirilebilmesi açısından üroflowmetrik ölçüm uygulandı ve maksimum idrar akış hızı (Q_{max}), ortalama idrar akış hızı (Q_{ave}) belirlendi. Miksiyon sonrası ultrasonografi ile rezidü idrar (PMR) ölçümü yapıldı.

Tüm tedavi öncesi parametreler tamamlandıktan sonra hastalara androjen replasman tedavisi başlandı. Replasman tedavisi hastalara transdermal yolla günlük doz olarak 5 g. 'lık saşe içeriği olan 50 mg. testosteron (Testogel 50 mg. saşe transdermal testosteron, Schering, Almanya) cilt üzerine yapıştırılmak suretiyle uygulandı.

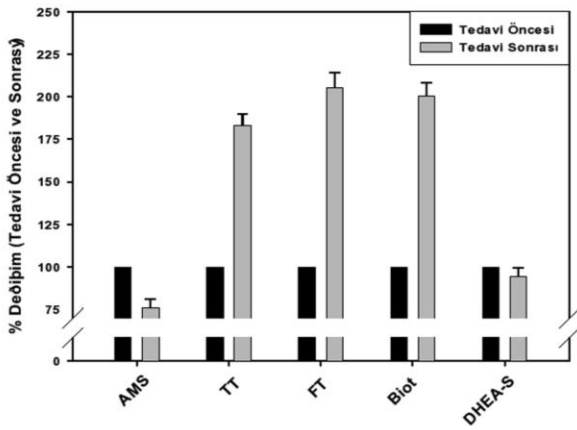
Hastalar ilk olarak 3. ayda kan lipidleri, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), hematokrit, serum PSA düzeyi, albumin, SHBG ve TT ölçümlerinin yapılması, BPH semptomlarının sorgulanması ve rektal muayenelerinin yapılması açısından kontrole çağırıldı. Kontrole gelen hastaların tedavi öncesi ölçümü yapılmış tüm biokimyasal ve dinamik parametreleri yeniden ölçülerek tedavi öncesi değerler ile karşılaştırıldı.

İstatiksel Analiz:

Bulguların değerlendirilmesinde SPSS 18. 0 istatistik paket programı kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılmasında Student- t testi kullanıldı ve değerler ortalama \pm standart deviasyon olarak verildi. İki değişken arası ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi uygulandı. Verilerin post Hoc değerlendirmesi ise Tukey' s test ile sağlandı. Yapılan analiz sonuçları değerlendirilirken p değerinin 0. 05'in altında olması ($p < 0. 05$) anlamlı olarak kabul edildi.

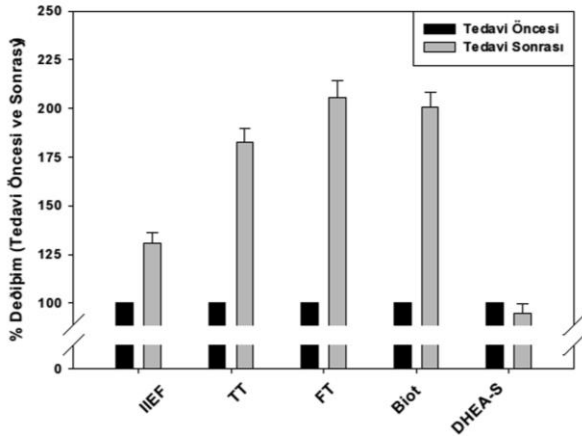
BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 47.34 ± 2.00 , yaş aralığı 25-72 şeklindeydi. Yaş ile AMS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p=0.377$). Tedavi öncesi ve sonrası AMS değerleri arasında ise negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlendi ($p=-0.001$). Tedavi öncesi AMS skorları ile fT ve Biot arasında negatif yönde bir ilişki vardı, fakat bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0.645$, $p=0.770$). AMS skorları ile TT ve DHEA-S arasında böyle bir ilişki gözlenmedi (sırasıyla $p=0.909$, $p=0.786$) (Şekil 1).



Şekil 1. Tedavi öncesi ve sonrasında AMS, TT, FT, Biot, DHEA-S ilişkisi. AMS: Yaşlanan Erkek Semptomları, TT: Total Testosteron, FT: Serbest Testosteron, Biot: Testosteron biyolaranımı, DHEA-S: Dehidroepiandrostenadion sülfat.

IIEF skorları değerlendirilirken IIEF formundaki tüm sorulara verilen cevapların puanı IIEF toplam skoru olarak belirlendi. Yaş ile IIEF arasında olumsuz yönde bir ilişki gözlemlendi, fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.152$). Tedavi öncesi ve sonrası IIEF değerleri arasında ise olumlu yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlendi ($p=0.001$). Ayrıca tedavi öncesi IIEF skorları ile serbest ve bioavailable testosteron arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenirken (sırasıyla $p=0.024$, 0.043), IIEF skorları ile TT ve DHEA-S arasında böyle bir ilişki gözlenmedi (sırasıyla $p=0.100$, $p=0.594$) (Şekil 2).



Şekil 2. Tedavi öncesi ve sonrasında IIEF, TT, FT, Biot, DHEA-S ilişkisi. IIEF: Uluslararası Erektile Fonksiyon Değerlendirme İndeksi, TT: Total Testosteron, FT: Serbest Testosteron, Biot: Testosteron biyolaranımı, DHEA-S: Dehidroepiandrostenadion sülfat.

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

IPSS skorları değerlendirilirken IPSS formundaki tüm sorulara verilen cevapların puanı IPSS toplam skoru olarak belirlendi. Yaş ile IPSS değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.383$). Tedavi sonrasında

tedavi öncesine göre IPSS değerlerinde azalma gözlemlendi ama bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.106$). IPSS değerleri ile total, serbest, bioavailable testosteron ve DHEA-S değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0.211$, $p=0.521$, 0.505 , 0.161).

Hastaların miksiyon durumlarının objektif olarak değerlendirilmesi üroflowmetrik ölçüm ile yapıldı. Üroflowmetrik değerlendirme Q_{max} ve Q_{ave} ve postmiksiyonel rezidü (PMR) parametrelerinin ölçülmesi ile gerçekleştirildi. Yaş ile Q_{max} değerleri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.002$). Tedavi sonrasında öncesine göre Q_{max} değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ($p=0.042$). Yaş ile Q_{ave} değerleri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.001$). Tedavi sonrası Q_{ave} değerlerinde de istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi ($p=0.008$). Yaş ile PMR değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.532$). Tedavi sonrası PMR değerlerinde öncesine oranla istatistiksel olarak anlamlı bir azalma mevcuttu ($p=0.01$).

TT'nin çalışmada tedavi öncesi ortalama değeri 291.34 ± 13.21 ng/dl olarak belirlendi. TT değerinin yaş ile anlamlı bir bağlantısı bulunmadı ($p=0.615$). Androjen replasman tedavisi sonrası testosteron değerlerinin ortalaması da 532.59 ± 55.31 ng/dl şeklindeydi. Yaş ile serbest testosteron arasında olumsuz yönde bir ilişki gözlenirse de bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.085$). Yaş ile Biot değerlerinde olumsuz yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlendi ($p=0.028$).

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

Yaş ile SHBG değerlerinde olumlu yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlendi ($p=0.04$). SHBG değerleri tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermedi.

Yaş ile prolaktin değerleri arasında da tedavi öncesi ve sonrası PRL değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0.702$, $p=0.316$). Yaş ile DHEA-S değerleri arasında da tedavi öncesi ve sonrası DHEA-S değerleri arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0.104$, $p=0.761$). Yaş ile LH değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.697$). Tedavi öncesi ve sonrası LH değerleri arasında ise istatistiksel olarak olumlu yönde anlamlı bir ilişki söz konusuydu (0.023). Yaş ile FSH değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.09$). Tedavi öncesi ve sonrası FSH değerleri arasında ise olumlu yönde ama istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki gözlemlendi ($p=0.07$). Yaş ile PRG değerlerinde azalma mevcuttu, fakat bu istatistiksel olarak anlamlı taşımamaktaydı ($p=0.135$). Tedavi öncesi ve sonrası PRG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p=0.269$).

Yaş ile total kolesterol değerleri arasında da, tedavi öncesi ve sonrası total kolesterol değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi (sırasıyla $p=0.807$, $p=0.633$). Yaş ile HDL kolesterol değerleri arasında da, tedavi öncesi ve sonrası HDL kolesterol değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi (sırasıyla $p=0.657$, $p=0.654$). Yaş ile LDL kolesterol değerleri arasında da, tedavi öncesi ve sonrası LDL kolesterol değerleri arasında da istatistiksel anlamda bir ilişki gözlenmedi (sırasıyla $p=0.331$, $p=0.581$). Yaş ile VLDL kolesterol değerleri arasında negatif yönde bir ilişki gözlendi, fakat bu ilişki istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.680$). Tedavi öncesi ve sonrası VLDL kolesterol değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p=0.808$). Yaşla TG değerlerinde bir azalma gözlendi, fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.767$). Tedavi öncesi ve sonrası TG değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p=0.831$).

Tüm parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası değişimleri ve istatistiksel önemi tabloda belirtilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerleri ve tedavi sonrası değişime yönelik istatistiksel değerler

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
AMS	41.65±2.03	31.68±1.35	0.001
IIEF	37.56±2.66	48.18±2.18	0.001
IPSS	11.12±1.36	8.28±1.07	0.106
Q _{MAX} (ml/s)	19.24±1.37	23.23±1.32	0.042
Q _{AVE} (ml/s)	10.334±0.58	13.48±0.87	0.008
PMR (cc)	38.06±6.532	17.37±3.93	0.01
TT (ng/dl)	291.34± 13.21	532.59±55.31	0.615
fT (pg/ml)	7.39±0.388	15.20±1.909	0.001
Biot (ng/dl)	181.98±9.72	365±48.28	0.001
SHBG (nmol/l)	20.213±2.497	20.61±2.518	0.287
PRL (ng/ml)	9.368±1.115	12.286±2.662	0.316
DHEA-S (µg/dl)	171.21±23.58	161.82±19.72	0.761
LH (mIU/ml)	3.66±0.41	2.34±0.381	0.023
FSH (mIU/ml)	6.57±1.23	3.90±0.75	0.07
PRG (ng/ml)	0.42±0.04	0.36±0.02	0.269
Total Kolesterol (mg/dl)	208.45±6.68	213.06±6.88	0.633
HDL (mg/dl)	40.00±1.50	41.96±1.53	0.654
LDL (mg/dl)	136.51±4.34	140.46±5.61	0.581
VLDL (mg/dl)	45.022±4.32	46.63±4.98	0.808
TG (mg/dl)	231.61±22.46	238.59±23.56	0.831

TARTIŞMA

Yaşlanmayla birlikte erkeklerde meydana gelen somatik, psikolojik ve seksüel değişikliklerle kadınlardaki menapoz farklıdır. Kadınlarda hem oluşma süresi hem de hormonal değerlerdeki değişimler de daha keskin sınırlar mevcutken; erkeklerde bu olay daha yavaş seyirlidir ve kişiler arasında farklılıklar gösterir. Erkeklerde yaşlanmayla birlikte leydig hücrelerinin sayısı ve hacmi azalır, steroid hormon sentezi yavaşlar ve gonadlara giden kan akımı zayıflar, uç organ reseptör fizyolojisindeki değişikliklere bağlı olarak testosterona yanıt da azalmaktadır. Ayrıca yaşlanan erkekte testosteronun diürenal paterni de kaybolmaktadır (6).

Dolayısıyla bu klinik ve biyokimyasal durum için eskiden kullanılan “andropoz”, “erkek menapozu” ve “male klimakterium” terimleri yerini “ADAM” ve “PADAM” gibi terimlere bırakmıştır (7). Yaşlanmayla birlikte somatik, psikolojik ve cinsel şikayetler ortaya çıkmaktadır. Bunlar tek tek görülebileceği gibi beraberde görülebilmektedir (8). Bu semptomları değerlendirmek için ISSAM tarafından kabul gören ve günümüzde en sık kullanılan form AMS-SF’dir. Bu formun sadece androjen eksikliğine bağlı semptomları değerlendirmede değil, bu semptomların yaşam kalitesine etkisini ve ART’nin etkinliğini belirlemede faydalı olabileceği yayımlanmıştır (9).

Yaşlanmaya bağlı sekonder hipogonadizmde semptomların değerlendirilmesi için standart bir form oluşturulmaya çalışılmaktadır. Son yıllarda AMS-SF’in değerlendirmedeki yeri hakkında çalışmalar yapılmaktadır. Bu formun standart olması için yaşlanmaya bağlı meydana gelen semptomları çok iyi değerlendirmesi ve yaşlanmayla oluşan hormonal değişiklikleri yansıtması gerekmektedir. Yoshiji ve ark. AMS-SF skorları ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir (10). Bizim çalışmamızda da yaş ile AMS-SF (toplam) ile yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0.377$).

AMS-SF seksüel fonksiyon skoru ile IIEF skorlarını karşılaştıran Başar ve arkadaşları; IIEF ile AMS’nin seksüel skorları arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptamışlardır (11). Negatif yönde olmasının nedeni AMS-SF’de şikayetlerin artmasıyla skorun artmasına karşın, IIEF’de şikayetlerin artmasıyla skorun azalmasına bağlıdır. Bizim çalışmamızda da IIEF ile AMS-SF toplam skorları arasında negatif bir ilişki saptandı, fakat bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.09$).

Çalışmamızda AMS-SF ile serbest testosteron ve DHEA-S seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki

bulunmuştur. Literatürdeki diğer çalışmalarda da AMS-SF ile total testosteron arasında ilişki bulunmazken serbest ve bioavailable testosteron arasında ilişki saptanmıştır. Bioavailable testosteronun daha değerli olduğu ve hipogonadizmin biyokimyasal tanısı için altın standart olması gerektiği vurgulanmıştır (12,13). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak androjen replasman tedavisi öncesinde ve sonrasında total testosteron değerleri ile AMS-SF toplam skoru arasında ilişki saptanmadı ($p=0.909$). Ancak literatürden farklı olarak serbest ve bioavailable testosteron değerleri ile de anlamlı ilişki yoktu. LH ve PRL ile de AMS-SF toplam skoru arasında anlamlı bir ilişki saptandı fakat bu ilişki pozitif yönde idi. (sırası ile $p=0.000$, $p=0.03$). AMS-SF toplam skoru ile anlamlı ilişki saptanamayan iki hormon ise SHBG ve total testosterondur. Bu sonuçlarda ki total testosteronun AMS toplam skoru ile ilişkisiz olması literatürdeki çoğu yayını desteklemektedir.

Yaşlanmayla birlikte (özellikle 65 yaş üzeri) çalışmamızda kullanılan seks hormonlarında (total testosteron dışındaki) anlamlı değişiklikler meydana gelmiştir. Bu değişiklikler yaşlanmayla hipogonadizm olduğunu desteklemektedir. Ancak bunu değerlendirme de total testosteronun yetersiz kaldığını ve serbest ve testosteron biyoyararlanımının daha güvenilir olduğunu göstermektedir. Bu hormonlardaki değişiklikler ile AMS-SF'in sadece seksüel skorları arasında ilişki saptanması seks steroidlerindeki azalmanın somatik ve psikolojik semptomlara neden olmadığını düşündürmektedir. Kadınlardaki menapozda seks hormonlarındaki değişikliklerle birlikte somatik ve psikolojik semptomlarda artmaktadır. Erkeklerde bu semptomların ortaya çıkması için hormonal değerlerin orşiyektomi sınırına kadar düşmesi gerektiği söylenmektedir (14).

Literatürde IIEF-skorunun yaşlanmayla birlikte azaldığı saptanmıştır. Bu azalmanın özellikle 50 yaşın üzerinde olduğu söylenmektedir. Bizim çalışmamızda da IIEF skorları ile yaş arasında negatif bir ilişki bulunmuştur, fakat bu literatüre ters düşecek şekilde istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p=0.101$). Bunun nedeni hasta grubumuzun yaş ortalamasının IIEF skorlarının özellikle azaldığı 50 yaşın altında olması olarak düşünülebilir. Çalışmamızda IIEF skorları ile hormonlar arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; total testosteron seviyesi ile IIEF skoru arasında pozitif bir ilişki saptandı ve bu literatüre de olduğu gibi istatistiksel olarak anlam taşımamaktaydı ($p=0.100$) (15).

Serbest testosteron ve Biot değerleri azaldıkça IIEF skorlarında da istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (sırasıyla $p=0.024$ ve $p=0.043$). Tüm bu sonuçlar literatür ile uyumluydu. Bu sonuç FT ve Biot değerlerinin diğer testosteron değerlerine oranla yaşlanan erkek semptomlarında daha değerli olduğunu bir kez daha göstermektedir.

Çalışmada ayrıca alt üriner sistem semptomlarının sorgulanması ve hipogonadizm ile olası ilişkisinin değerlendirilmesi açısından hastalara IPSS formları doldurtuldu ve üroflowmetrik tetkik yapıldı. Yoshiji ve ark. yaptıkları çalışmada DHEA-S ve free testosteron seviyelerinin azalmasının, IPSS toplam skorunun artmasıyla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (10). Saad ve ark. bir başka çalışmada testosteron replasman tedavisi alan hastalarda IPSS skorlarının düştüğünü saptamışlardır (16). Ayrıca her iki çalışmada da IPSS skorları ile yaş arasında da bağlantı bulunmuştur. Yaş ile IPSS skoru arasında olan bağlantı bizim çalışmamızda da bulunmuştur ve literatürle uyumaktadır ($p=0.046$). Bizim çalışmamızda IPSS ile hormon parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Literatürde hipogonadizm ve alt üriner sistem fonksiyonlarını karşılaştıran birçok çalışma mevcuttur. Schatzl ve ark. 2000 yılında hipogonadik hastalarda yaptıkları alt üriner sisteme yönelik incelemelerinde hormon parametreleri ile tepe akım hızı Q_{max} ile anlamlı bir ilişki bulunamamışlardır (17). Bizim çalışmamızda da literatüre uygun olarak hormon parametreleri ile Q_{max} değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda Q_{ave} ile serbest testosteron, bioavailable testosteron ve DHEA-S arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (sırasıyla $p=0.037$, $p=0.022$, $p=0.007$). Bu sonuç objektif olan üroflowmetrik parametreler üzerinden yapılan değerlendirmelerin de IPSS gibi subjektif ölçüklerin de AÜSS ve hipogonadizm arasındaki ilişkiyi desteklediğini göstermektedir.

Mskhalaya ve ark. 2006 yılında yaptıkları çalışmalarında serum testosteron değerlerinin normal sınırlara getirilmesi ile AÜSS'lerinin gerilediğini göstermişlerdir (18). Saad ve ark. 2007 ve 2008 yılına ait, Karazindiyanoglu ve ark. 2007 yılına ait çalışmalarında hastalara testosteron replasman tedavisi uygulamışlardır ve hastaların tedavi öncesi ve sonrası IPSS değerlerinde azalma ve Q_{max} 'da artış gözlemlemişlerdir (19). Bizim çalışmamızda testosteron replasmanı sonrasında IPSS değerlerinde bir azalma gözlenmiştir, fakat bu istatistiksel bir anlam taşımamaktadır (0.106). Q_{max} değeri de literatüre uygun olarak anlamlı bir şekilde artmıştır ($p=0.042$). Yine çalışmamızda Q_{max} değerleri tedavi sonrasında anlamlı bir şekilde artmış, PMR değerleri de anlamlı olarak azalmıştır.

Literatürde en sık kullanılan testosteron alt sınırları; Total testosteron için 319 ng/dl (3.19 ng/mL), serbest testosteron için 6.5 ng/dl (65 pg/dl) ve bioavailable testosteron için ise 110 ng/dl olarak verilmektedir (20).

Yoshiji ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları çalışmada; yaşlanmayla birlikte serbest testosteron ve

DHEA-S değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanırken total testosteron değerlerinde anlamlı bir azalma saptanmamıştır (10). Bizim çalışmamızda da literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde total testosteron düzeyinde yaşlanmayla birlikte bir azalma gözlemlendi, fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.868$). Yaşlanmayla serbest testosteron düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olan bir azalma saptandı ($p=0,000$). Bu azalma da literatürdeki diğer çalışmalarla uyumluydu (10).

Kratzik ve arkadaşları yaşlanmayla bioavailable testosteron düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (10). Bizim çalışmamızda yaş arttıkça bioavailable testosteron değerlerinde azalma saptandı ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.557$). Hanus ve arkadaşları yaş arttıkça SHBG seviyelerinde anlamlı artış olduğu gösterilmiştir (21). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde yaş arttıkça SHBG düzeylerinde de anlamlı artış vardı ($p=0.03$).

Sonuç olarak literatürdeki bilgilere benzer şekilde çalışmamızda da yaşla birlikte SHBG düzeylerinin arttığı FT ve Biot düzeylerinin azaldığı gösterildi. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak total testosteron düzeyinde yaşla birlikte olan azalma istatistiksel olarak anlamsızdı. Bu da literatürdeki bilgilerle uyumluydu (20). Bu sonuçlarla yaşlanmayla birlikte bir hipogonadizm olduğunu, fakat bunu değerlendirmede total testosteron değerlerinin değil de Biot ve/veya FT değerlerinin daha anlamlı olduğu yorumu yapılabilmektedir. Günümüzde FT ve Biot'un değerlendirilmesi total testosteronla oranla daha zor ve pahalıdır. Dolayısıyla en uygun yaklaşım; klinik semptomları olan kişilerde öncelikle TT'nin değerlendirilmesi, eğer azalma saptanmaz ise FT ve Biot'un değerlendirilmesi olabilir (22). Böylece gereksiz tetkik yapılması önlenir. DHEA-S seviyesi literatürdeki çalışmalarda özellikle 50 yaşından sonra anlamlı olarak azalmaktadır (20). Bizim çalışmamızda ise DHEA-S seviyelerinde bu gözlenmemiştir ($p=0.104$). Bu da hasta yaş ortalamamızın 50 altında olması ile açıklanabilir. DHEA-S alt sınır seviyesi ile ilgili literatürde net bir veri bulunmamaktadır (20). Bu azalma yaşlanmayla birlikte sadece testiküler yetmezliğe bağlı androjenlerde azalma olmadığını, aynı zamanda adrenal bezde de yaşlanmayla birlikte bazı değişiklikler meydana geldiğini düşündürmektedir. Bununla birlikte DHEA-S'in primer salındığı adrenal bezde yaşlanmayla birlikte ne gibi bir değişiklik olduğu konusunda literatürde net bir bilgi de bulunmamaktadır (20).

KAYNAKLAR

1. Thijimura A, Matsumiya K, Miyagawa Y, et al. Comparative study on evaluation methods for serum testosterone level for PADAM diagnosis. *Int J Import Res* 2005; 17: 259-63.
2. Atan A, Tuncel A. Androjen Replasman Tedavisi; Ne Zaman, Nasıl ve Kim İçin? *Üroloji Bülteni* 2005; 16: 51-59.
3. Gürkan L, Cakan M, Kadioglu A. Yaşlanan erkekte geç başlayan hipogonadizmde tanı ve tedavi. *Türk Üroloji Dergisi* 2005; 31: 349-55.
4. Cappelleri JC, Siegel RL, Osterloh IH, Rosen RC. Relationship between patients self-assessment of erectile function and the

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'nin verdiği yanıtdaki azalmaya bağlı olduğu şeklinde rapor edilmektedir. Testosterondaki azalmada LH'daki bu azalmanın neden olduğu savunulmaktadır (23). 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 (24,25).

Bizim çalışmamızda LH seviyesinde yaşlanmayla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p= 0.697$).

Yine bizim çalışmamızda FSH seviyesinde yaşlanmayla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p=0.590$).

Yaşlanmaya bağlı hipogonadizm semptomları olan hastalarda değerlendirilen bir diğer hormon ise prolaktindir. Bu hormon diğerleri kadar sık çalışılmamıştır. Yapılan çalışmalarda da yaşlanmayla birlikte prolaktin seviyesinde bir değişiklik saptanmamıştır (21). Bizim çalışmamızda ise prolaktin seviyesinde yaşlanmayla istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma gözlemlendi. Yapılan çalışmalarda yaşlanmaya bağlı hipogonadizmde prolaktin bakılmasının rutin olmaması ve prolaktin seviyesinin yaşlanmaya bağlı semptomları olan hastalarda değil de sadece testosteron seviyesi düşük saptanan ve libido azalması bulunanlarda bakılmasının uygun olduğu bildirilmiştir.

Çalışmalar bu durumu prolaktine bağlı nedenlerin ekarte edilmesi şeklinde değerlendirmişlerdir (5). Ayrıca geç başlayan hipogonadizm ile ilgili yapılan hormonal değerlendirmenin olduğu çalışmalarda prolaktin değerinin ölçümü de eklendiğinde literatür sayısında yeterli düzeye çıkacağı düşünülmektedir.

Sonuç

İleride androjenler üzerine yapılacak olan çalışmaların erkek popülasyonunda yaşam kalitesi üzerine olumlu katkılarda bulunmasının yanında, hormon fizyolojisinin hala tam olarak aydınlatılmamış klinik yansımalarının da gelecekteki birçok çalışmaya kaynak olması beklenmektedir.

- erectile function domain of the international index of erectile function. *Urology* 2000; 56: 477-481.
5. Avcı A, Bedir S, Özgök İY. Yaşlanan adam sendromu. *Androloji Bülteni* 2006; 24: 14-7.
 6. Morales A. Andropause (or symptomatic late-onset hypogonadism): facts, fiction and controversies. *The Aging Male* 2004; 7: 297-303.
 7. 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.
 8. Morales A, Heaton JPW, Carson CC. Andropause: misnomer for true clinical entity. *J Urol* 2000; 3:705-12.
 9. O'Leary MP, Wei JT, Roehrborn CG, Miner M. Correlation of the International Prostate Symptom Score bother question with the Benign Prostatic Hyperplasia Impact Index in a clinical practice setting. *BJU Int* 2008; 101: 1531-35
 10. Yoshiji M, Taisei K, Osamo Y. Correlation Between the Aging Males Symptoms Scale and Sex Steroids, Gonadotropins, Dihydroepiandrosterone Sulfate, and Growth Hormone Levels in Ambulatory Men. *J Sex Med* 2006; 3: 723-26.
 11. Basar M, Aydın G, Mert HC, et al. Relationship between serum sex steroids and aging male symptoms score and international index of erectile function. *Urology* 2005; 66: 597-601.
 12. Kratzik CW, Reiter WJ, Riedl AM, et al. Hormone profiles, body mass index and aging male symptoms; results of the Androx Vienna Municipality study. *The Aging Male* 2004; 7: 188-96.
 13. Morley JE, Perry HM, Kevorkian RT, Patrick P. Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism. *Maturitas* 2006; 53: 424-29.
 14. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease and changing sex hormone levels in middle-aged men. Result of the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1016-25.
 15. Roaiah MF, El Khayat YI, GamalEl Din SF, Abd El Salam MA. Pilot Study on the Effect of Botanical Medicine (*Tribulus terrestris*) on Serum Testosterone Level and Erectile Function in Aging Males With Partial Androgen Deficiency (PADAM). *J Sex Marital Ther* 2015; 7: 1-5.
 16. Saad FG LJ, Haider A, Yasin A. An exploratory study of the effects of 12 month administration of the novel long-acting testosterone undecanoate on measures of sexual function and the metabolic syndrome. *Arch Androl* 2007; 53: 353-7.
 17. Schatzl G, Brössner C, Schmid S, et al. Endocrine status in elderly men with lower urinary tract symptoms: correlation of age, hormonal status and lower urinary tract function. *Urology* 2000; 55: 397-402.
 18. Kalinchenko S, Vishnevskiy EL, Koval AN, Mskhalaya GJ Saad F. Beneficial effects of testosterone administration on symptoms of the lower urinary tract in men with late-onset hypogonadism: a pilot study. *Aging Male*. 2008 Jun;11(2):57-61.
 19. Karazindiyanoglu S, Cayan S. The effect of testosterone therapy on lower urinary tract symptoms, bladder and sexual functions in men with symptomatic late-onset hypogonadism. *The Aging Male* 2008; 11: 146-49.
 20. Morales A, Lunenfeld B. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male* 2002; 5: 74-86.
 21. Hanus M, Matousková M, Stárka L, Hill M. 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: 103-10.
 22. Gooren L. Testosterone supplementation: why and for whom? *Aging Male* 2003; 6: 184-99.
 23. Veldhuis JD, Zwart A, Mulligan T, Iranmanesh A. Muting of androgen negative feed-back unveils improve gonadotrophin-releasing hormone/luteinizing hormone secretory in healthy older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 529-35.
 24. Gennazzani AR, Inglese S, Lombardi I, et al. Long-term low-dose dihydroepiandrosterone replacement therapy in aging males with partial androgen deficiency. *The Aging Male* 2004; 7: 133-43.
 25. Pechersky A. Features of diagnostics and treatment of partial androgen deficiency of aging men. *Cent European J Urol* 2014; 67: 397-404.