



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**ERİŞKİN BAŞLANGIÇLI HİPOGONADİZM TANILI HASTALARIN KLİNİK,
RADYOLOJİK VE LABORATUVAR BULGULARININ RETROSPEKTİF
İNCELENMESİ**

Dr. Mehmet Hakan MAT

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2023



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**ERİŞKİN BAŞLANGIÇLI HİPOGONADİZM TANILI HASTALARIN KLİNİK,
RADYOLOJİK VE LABORATUVAR BULGULARININ RETROSPEKTİF
İNCELENMESİ**

Dr. Mehmet Hakan MAT

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Özen ÖZ GÜL

BURSA – 2023

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----|
| KISALTMALAR | ii |
| ŞEKİLLER LİSTESİ | iii |
| TABLolar LİSTESİ | iv |
| ÖZET | v |
| SUMMARY | vii |
| GİRİŞ | 1 |
| 1. Hipotalamo-Hipofizer-Gonadal Aks | 1 |
| 2. Hipogonadizm | 3 |
| 2.1. Hipogonadizm Sınıflaması | 3 |
| 2.2. Epidemiyoloji | 10 |
| 2.3. Tanı | 10 |
| 2.4. Erişkin Başlangıçlı Hipogonadizm | 15 |
| 2.5. Tarama | 22 |
| 2.6. Tedavi | 22 |
| GEREÇ VE YÖNTEM | 30 |
| BULGULAR | 32 |
| TARTIŞMA VE SONUÇ | 49 |
| KAYNAKLAR | 55 |
| TEŞEKKÜR | 62 |
| ÖZGEÇMİŞ | 63 |

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri
ALT: Alanin Aminotransferaz
AST: Aspartat Aminotransferaz
BACH: Boston Bölgesi Toplum Sağlığı
DHT: Dihidrotestosteron
DM: Diyabetes Mellitus
EMAS: European Male Ageing Study
FSH: Folikül Stimulan Hormon
fT: Serbest Testosteron
GnRH: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon,
HbA1c: Glikolize Hemoglobin
hCG: İnsan Koryonik Gonadotropini
HIV: İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü
ICSI: İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyon Tedavisi
IM: Intramüsküler
KOAH: Kronik Obstürktif Akciğer Hastalığı
LH: Lüteinizan Hormon
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
OH: Hidroksi
OSAS: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PRL: Prolaktinoma
PSA: Prostat Spesifik Antijen
SERM: Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri
SHBG: Seks Hormon Bağlayıcı Globülin
sT4: Serbest Tiroksin Hormonu
T: Testosteron
TRT: Testosteron Replasman Tedavisi
TSH: Troid Uyarıcı Hormon
VKI: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1: Hipotalamo-hipofizer-gonadal aks

Şekil 2: Hipogonadizm sınıflaması

Şekil-3: Hipogonadizmde tanı algoritması

Şekil-4: EMAS (European Male Ageind Study)'de gonadal durum ve yaşa göre ayrılmış subgruplar

Şekil-5: 4220 erkeğin dâhil edildiği çalışmada sekonder hipogonadizme sahip hastaların yalnızca %11'inde etiyolojik neden saptanmıştır

Şekil-6: Belirgin bir etiyoloji bulunamayan hastaların %70,7 kadarında metabolik hastalıklar eşlik etmektedir

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1: Primer Hipogonadizm Sebepleri

Tablo-2: Sekonder Hipogonadizmin Sebepleri

Tablo-3: Seks steroidleri, gonadotropinler ve prolaktin için normal aralıklar

Tablo-4: Erişkin başlangıçlı testosteron yetersizliğinde görülen semptomlar

Tablo-5: Erişkin başlangıçlı hipogonadizmde spesifik ve genel semptom ve bulgular

Tablo-6: Testosteron replasman tedavisi kontrendikasyonları

Tablo-7: Testosteron replasman tedavisinde farklılıklar

Tablo-8: Testosteron replasman tedavisinde takip

Tablo-9: Tanımlayıcı bulgular

Tablo-10: Hastaların alınan tedavi, kranial görüntüleme ve skrotal ultrason bulgularına göre dağılımı

Tablo-11: Etiyolojiye göre tanı ve tedavi arasında geçen sürenin karşılaştırılması

Tablo-12: Hipergonadotropik hastaların skrotal ultrason ve hipergonadotropik hastaların kranial görüntüleme bulgularına göre dağılımı

Tablo-13: Etiyolojiye göre semptomların karşılaştırılması

Tablo-14: Etiyoloji gruplarına göre bulguların dağılımının karşılaştırılması

Tablo-15: Hipergonadotropik hastalar ve hipogonadotropik hastalar arasında semptom ve bulguların karşılaştırılması

Tablo-16: Etiyoloji gruplarına göre laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması

Tablo-17: Hipergonadotropik ve hipogonadotropik hastalar laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması

Tablo-18: Etiyoloji gruplarına göre komorbiditelerin karşılaştırılması

Tablo-19: Etiyolojiye göre FSH ve LH ölçümlerinin karşılaştırılması

ÖZET

Erkeklerde hipogonadizm, sperm üretiminin veya testosteron sentezinin bozulmasıyla karakterizedir. Hipogonadizmi olanlarda düşük testosteron düzeyleriyle birlikte seksüel semptomlar, psikolojik semptomlar ve/veya metabolik semptomlar sıklıkla görülür. Erişkin başlangıçlı hipogonadizm, sekonder seks karakterleri oluştuktan sonra gelişen hipogonadizmdir. Tüm dünyada erişkin başlangıçlı hipogonadizme ve bu tabloya eşlik eden komorbiditelere yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Tedavisinde sıklıkla kullanılan testosteron replasman tedavisi güvenli ve etkili bir tedavidir. Çalışmamızda merkezimizde erişkin başlangıçlı hipogonadizm ile takipli hastaların klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularının retrospektif olarak incelenmesi amaçlandı.

Son 10 yılda merkezimizde takip ve tedavileri yapılan 77 hastanın dosyasını inceledik. Bu hastaları hipofiz adenom operasyonu sonrası hipogonadizm, hipofiz harici intrakranial kitle operasyonu sonrası hipogonadizm, prolaktinoma ve idiopatik obezite ilişkili hipogonadizm olmak üzere 4 grupta değerlendirdik. Ayrıca hastalığın orjinine göre primer ve sekonder hipogonadizmi olanlar olarak gruplandırarak etiyolojik nedenler, semptomlar, bulgular, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları açısından değerlendirdik.

Çalışmamızdaki 77 hastanın 68'i sekonder hipogonadizm, 9'u ise primer hipogonadizm hastalarından oluşmaktaydı. Hastaların 75'ine hipogonadizm açısından tedavi başlanmıştı. Tedavi başlananların 3'üne koriogonadotropin alfa, diğer hastalara testosteron replasman tedavisi başlanmıştı. Hastaların %13'ünün etiyolojisi idiopatikti. Tetosteron, FSH, LH düzeylerinde gruplar arasında anlamlı fark mevcuttur($p=0,003$, $p=0,021$, $p=0,002$). 25-OH vitamin D düzeyinde ise sekonder ve primer hipogonadizm arasında anlamlı fark mevcuttur($p=0,018$).

Çalışmamızdaki sekonder hipogonadizmin etiyolojik nedenleri ile literatürdeki etiyolojik nedenler arasında belirgin fark mevcuttur. Bu durum idiopatik erişkin başlangıçlı hipogonadizme ayırıcı tanıda daha çok yer vermemiz gerektiğini düşündürmektedir. Gruplar arasında FSH, LH, testosteron düzeyleri arasında fark olması, sekonder hipogonadizmde 25-OH vitamin D düzeylerinin daha düşük olması ve erişkin başlangıçlı hipogonadizmin incelendiği ilk ulusal çalışma olması nedeniyle çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Erişkin başlangıçlı hipogonadizm, hipogonadotropik hipogonadizm, testosteron replasman tedavisi

SUMMARY

Retrospective Analysis of Clinical, Radiological and Laboratory Data of Patients with Adult-Onset Hypogonadism

Hypogonadism is characterized by impaired sperm production or testosterone synthesis. Male individuals with hypogonadism often present with low testosterone levels, along with sexual symptoms, psychological symptoms, and/or metabolic symptoms. Adult-onset hypogonadism is hypogonadism that develops after secondary sexual characteristics are formed. Studies on adult-onset hypogonadism and comorbid conditions accompanying this picture are carried out all over the world. Testosterone replacement therapy, which is frequently used in its treatment, is a safe and effective treatment. In our study, we aimed to retrospectively examine the clinical, laboratory and radiological findings of patients with adult-onset hypogonadism followed in our hospital.

We reviewed the files of 77 patients who were followed up and treated at our center in the last 10 years. We divided these patients into 4 groups as hypogonadism after pituitary adenoma operation, hypogonadism after non-pituitary intracranial mass operation, prolactinoma and idiopathic & obesity-related hypogonadism also we divided these patients as primary and secondary hypogonadism according to the origin of the disease and compared these groups in terms of etiological causes, symptoms, examination findings, laboratory and imaging results.

Of the 77 patients in our study, 68 consisted of secondary hypogonadism and 9 patients with primary hypogonadism. Treatment for hypogonadism was initiated in 75 of the patients. Choriogonadotropin alfa was started in 3 of the patients, and testosterone replacement therapy was started in the other patients. The etiology of 13% of the patients was idiopathic. In our study, there was a statistical difference between the groups in testosterone, FSH, and LH levels ($p=0.003$, $p=0.021$, $p=0.002$). There is a statistical

difference between secondary and primary hypogonadism in 25-OH vitamin D levels ($p=0.018$).

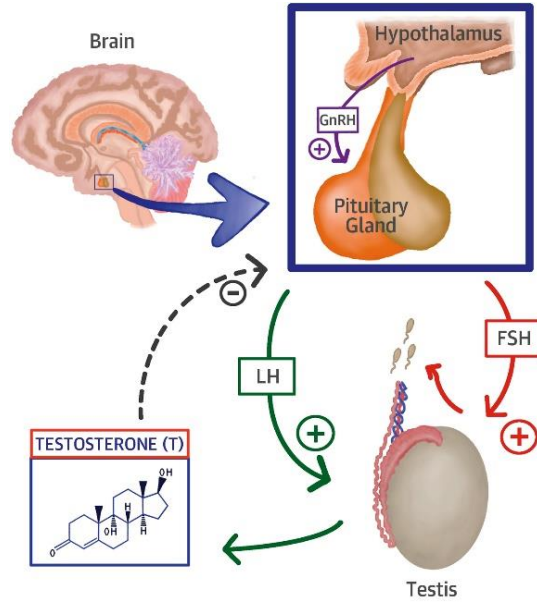
There is a significant difference between the etiological causes of secondary hypogonadism in our study and the etiological causes in the literature. This suggests that we should give more place to idiopathic adult-onset hypogonadism in the differential diagnosis. We think that our study will contribute to the literature because there is a difference between the groups in FSH, LH, and testosterone levels additionally 25-OH vitamin D levels are lower in secondary hypogonadism, and our study is the first national study to examine adult-onset hypogonadism.

Keywords: Adult-onset hypogonadism, hypogonadotropic hypogonadism, testosterone replacement therapy

GİRİŞ

1. Hipotalamo-Hipofizer-Gonadal Aks

Hipotalamo-hipofizer-gonadal aks (Şekil-1), hipotalamustan salgılanan GnRH (Gonadotropin Releasing Hormon), hipofizden salgılanan FSH (Folikül Stimulan Hormon) ve LH (Lüteinizan Hormon) hormonları ile testisten salgılanan testosteron (T) hormonunun negatif feed back mekanizmalarıyla düzenlenmesini sağlayan sistemdir. Hipotalamustan pulsatil olarak salgılanan GnRH etkisiyle hipofiz bezinden LH ve FSH salgılanır. LH, esas olarak testislerdeki leyding hücrelerini uyararak testosteron hormonu üretiminde rol alırken FSH ise yine testislerdeki sertoli hücrelerini, testosteron ile beraber uyararak, spermatogenezde rol oynar. Diurnal salgılanan ve steroid yapıda bir hormon olan T'nin büyük kısmı (%95) leyding hücrelerinden salgılanırken küçük bir kısım ise adrenal bezden (%5) salgılanır (1).



Şekil-1: Hipotalamo-hipofizer-gonadal aks (1)

Dolaşımdaki testosteronun yalnızca küçük bir kısmı serbest olarak dolaşır, büyük kısmı SHBG (seks hormon bağlayıcı globulin) ve albümine bağlı olarak bulunur. Biyolojik olarak aktif olan formu, sitoplazmadaki andojen reseptörüne bağlanan, serbest testosterondur (fT) (1). Testosteron, yalnızca genital organlar ve cinsel fonksiyonlar üzerinde etkili bir hormon değil ayrıca kemik, kas, karaciğer, beyin, böbrekler ve kemik iliği üzerinde de etkileri olan bir hormondur. Bu etkilerini direk kendisi yapabildiği gibi 5-alfa redüktaz enzimi ile dönüştüğü dihidrotestosteron (DHT) ve aromataz enzimi ile dönüştüğü östradiol hormonları ile de gösterir (1). Testosteronun genital organlar ve cinsel fonksiyon dışında kemik mineral yoğunluğunu, kas kütlesini ve gücünü arttırdığı, yağ kütlesini azalttığı, kemik iliğinden kan hücrelerin yapımını uyardığı, kardiyovasküler sistem ve insülin duyarlılığı üzerinde olumlu etkisinin olduğu bilinmektedir (2). Ayrıca testosteronun ruh hali ve bilinçsel fonksiyonlar üzerinde de olumlu etkileri olduğu da gösterilmiştir (3).

Testosteronun büyük bir kısmı SHBG bağlandığı için SHBG düzeyini değiştirebilecek durumlarda total testosteron yerine serbest testosteron ölçümü yapılmalıdır. Obezite, nefrotik sendrom, glukokortikoid, progestin, androjen kullanımı ve hipotiroidizm SHBG'yi artırırken yaşlanma, hepatik siroz, hipertiroidi, östrojen veya antikonvülzan kullanımı, HIV enfeksiyonu ise SHBG'de azalmaya neden olurlar (4).

İnsanda yaşla beraber testosteron düzeyleri azalır bu azalmanın total testosteronda yıllık net %0,4 olduğu bildirilmiştir. 30 yaşından sonra serbest testosteronda azalma her yıl %1,2 albümine bağlı testosteronda azalma her yıl %1 seviyelerindedir. Testosteron için temel taşıyıcı olan SHBG ise yılda %1,2'lik artış gösterir (5,6).

Baltimore longitudinal yaşlanma çalışmasında erkeklerde yaşla beraber serum testosteron seviyelerinde azalma gösterilmiştir.(6) Bu azalma oranı 60 yaşındaki erkeklerde %19 seviyelerinde iken 80 yaşına gelindiğinde %49'u bulunduğu tespit edilmiştir. Testosteron düzeyinde azalmaların sebepleri incelendiğinde ise leyding hücre kaybı, GnRH (gonadotropin salgılatıcı

hormon) sekresyonunda ve LH salınım pulsasyonunda azalma olduğu bildirilmiştir (6).

2. Hipogonadizm

Hipogonadizm, erkeklerde testosteron yetmezliği tablosudur. Testosteron yetmezliği, bir erkekte sabah saat 07.00-11.00 saatleri arasında ölçülen serum total testosteron düzeyinin 350 ng/dl, serbest testosteron düzeyi ise 7 ng/dl'nin altında olmasıdır.

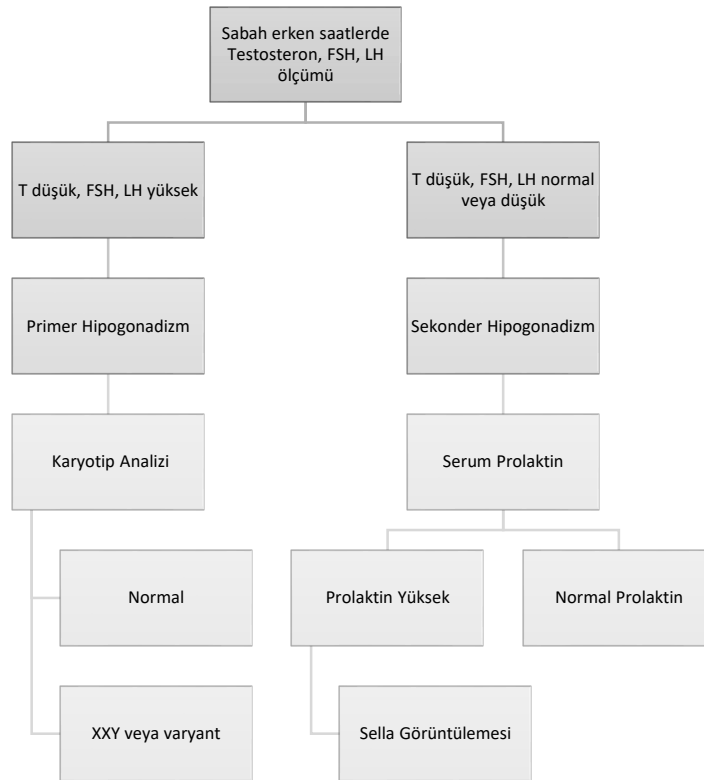
Hipogonadizmde başlangıç yaşına göre semptomlar çok farklı olabilir. Testosteron üretiminde defekt fetal gelişimin ikinci ve üçüncü ayında gelişirse genital organlarda değişen derecelerde belirsizlik ve erkek psödohermafrodizmi ile sonuçlanabilirken eğer defekt üçüncü trimesterde gelişirse daha çok kriptoorşidizm ve mikropenis görülür. Postnatal hayatta prepubertal başlangıçlı hipogonadizmde henüz sekonder seks karakterleri gelişmediği için küçük testis volümü (<5 cm³), mikropenis, inmemiş testis, hipopigmente skrotum, aksiller ve pubik kıllanma azlığı, düşük saç çizgisi, az sakal miktarı, tiz ses semptomları ve prostat küçüklüğü görülür. Ayrıca jinekomasti, , azalmış libido, azalmış kemik ve kas kütlesi de prepubertal başlangıçlı hipogonadizm hastalarının semptomlarındandır (7).

Puberte sonrası başlangıçlı hipogonadizmde ise hastalarda penis boyutu, prostat büyüklüğü normaldir ve hastalarda ses kalınlaşması gelişmiştir. Bu hastalardaki semptomlar; libido düşüklüğü, spontan sabah ereksiyonunda azalma, ateş basmaları, flushing, boy uzunluğunun azalması, düşük enerjili travma ile kırık oluşması, daha nadir sakal tıraşı ihtiyacı, pubik ve aksiller kıllarda azalma, kemik ve kas kütlesinde azalma görülür ayrıca hastalarda halsizlik, motivasyon düşüklüğü, depresif duygu durum görülebilir (7).

2.1. Hipogonadizm Sınıflaması

Hipogonadizm hastalığının orijine göre, primer ve sekonder hipogonadizm olarak iki gruba ayrılabilir. Hipotalamo-hipofizer-gonadal aksta

farklı noktalarda patoloji olabilir. Serumda ölçülen total testosteron ve gonadotropin ölçümleriyle ayırım yapılır (Şekil 2) (8). Ancak birçok kronik hastalık düşük testosteron seviyelerine neden olabilir ve bu iki klasik ayırmadan birinde tam olarak uymayabilir. Düşük testosteron seviyesi ve hipogonadizm semptomlarına sahip olan bu hastalar, genelde erişkin yaşadıkları ve hem testis hem de hipotamo-hipofizer aksta fonksiyonel yavaşlamaya mevcuttur (9).



Şekil 2: Hipogonadizm sınıflaması (8)

FSH: Folikül Stimülant Hormon, LH: Lüteinizan Hormon, T: Testosteron

2.1.1. Primer Hipogonadizm (Hipergonadotropik Hipogonadizm)

Primer hipogonadizmde esas etkilenen organ testislerdir. Spermatogenezis bozulmuştur ve serumda testosteron seviyeleri belirgin düşük, gonadotropin seviyeleri ise yükselmiş bulunur (7). Primer hipogonadizmde spermatogenezin gerçekleştiği yer olan seminifer tübüllerdeki hasar, testosteron üretiminin merkezi olan leyding hücrelerinden

daha fazla olduğu için spermatogenezdeki azalma testosteron düzeyindeki azalmadan daha belirgindir. Sekonder hipogonadizmde ise esas sorun FSH ve LH düzeylerinde azalmadır ve spermatogenez ve testosteron düzeyinde azalma paraleldir. Primer hipogonadizmde FSH ve LH seviyeleri normalden yüksektir, bu yüksek FSH ve LH, testosteronun östradiole dönüşümünde rol oynayan aromataz enzimini uyararak sekonder hipogonadizme oranla daha yüksek östradiol seviyeleri görülmesini sağlar, bu durumun klinik karşılığı ise jinekomastinin primer hipogonadizmde daha sık görülmesidir (8).

Primer hipogonadizmde sebepleri organik ve fonksiyonel nedenler olarak iki başlıkta inceleyebiliriz. Organik sebepleri ise konjenital ve kazanılmış sebepler olarak ikiye ayırabiliriz (Tablo 1) (5,7).

Tablo 1: Primer hipogonadizm sebepleri (5,7)

| Organik Sebepler | | Fonksiyonel Sebepler |
|---|----------------------|---|
| Konjenital | Akkiz | |
| Klinefelter sendromu (XXY) | Varikozel | Yaşlanma |
| Diğer kromozomal defektler (XX male, XY/XXY, XX/XXY) | Travma | Kronik sistemik hastalıklar |
| Bilateral anorşi | Torsiyon | Organ yetmezlikleri |
| Leyding hücre aplazisi | Testiküler operasyon | Alkol kötüye kullanımı |
| Kriptoörşidizm | Kemoterapi | Glukortikoid yüksekliği (iatrojenik, cushing sendromu) |
| Noonan sendromu | Radyoterapi | |
| Myotonik distrofi | Orşit | |
| Androjen biosentezinde defekt | | |

2.1.1.1. Klinefelter Sendromu

Hipogonadizmin en yaygın genetik sebebidir. En sık genotipi 47, XXY olmakla beraber 46, XY / 47, XXY mozaizmi de sıklıkla mevcuttur. Hastalarda küçük testis boyutu mevcuttur ve genellikle tübüler defekte bağlı olarak infertildirler. Tanı karyotip analizi ile konur. Testosteron replasman tedavisi virilizasyonu artırmakta başarılıdır ancak fertilit e üzerine etkisi yoktur (7).

2.1.1.2. Y-kromozomu Mikrodelesyonu

Klinefelter sendromundan sonra erkek infertilitesinin en yaygın genetik sebebi Y kromozomu uzun kolunda bulunun erkek-spesifik bölgenin mikrodelesyonudur. Bu bölgede bulunan spermatogenesisle ilgili mikrodelesyonlarda azospermi saptanırken daha geniş delesyonlarda komplet tübüler atrofi saptanabilir, bu vakalara testis biyopsisi yapılırsa yalnızca sertoli hücrelerinin bulunduğu görülecektir. Serum testosteron ve LH seviyeleri genellikle normal saptanırken FSH seviyelerinin ise yükselmiş olduğu bulunur  nk  inhibin B üretiminin azalmasıyla negatif feedback mekanizması yavaşlamıştır (10).

2.1.1.3. Orşit

Aşıların yaygın kullanımı ile kabakulak ilişkili orşit vakalarının görülme yaşı çocukluktan geniş erişkinliğe doğru değişmiştir. Parotit olan erkeklerin %15-30 kadarına orşit eşlik eder ve yaygın testis ağrısıyla presente olur. Testiste esas etkilenen bölge seminifer t b llerdir, hastaların %30 kadarında testiküler atrofi gelişir ancak serumda düşük testosteron seviyeleri nadiren görülür (11).

2.1.1.4. Kemoterapi ve Radyoterapi

Alkilleiyici kemoteropatik ajanların (siklofosfamid, prokarbazin vb.) gonadlar üzerindeki toksik etkileri çok belirgindir ve vereceği zararın boyutu kümülatif doz ile orantılıdır. En hassas yapı seminifer t b llerdir onu leyding hücreleri takip eder. Tedavi başlangıcından sonra 2 hafta içerisinde spermatogenezis etkilenir, azospermi ise 8-10 hafta içinde görülmeye başlanır (12). İyileşme spermatogonyumların canlılığı ile ilişkilidir. Eğer

spermatogonyumlar canlılıklarını sürdürebilirlerse kemoterapinin sonlanmasından 12 hafta sonra spermatogenezis tekrar başlayabilir (13). Germinal epitelyal radyoterapiye hassastır. Hastalara kemoterapi veya ışın tedavisi başlanmadan önce sperm dondurma önerilmelidir. GnRH analogları veya eksternal testosteron ile gonadal aksın profilaktik olarak baskılanması testisleri kemoterapinin toksik etkisinden koruyabilir (14).

2.1.1.5. Torsiyon

Torsiyon testislerin perfüzyonunu bozarak hasara neden olur. Torsiyon gelişimini takiben 8 saat içinde testislerin canlılığını korumak için cerrahi önerilmektedir (15).

2.1.1.6. Varikosel

Varikosel spermatogenezis ve testosteron yapımını bozmakta ve serum testosteron seviyesinin düşmesine neden olmaktadır (16).

2.1.1.7. İlaçlar

Glukokortikoidlerin fizyolojik dozun üstünde kullanılması esas olarak sekonder hipogonadizme sebep olsa da nadiren geri dönüşlü primer hipogonadizme de neden olabilir. Ketakonazol ise direkt olarak testiküler hormon sentezini inhibe ederek geri dönüşlü hasar oluşturur (17).

2.1.2. Sekonder Hipogonadizm (Hipogonadotropik Hipogonadizm)

Sekonder hipogonadizm, azalmış serum testosteron seviyeleri, azalmış spermatogenezis ve düşük veya testosteron seviyesiyle uyumsuz olarak normal/düşük gonadotropin seviyeleriyle karakterizedir. Spermatogenezisin bozulmasındaki sebep FSH ve LH seviyelerindeki azalma olup, esas sorun testis dışında, hipotalamo-hipofizer-gonadal aksıdır. Sekonder hipogonadizmde seminifer tübüllerde sorun olmaması nedeniyle infertilite hormonal tedaviye cevap verebilir (18). Sekonder hipogonadizm ayırıcı tanısında genellikle ayrıntılı testler yapmak gerekir.

Primer hipogonadizmde olduğu gibi sekonder hipogonadizmdeki etiyolojik nedenleri de organik ve fonksiyonel nedenler olarak iki başlıkta inceleyebiliriz. Yine organik sebepler konjenital ve kazanılmış olarak ikiye ayrılır (Tablo-2) (5,7).

Tablo-2: Sekonder hipogonadizmin sebepleri (5,7)

| Organik Sebepler | | Fonksiyonel Sebepler |
|------------------|---|---|
| Konjenital | Akkiz | |
| Kallman sendromu | Hipofiz adenomu | Akut veya kronik hastalıklar |
| Hemokromatozis | Kranial veya hipofizer radyoterapi / cerrahi | İlaçlar (Opioidler, glukokortikoidler, androjenler, anabolik steroidler, GnRH analogları vb.) |
| Ratke kisti | Travmatik beyin hasarı | Malnutrisyon, aşırı egzersiz |
| | Hipotalamik tümörler (kraniofarangioma, germinoma vb.) | Obezite, Tip 2 Diyabetes Mellitus, Uyku apnesi |
| | Hipofiz sapı hastalıkları | Kanabinoid toksitesi |
| | Lenfositik hipofizit | HIV / AIDS |
| | Sarkoidoz | |
| | Sekonder hemokromatozis | |

2.1.2.1. Kallmann Sendromu

Bu sendromda izole GnRH eksikliği mevcuttur diğer hipotalomo-hipofizer aks hormonları normaldir. Anosmi ve hiposmi en yaygın bulgudur ve vakaların yaklaşık %60'ına eşlik eder. Ayrıca bazı hastalarda yarık damak, sinkinezi ve kırmızı-yeşil renk körlüğü görülebilir. Hastalarda KAL1, FGFR1, PROKR2 ve PROKR2 gen mutasyonlarının olduğu bildirilmiştir (19).

2.1.2.2. Hiperprolaktinemi

Hiperprolaktinemi, GnRH sentezini ve sekresyonunu bozarak sekonder hipogonadizme neden olur. Ayrıca prolaktinoma oluşturduğu kitle etkisi nedeniyle de hipogonadizme neden olabilir. Prolaktin seviyelerinin normal değerlere inmesiyle, genelde, gonadal aks tekrar işlev kazanır. Prolaktinoma tedavisinde cerrahi tedaviden önce dopamin agonistleri (kabergolin, bromokriptin vb.) kullanılabilir (20,21).

2.1.2.3. İlaçlar

Glukokortikoidler, fizyolojik dozun üstündeki dozlarda kullanılmaları durumunda GnRH sentezini bozarak androjen yetmezliği oluştururlar. Prednizonun 3 günden fazla 15 mg ve daha yüksek dozlarda kullanımı testosteron seviyesini baskılar. Baskılama doz ve süre ile yakından ilişkilidir (22,23).

Opioid analjezikler de GnRH sentezini bozarak serum testosteron seviyesini düşmesine neden olurlar ve bunun sonucunda hayat kalitesini düşürürler ve kemik kütlelerini azaltırlar. Bazı çalışmalarda testosteron replasman tedavisinin opioid ilişkili hipogonadizm hastalarında hayat kalitesini artırdığı gösterilmiştir (24).

2.1.2.4. Hipofiz Hasarı

Tümörler, radyasyon, infiltratif hastalıklar, apopleksi, cerrahi tedaviler, kafa travmaları ve subaraknoid kanamalar gonadotropin eksikliğine neden olabilir (25). Hemokromatozis de izole sekonder hipogonadizme sebep olabilir ve erken tespit edilirse flebotomi yapılarak hipogonadizmde düzelme sağlanabilir (26).

2.1.2.5. Ağır Hastalıklar ve Açlık

Hipogonadotropik hipogonadizm sıklıkla akut şiddetli hastalık geçiren erkeklerde ortaya çıkar ancak bu tablo çoğu zaman geçicidir. Serum testosteron seviyesindeki azalma hastalığın şiddeti ile doğru orantılıdır (27).

Uzun süreli ciddi kalori kaybı sonucunda da sekonder hipogonadizme gelişebilir (28).

2.1.2.6. İdiopatik

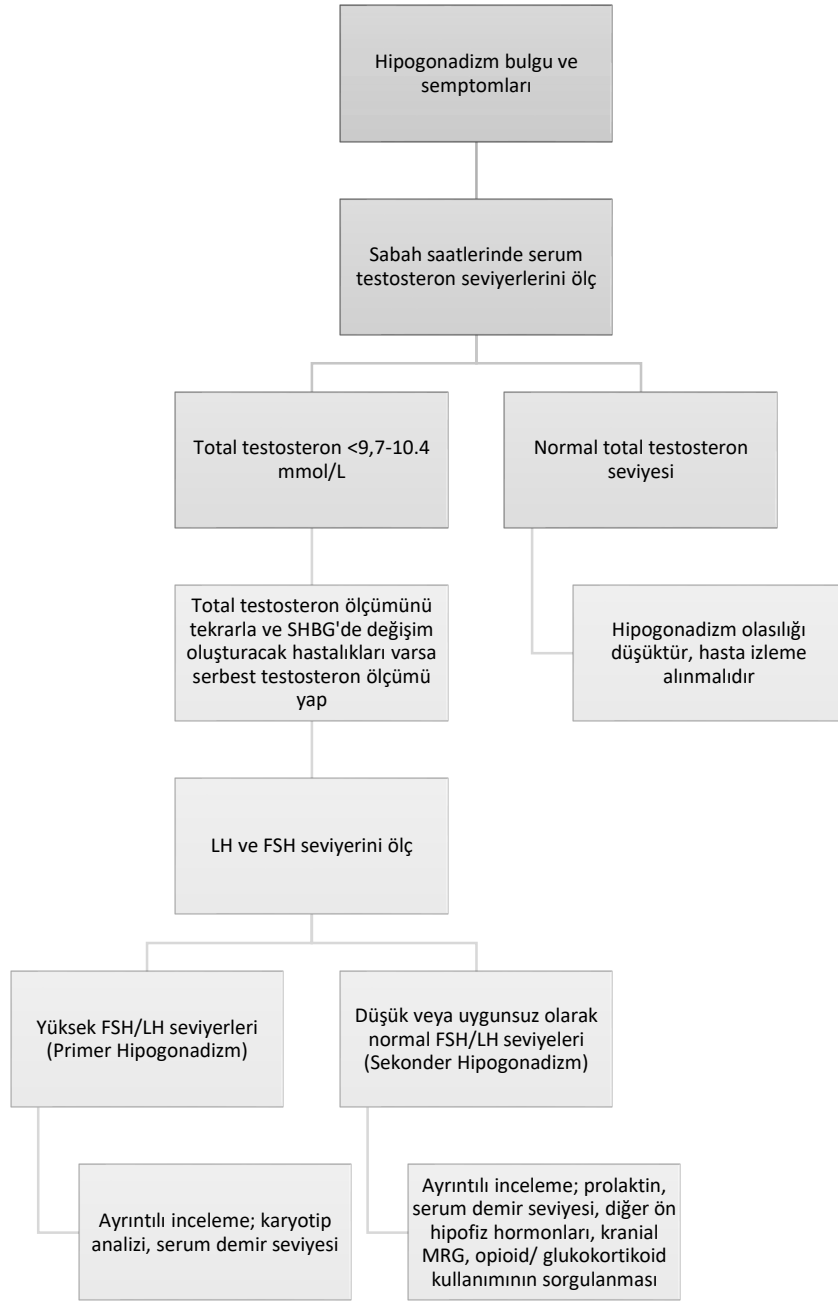
Erişkin başlangıçlı idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm, normal seks karakterleri gelişmiş hatta çocuk sahibi olan erkeklerde dahi giderek artan sıklıkta tespit edilmekte ve önemi gün geçtikçe artmaktadır. Hipofiz görüntülemeleri genellikle normaldir. Temel mekanizmanın GnRH pulsasyonundaki azalma olduğu düşünülmektedir (29).

2.2. Epidemiyoloji

Genel nüfusta erkeklerde hipogonadizm insidansı ve prevalansı bilinmemektedir. Epidemiyolojik çalışmalardan ve poliklinik verilerinden yaklaşık değerler tahmin edilmeye çalışılmaktadır. Bugüne kadar yapılan nüfus çalışmalarında bazı kısıtlılıklar bulunmaktaydı (6,30). Bu kısıtlılıklardan bazıları; incelenen popülasyonlarının ağırlıklı olarak orta yaşlı ve yaşlı erkeklerden oluşması, semptomları dikkate almadan sadece testosteron seviyelerine göre çalışılmasıdır (6,31). ABD (Amerika Birleşik Devletleri)'nde kabaca androjen eksikliğinin prevalansı %6 civarında saptanmıştır (31,32). Her yıl yaklaşık 500000 erkek ABD'de androjen yetmezliği tanısı almaktadır, obezite, diyabetes mellitus ve HIV enfeksiyonu gibi bazı komorbiditesi olan gruplarda bu oran daha yüksektir (33,34).

2.3. Tanı

Erkek hipogonadizm tanısı bulgu ve semptomların varlığında en az iki defa ölçülen sabah testosteron seviyesindeki düşüklük olması ile konular (Şekil-3). Akut hastalıklar sırasında hipogonadizm tanısı konulmamalıdır. Sistemik hastalıklar, yeme bozuklukları, uyuşturucu kullanımı, aşırı egzersiz, opioid analjezik, glukortikoid ve ketokanazol kullanımı sorgulanmalıdır (7).



Şekil-3: Hipogonadizmde tanı algoritması (7)

FSH: Folikül Stimulan Hormon, LH: Lüteinizan Hormon, SHBG: Seks Hormon Bağlayıcı Globülin, MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

2.3.1. Testosteron Seviyesi Ölçümü

Hipogonadizm semptom ve bulguları olan hastada ilk yapılması gereken testtir. Sağlıklı erkeklerde serum testosteron seviyesi sabah saatlerinde pik yaptığı için ölçüm bu saatlerde yapılmalı ve düşüklük farklı

günlerde yapılan en az iki ölçümle gösterilmelidir. Testosteronun serumda esas taşıyıcısı SBHG olduğu için klinisyen, SHBG'de anormallik oluşturacak hastalıklara (diyabetes mellitus, obezite vb.) sahip olduğunu düşündüğü hastalarda serbest testosteron seviyesi ölçümü yapmalıdır. Klinefelter sendromu olan kişilerde yüksek östradiol seviyeleri SHBG düzeylerinin yükselmesine neden olabilir. Bu yüzden klinefelter şüphesi olan hastalarda total testosteron seviyeleri normal aralıkta olsa bile serbest testosteron ölçümü yapılması önerilmektedir (10).

Total testosteron ölçümünde en çok kullanılan yöntem immunoassay yöntemidir ve bu yöntem güvenli ve ucuzdur. Serbest testosteron seviyesinin ölçümünde kullanılan altın standart yöntem equilibrium diyaliz yöntemidir ancak bu yöntem pahalıdır ve uzun sürede sonuç verir. Bunun yerine serbest testosteron seviyesi total testosteron, SHBG ve albümin seviyeleri üzerinde hesaplanabilir (35).

2.3.2. Östradiol Seviyesi Ölçümü

Serum östradiol ölçüm testlerinde immunoassay yöntemlerin duyarlılığı düşüktür ve erkeklerde hipogonadizm tanısında kullanımları nadiren gerekli ve yararlıdır. Özel laboratuvarlarda uygulanan likid kromatografi kütle spektroskopisi yöntemiyle daha doğru sonuçlar elde edilebilir (36).

2.3.3. Gonadotropin ve Prolaktin Seviyesi Ölçümü

LH ve FSH gün içinde pulsatil olarak salındıkları için ölçümleri sabah saatlerinde yapılmalıdır. Primer ve sekonder hipogonadizm ayırıcı tanısında kullanılırlar. Primer hipogonadizmde serum FSH seviyeleri her zaman LH seviyelerinde daha yüksektir çünkü inhibin B ve seks steroidlerinin negatif feedback etkisi esas olarak FSH üzerindedir. Sekonder hipogonadizmde hipofiz bezi immünreaktif gonadotropin salgılayabildiği için biyoaktif olmayan bu form nedeniyle uygunsuz şekilde normal gonadotropin seviyeleri görülebilir (35).

Prolaktin seviyesinin yükselmesi hipofizden salgılanan gonadotropinlerin normal salınımını inhibe eder. Hipogonadotropik

hipogonadizm saptanan her hastada mutlaka prolaktin seviyesi ölçülmelidir. Gün içinde serum prolaktin seviyesi stabil olduğu için herhangi bir saatte ölçümü yapılabilir. Ancak prolaktin seviyesi ölçülmeden önceki 3 saat içinde hastanın yemek yememiş olması daha doğru sonuç verir çünkü proteinli yiyecekler hipofiz bezinden akut olarak prolaktin salınımını artırabilir (20).

Tablo-3'te sağlıklı erkeklerdeki seks steroid hormonları, gonadotropinler ve prolaktinin normal değer aralıkları gösterilmiştir. Ancak unutulmamalıdır ki normal aralık kullanılan ölçüm yöntemine göre farklılıklar gösterebilir. Aşağıda da görülen değerler, 60 yaşından küçük, üreme fonksiyonu normal, sağlıklı erkekler için belirtilmiş aralıklardır (37).

Tablo-3: Seks steroidleri, gonadotropinler ve prolaktin normal değerleri (37).

| Hormon | Normal Aralıkları |
|---------------------|----------------------------------|
| Total Testosteron | 280-900 ng/dL (10-31,3 nmol/L) |
| Serbest Testosteron | 50-210 pg/mL (173-729 pmol/L) |
| Dihidrotestosteron | 27-75 ng/dL (0,9-2,6 nmol/L) |
| Androstenedion | 50-250 ng/dL (1,7-8,5 nmol/L) |
| Östradiol | 10-50 pg/mL (3,67-18,35 pmol/L) |
| Östron | 15-65 pg/mL (55,5-240 pmol/L) |
| FSH | 1-7 mIU/mL(1-7 IU/L) |
| LH | 1-7 mIU/mL (1-7 IU/L) |
| Prolaktin | 5-18 ng/mL(218-780 nmol/L) |

FSH: Folikül Stimulan Hormon, LH: Lüteinizan Hormon

2.3.4. Demir, Demir Bağlama Kapasitesi, Ferritin Seviyesi Ölçümü

Elli yaş ve öncesinde sekonder hipogonadizm tanılı erkek hastalarda hemokromatozis de ayırıcı tanıda yerini almalı ve transferrin saturasyonu ve ferritin seviyesi ölçülmelidir. Elli yaşından büyük hastalarda ise hemokromatozisin izole hipogonadizm ile prezantasyonu oldukça nadir olduğu için gerekli durumlarda klinik şüphe halinde ölçüm yapılabilir (38).

2.3.5. Semen Analizi

Semen analizi, erkek infertilitesinin araştırılmasında en önemli testtir. Normal semen analizi olması büyük olasılıkla gonadal disfonksiyon olmadığını gösterir. Ancak tek semen analizinin anormal olması testiküler disfonksiyon tanısı için yeterli değildir. Gonadal disfonksiyon denilebilmesi için en az 3 semen analizi 2-3 ay aralıklarla yapılmalıdır. Semen analizi 2-7 gün arası yapılan cinsel perhizden sonra yapılmalı ve toplandıktan sonraki 2-3 saat içinde incelenmelidir. Normal semen hacmi 2-4 ml kadardır her ml'de 15×10^6 veya daha fazla sperm olmalıdır. Mevcut spermelerin yarısından fazlası ileri hareketli olmalı ve %30'dan daha fazlası normal morfolojiye sahip olmalıdır (39).

2.3.6. Koryonik Gonadotropin Stimulasyon Testi

İnsan koryonik gonadotropini (hCG) glikoprotein yapıda bir hormondur ve biyolojik olarak LH'a benzer. İnsanlarda hCG enjeksiyonu sonrası, bu hormon LH reseptörlerine bağlanarak leyding hücrelerini uyarır ve testiküler hormonların sentezi ve sekresyonunu sağlar. Prepubertal erkeklerdeki kriptorşidizmin değerlendirilmesinde de hCG uygulaması fayda verebilir. hCG uygulaması testis varlığının doğrulanmasında rol oynar. Anorşik erkeklerde hCG uygulamasından sonra testosteron seviyelerinde yükselme olmazken kriptoorişidizmi olanlarda serum testosteron seviyesi erişkin erkeklerdeki normal aralığa ulaşır (40).

2.3.7. Testis Biyopsisi

Testis biyopsisi her durumda gerekmemekle beraber, azospermisi olan normal boyutta testise sahip erkeklerde duktal obstrüksiyon ile spermatogenik yetmezliği ayırt etmek için kullanılabilir. Oligospermik erkeklerde germinal hipoplazi, aplazi ve diğer spermatogenez anormallikleri biyopsi ile saptanabilir ancak tedaviyi değiştiren farklılıklar değildirler. Bu nedenle hafif ile orta şiddette oligospermik erkeklerde testis biyopsisi önerilmez (41). Testis biyopsisinin bir diğer kullanım amacı tanı dışında yumurtaya intrasitoplazmik sperm enjeksiyon tedavisi (ICSI) için testiküler sperm ekstraksiyonu yapmaktır (42).

2.4. Erişkin Başlangıçlı Hipogonadizm

Erişkin başlangıçlı hipogonadizm, sekonder seks karakterleri (aksiller / pubik kıllanma, normal testis ve penis boyutu, sakal çıkması, ses kalınlaşması vb.) geliştikten sonra düşük testosteron düzeyleri ile birlikte seksüel, psikolojik ve metabolik semptomların (Tablo-4) birlikteliğinde oluşan klinik tablonun adıdır (43). Yaşa bağlı komorbiditeler ve genel sağlık durumunun bozukluğunun da eşlik ettiği bir tablodur (9). Hipogonadal erkeklerin semptomlarını göz ardı etmesi nedeniyle sıklıkla gözden kaçan bir durumdur. Semptomları yavaş başlangıçlı olup sinsi ilerleyebilir ve bazı semptom ve bulgular daha spesifik iken bazı diğer semptom ve bulgu bir çok hastalıkta ortak bulunabilir (Tablo-5) (44).

Tablo-4: Erişkin başlangıçlı testosteron yetersizliği semptomları (43)

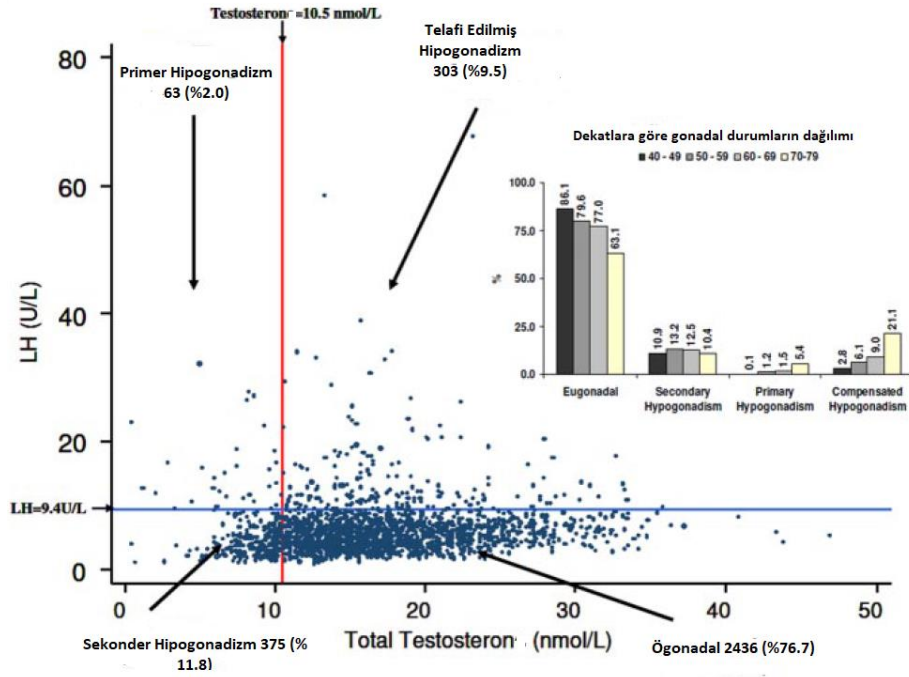
| | |
|------------------------------|---|
| Seksüel Semptomlar | Azalmış libido, erektil disfonksiyon, orgazma ulaşmada güçlük, noktürnal ereksiyonlarda azalma-kayıp |
| Psikolojik Semptomlar | Halsizlik, depresif duygudurum, iritabilite, konfüzyon, azalmış motivasyon |
| Metabolik Semptomlar | Kemik dansitesinde azalma, kas kitlesinde azalma, yağ kitlesinde artma, jinekomasti, testis boyutlarında azalma, anemi, insülin direnci |

Tablo-5: Erişkin başlangıçlı hipogonadizmde spesifik ve genel semptom ve bulgular (44)

| Spesifik Semptom ve Bulgular | Genel Semptom ve Bulgular |
|--|---------------------------------------|
| Libido kaybı | Enerji ve motivasyon düşüklüğü |
| Spontan ereksiyonda azalma | Geç ejakülasyon |
| Erektil disfonksiyon | Kas miktarında azalma |
| Flushing ve terleme | Fiziksel ve iş performansında azalma |
| Testis boyutunda küçülme | Anemi (Normokrom-normositer) |
| Pubik kıllanmada azalma, sakal traşı sıklığında azalma | Depresif Duygu Durum |
| VKI artışı, visseral yağlanma | Konsantrasyon zayıflığı ve unutkanlık |
| Boyda kısalma, düşük travmalı kırık, kemik mineral yoğunluğunda azalma | Uyku bozuklukları, uykusuzluk |

Erişkin başlangıçlı hipogonadizmin nedeni testiküler (primer hipogonadizm) ve/veya hipotalamik-hipofizer (sekonder hipogonadizm) olabileceği gibi altta yatan organik bir neden saptanamadığı durumlarda mevcuttur ve bu durum ise fonksiyonel hipogonadizm olarak adlandırılır (29). Hipogonadizm sınıflamasında kullanılan testiküler veya hipotalamo-hipofizer sistem yetersizlerinin klasik tanımlamaları, popülasyon bazlı çalışmalarda veya klinik pratikte görülen hipogonadizm tanılı hastaların bazıları için uygulanabilir değildir. Bazı erkeklerde görülen düşük testosteron seviyelerine eşlik eden normal veya düşük gonadotropin seviyeleri hem testiküler hem de hipotalamo-hipofizer yetmezliklerde karşılaşılabildiğinden primer, sekonder hipogonadizm ayırımında kullanılamayabilir. Bazı medikal dernekler bu karışıklığı ortadan kaldırmak için primer veya sekonder hipogonadizm tanımlarına uymayan erişkin başlangıçlı hipogonadizm tanılı hastaların sınıflama, teşhis ve tedavilerinin düzenlenmesi amacıyla yeniden gözden geçirilmiş tanımlamalar önermektedirler (44).

European Male Ageing Study (EMAS)'ta yapılan epidemiyolojik çalışmalarda hipogonadal erkeklerdeki primer, sekonder hipogonadizm ayırımına uymayan hastalar tanımlanmıştır. Sekiz Avrupa şehrinde yapılan yaşları 40 ile 79 arasında değişen 3369 kişi çalışmaya dâhil edilmiştir. Total testosteron için sınır değeri 10,5 nmol/L (300 ng/dL) LH için ise sınır değeri 9,4 U/L olarak alınan bu çalışmada 4 grup tanımlanmıştır; ögonadal, primer hipogonadizm, sekonder hipogonadizm ve telafi edilmiş hipogonadizm (Şekil-4) (45).



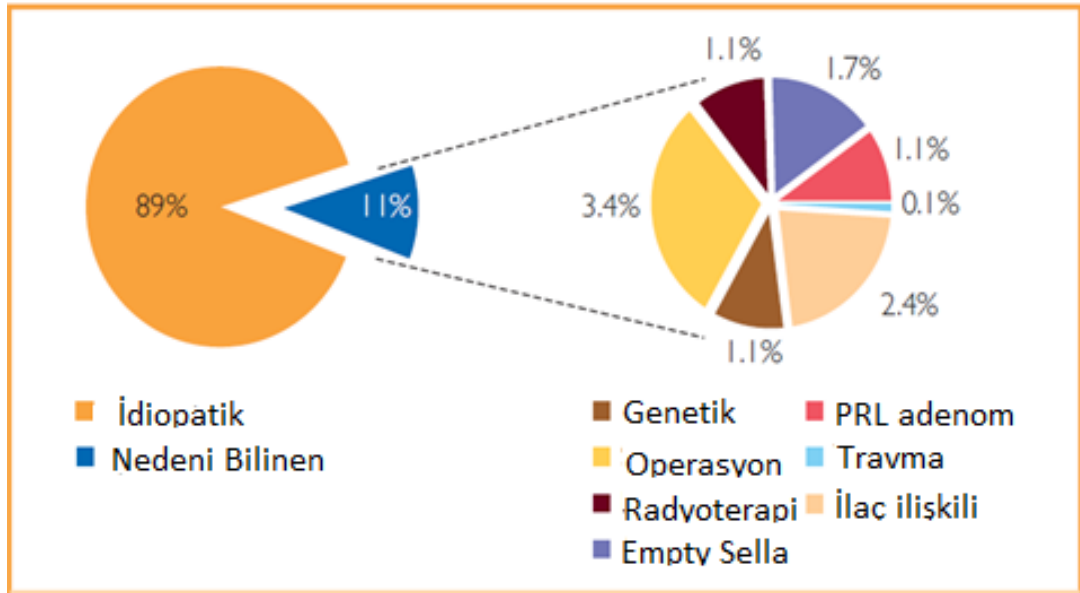
Şekil-4: EMAS (European Male Ageind Study)'de gonadal durum ve yaşa göre ayrılmış subgruplar (45)

2.4.1. Prevalans

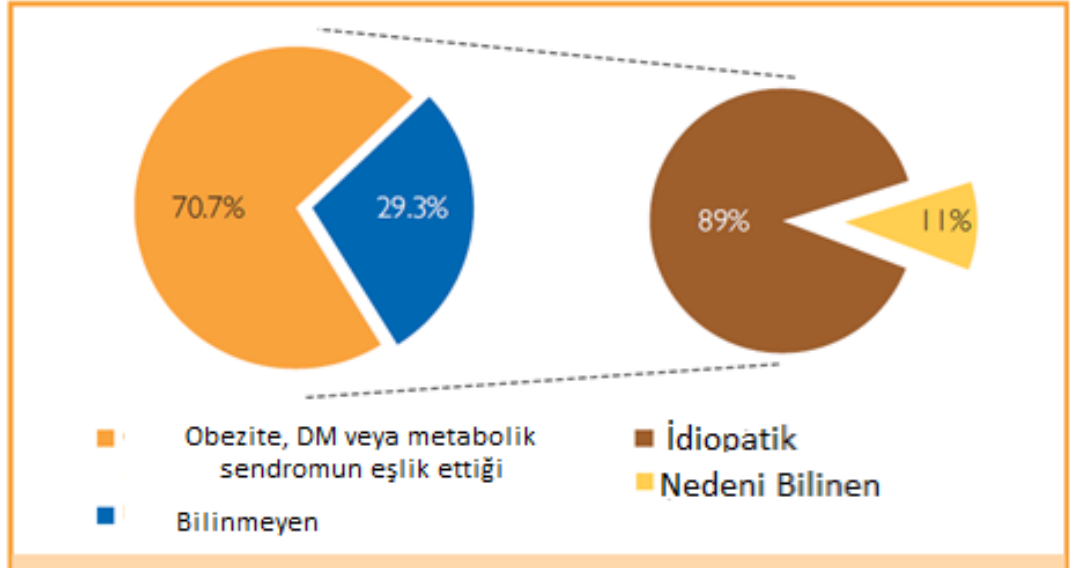
Klinik önemi giderek artan bu tablonun genel popülasyondaki prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Tanısı konulamayan ve tedavisi yapılamayan pek çok hasta olduğu düşünülmektedir. Organik sebepler dışında fonksiyonel olarak da erkeklerde hipogonadizm gelişmesi prevalansı saptamada zorluk oluşturmaktadır. Ayrıca hastanın seksüel şikayetlerini ifade etmemesi ve metabolik, psikolojik semptomların hipogonadizmle ilişkilendirilmemesi tanı koymadaki zorluklardandır.

EMAS çalışmasında hipogonadizm prevalansı %13,8 olarak saptanmıştır, bu hastaların %85,5'i sekonder hipogonadizm olarak sınıflandırılmıştır (45). Başka bir çalışmada, çalışmaya dâhil edilen hastaların %83,8'i sekonder hipogonadizm ile takipli hastalardan oluşmaktadır (46). Benzer şekilde Maseroli ve ark. (47) yaptığı bir başka çalışmada yine benzer şekilde hipogonadizm saptanan hastaların %87,1'i (727/835) sekonder hipogonadizm hastalarıdır. Corona ve ark. (48) yaptığı kohort çalışmasında da 827 hipogonadizm tanılı hastanın 724'ü (%87,5) sekonder hipogonadizm

subgrubundadırlar. Burada önemli bir nokta, sekonder hipogonadizm olan hastaların yalnızca %11'inin belirli bir hastalığa (örn; genetik nedenler, operasyon, ışın tedavisi, travma vb.) sahip olmalarıdır. Geriye kalan %89'luk kısımda etiyolojik neden saptanamamıştır (Şekil-5). Bu etiyolojik tanı konulamayan grubun büyük kısmına obezite, tip 2 diyabetes mellitus, metabolik sendrom gibi komorbiditeler eşlik etmektedir (Şekil-6) (44). Camacho ve ark. (49) yaptığı çalışmada obezite ve kilo artışının düşük total testosteron ve serbest testosteron düzeyleriyle ilişkili olduğunu göstermiştir.



Şekil-5: 4220 erkeğin dahil edildiği çalışmada sekonder hipogonadizme sahip hastaların yalnızca %11inde etiyolojik neden saptanmıştır (44).
PRL: Prolaktin



Şekil-6: Belirgin bir etioloji bulunamayan hastaların %70,7 kadarında metabolik hastalıklar eşlik etmektedir (44).
DM: Diabetes Mellitus

2.4.2. Yaşlanmanın Etkisi

Yaşlanma ile hipogonadizm arasında karmaşık bir ilişki mevcuttur. Sağlıklı yaşlı erkeklerin birçoğunda hipotalamo-hipofizer-gonadal aks normal çalışmasını sürdürmektedir (50,51). Baltimore yaşlanma çalışmasında ise hipogonadizmin yaşla beraber arttığı gösterilmiştir ancak bu gruptaki erkeklerin birçoğunun komorbiditeleri bulunmaktadır (6). Massachusettes yaşlanma çalışmasında da semptomatik hipogonadizm prevalansı 40-49 yaş aralığındaki erkeklerle 50-59 yaş aralığındaki erkeklerde benzer olsa da (%4,1 ve %4,5) 60-70 yaş arası erkeklerde arttığı (%9,4) gösterilmiştir (31). BACH (Boston Bölgesi Toplum Sağlığı) çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir (32).

Hipogonadizmle yaşlanma arasında karmaşık bir mekanizma bulunur. GnRH üretimi ve GnRH/LH pulsasyonu yaşla beraber azalır (52). Ek olarak LH üzerindeki androjenlerin negatif feedbacki de yaşla beraber artabilir. SHBG seviyelerinin yaşla beraber artması serbest testosteron seviyelerinde düşmeye neden olur (53).

2.4.3. Erişkin Başlangıçlı Hipogonadizm ve Eşlik Eden Durumlar

2.4.3.1. Yaygın Komorbiditelerle İlişkisi

Erişkin başlangıçlı hipogonadizm kronik hastalığı olan kişilerde daha fazla görülmekle birlikte yaşlılıkla da bu kronik hastalıklar daha sık görülür. Bu durum erişkin başlangıçlı hipogonadizm hastalarında ilişkinin komorbiditeyle mi yoksa yaşla mı olduğunu anlamayı zorlaştırmaktadır. Yüksek vücut kitle indeksine (VKI) sahip, abdominal obezitesi olan ve metabolik sendromu olan hastalarda daha düşük total ve serbest serum testosteron seviyeleri bulunmaktadır (54,55). Düşük testosteron seviyelerine sahip olmak kişilerde abdominal obezite ve iç organ yağlanmasına sebep olabilir. Ayrıca düşük total ve serbest T seviyeleri yaş ve obeziteden bağımsız olarak metabolik sendrom gelişme riskinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur (54–56). Prostat kanserli hastalarda GnRH analoglarıyla serum T seviyelerinin düşürülmesinin vücut yağ oranında artmaya sebep olduğu görülmüştür (57).

Ding ve ark. (58) diyabet, T, SHBG ve östradiol arasındaki ilişkinin kesitsel ve prospektif olarak çalışıldığı çalışmalardan yayınladıkları bir meta analiz bulunmaktadır. Buradaki kesitsel çalışmalarda tip 2 DM hastalarında T seviyelerinin belirgin olarak düşük olduğunu göstermiştir. Prospektif çalışmalarda da daha yüksek T seviyesine sahip erkeklerde tip 2 DM görülme riskinin %42 daha az olduğu görülmüştür. Daha yüksek SHBG seviyesine sahip erkeklerde ise tip 2 DM gelişme riski %52 daha azdır. Diyabeti olan erkeklerle olmayan erkekler karşılaştırıldığında östradiol seviyesinin diyabeti olanlarda belirgin olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Kupelian ve ark. (59) düşük serum SHBG, düşük total T ve erişkin başlangıçlı hipogonadizmin yıllar içinde metabolik sendromu artırdığını göstermişlerdir. Başka bir çalışma da yine düşük T seviyelerine sahip erkeklerin daha yüksek VKI sahip olduğunu ve bu erkeklerde diyabet gelişme ihtimalinin yüksek olduğu gösterilmiştir (60).

EMAS çalışmasında, VKI yüksekliği ile sekonder hipogonadizm gelişimi arasında ilişki bulunmuştur (45). Maseroli ve ark. (47) sekonder hipogonadizme sahip erkeklerin çoğunda VKI'nin 30 kg/m²'nin üzerinde olduğunu ve bu erkeklerde metabolik sendromun da eşlik ettiğini

göstermişlerdir. Normal kilodaki erkeklerin 1/6 kadarı hipogonadizm tanısı alırken VKI > 35 kg/m² olan erkeklerde bu oran 2-3 kat kadar fazladır.

Ayrıca hipogonadizmle diğer komorbiditelerin de ilişkili olduğu bulunmuştur. Erkeklerde hipogonadizmin çalışıldığı bir çalışmada erkeklerde diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, astım/KOAH veya prostat hastalıklarından bir ya da birkaçı varsa olmayan kişilere kıyasla daha fazla hipogonadizm tanısı aldığı gösterilmiştir (61).

2.4.3.2. Erişkin Başlangıçlı Hipogonadizm ve HIV

Testosteron yetmezliği, HIV ile enfekte erkeklerde daha sık görülmektedir (62). HIV ile enfekte bireylerde hipotalamo-hipofizer aksın T yetmezliğine cevabının uygunsuz olduğu, T yetmezliğine rağmen normal ya da düşük LH seviyeleri olduğu gösterilmiştir. HIV tedavisinde kullanılan ilaçlar ve bu ilaçlarla beraber kullanılan opioidler, hipofizer disfonksiyon, hepatit C veya diğer fırsatçı koenfeksiyonlar, östradiol ve SHBG seviyelerindeki yükselmeler, düşük CD4 hücre sayısı ve metabolik sendrom bu durumun bazı sebepleri olarak sayılabilir (62,63).

2.4.3.3. Uyku Bozukluğu

Uyku bozukluğu ile hipogonadizm arasında kompleks ve bir çok değişken barından bir ilişki bulunur. Obstrüktif uyku apne sendromuna (OSAS) sahip erkeklerde sekonder hipogonadizmin yaştan bağımsız olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (64). Obezite her iki hastalığa da sıklıkla eşlik ettiği için aralarındaki korelasyonun obezite ile ilişkili olduğu düşünülebilir ancak OSAS'ın obeziteden bağımsız olarak hipogonadizmle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (65,66).

2.4.3.4. Stres

Stres, vücudun iç veya dış ortamından gelen tehdit veya çekişmelere verdiği dur ya da kaç yanıtıdır ve stresin hipogonadizmle ilişkili olduğu, hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın çalışmasında aksamaya sebep olduğu

düşünülmektedir. Kalp krizi, majör operasyonlar, kafa travmaları gibi şiddetli streslerde T seviyelerinde dramatik düşüş izlenmektedir (67). Psikolojik ve işle ilişkili streslerde de T seviyelerinde düşmeler görülür (68).

2.5. Tarama

Popülasyonda hipogonadizm rutin taraması fiyat-performans açısından uygun olmaması ve toplum sağlığına olan faydaları net olmaması nedeniyle önerilmemektedir (7). Semptomatik erkekler dışında Endokrin Topluluğu (The Endokrin Society) ve Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği gibi bazı topluluklar infertilite, osteoporoz, tip 2 DM, T metabolizmasını etkileyebilecek ilaç kullanımı (glukokortikoid, ketakonazol, opioid vb.), orta-ciddi kronik obstrüktif akciğer hastalığı, sellar bölgeyi ilgilendiren hastalıklar (adenom, radyoterapi öyküsü, kanama vb.), son dönem böbrek hastalığı olanlar ve HIV ile enfekte olup kilo kaybı olan hastalarda serum T seviyesinin ölçümünü önermektedirler (69,70).

2.6. Tedavi

Hipogonadizm tedavisinde planlama hastalığın orijinine ve fertilitte isteğine dayanmaktadır. Primer hipogonadizmde irreversible testis hasarı olduğu için fertilitte sağlanamaz dolayısıyla bu hastalarda tedavide testosteron yerine koyma tedavisi uygulanır. Öte yandan sekonder hipogonadizm hastalarında fertilitte isteği mevcutsa gonadotropin tedavisi kullanılabilir. Fertilitte isteği olmayan sekonder hipogonadizm hastalarında ise yine testosteron tedavisi kullanılmaktadır. Medikal tedavilerin yanı sıra tip 2 DM, metabolik sendrom, obezitenin eşlik ettiği hastalarda tedaviye yaşam tarzı değişiklikleri önerilerek başlanmalıdır (69).

2.6.1. Testosteron Replasman Tedavisi (TRT)

Testosteron replasman tedavisi birçok faydasının yanında ciddi yan etki geliştirme açısından da düşük risklidir. Seksüel fonksiyonu, cinsel isteği, spontan ereksiyonun sıklığı ve süresini, ejakülatin miktarını artırması yanında hastanın modunu da pozitif yönde artırmaktadır (33). Testosteron replasman

tedavisinde amaç sekonder seks karakterlerinin oluşumu ve sürdürülmesini sağlamak, seksüel fonksiyonu düzeltmek, sekonder osteoporozu önlemek, kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak ve hayat kalitesini artırmaktır (7).

Testosteron replasman tedavisi hormon pozitif prostat ve meme kanseri olan hastalarda kullanılmamalıdır. Prostatta nodülü, muayenede prostat büyümesi veya yüksek PSA (prostat spesifik antijen) değerleri olan hastalara üroloji kontrolü önerilmelidir çünkü henüz tanı almamış prostat kanseri mevcut olabilir. Testosteron replasman tedavisinin kontrendike olduğu durumlar Tablo-6'da gösterilmiştir (33).

Tablo-6: Testosteron replasman tedavisi kontrendikasyonları (33)

| |
|---|
| Prostat kanseri |
| Meme kanseri |
| Hematokrit > %50 |
| Ciddi alt üriner sistem enfeksiyonu (uluslararası prostat semptom skor>19) |
| Prostat nodülü (kansere ekarte edilene kadar) |
| PSA > 4 ng/ml |
| KontROLSÜZ KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ |
| Kalp krizi, akut koroner sendrom, unstabil anjina ve koroner revaskülarizasyon sonrası ilk 6 ay |
| Ciddi uyku apne sendromu |

PSA: Prostat Spesifik Antijen

Testosteron replasman tedavisinin oral, transdermal, intramüsküler, transbukkall ve pellet implantasyonu olarak kullanılabilen farklı formları mevcuttur. Bu formların kullanım, fayda ve farmokinetik açıdan farklılıkları mevcuttur (Tablo-7) (7).

Tablo-7: Testosteron replasman tedavisinde farklılıklar (7)

| Testosteron tedavileri | Uygulama yolu ve dozu | Avantajları | Dezavantajları | |
|--|---|--|--|--|
| Testosteron esterleri -Testosteron propionat -Testosteron enantat -Testosteron sipiyonat -Testosteron undekoat | IM, 25-50 mg/2-3 hafta IM, 75-100 mg/hafta IM, 75-100 mg/hafta IM, 1000 mg bolus sonrası 6'ncı hafta tekrar 1000 mg sonrasında 1000 mg/10-14 hafta | Ucuz, hipogonadal semptomları düzeltmede etkin | Testosteron seviyesinde dalgalanma ve buna bağlı libido ve modda sık değişim (Testosteron undekoat haricinde), enjeksiyon yerinde ağrı | |
| Testosteron undekoat | Oral, 40-80 mg / gün | Güvenli | Değişken serum testosteron seviyesi, değişken klinik yanıt | |
| Testosteron yaması | Transdermal, mg/gün | 4-8 | Güvenli, sirkadyan ritmi taklit eder | Terleme nedeniyle yapışmada güçlük, %66'ya varan oranlarda cilt irritasyonu |
| Testosteron jel | Transdermal, mg/gün (%1 ürünlerde) | 5-10 | Güvenli, sirkadyan ritmi taklit eder, cilt irritasyonu yamalara göre daha az | Partnere geçiş olabilir, cilt irritasyonu (%10'dan daha az erkekte)suprafizyolojik DHT/T oranı |
| Bukkal testosteron | Bukkal, 30 mg kontrollü salınımlı tablet / 12 saat | | | Tat almada değişiklik, dış eti irritasyonu (%10-15), günde 2 kez kullanım |
| İmplant edilebilir testosteron | Subkutan, mg/4-6 ay | 600-1200 | | Cerrahi insizyon gerekliliği, enfeksiyon riski, spontan çıkma, fibrozis |

IM: Intramüsküler, DTH: Dihidrotestosteron, T: Testosteron

2.6.1.1. Enjekte Edilebilir Testosteron Preparatları

Oldukça etkili bir T yükselmesi sağlarlar. İlacın uygulamasından 48-72 saat sonra kanda T seviyesi pik yaparak suprafizyolojik düzeylere ulaşır ardından ise kademeli olarak 2 haftadan uzun sürede azalarak hipogonadal seviyelere iner. Bunun dezavantajı hastanın kullanım aralıklarında yüksek ve düşük testosteron düzeylerine sahip olması nedeniyle seksüel arzusunun, modunun ve günlük enerjisinin sürekli değişkenlik gösterebilmesidir. Ucuz ve uygulaması kolay bir yöntemdir (71).

Dört farklı enjektabel testosteron formu bulunmaktadır; testosteron propiyonat, enantat, sipiyonat ve undekonat. Testosteron propiyonat kısa etkili androjendir. Testosteron enantat ve sipiyonatın farmakokinetik özellikleri benzerdir. Haftada 75 veya 100 mg ya da iki haftada bir 150 veya 200 mg dozunda kullanılırlar. İntramüsküler testosteron undekonat uzun etkili

formüldür. 8-10 haftada bir 750 mg dozunda uygulanır. Birçok ülkede en çok kullanılan testosteron formu intramüsküler testosteron undekonattır (72).

2.6.1.2. Oral Testosteron Preparatları

Testosteronun alkali formlarının (metilttestosteron, oksimetolon vb.) karaciğer üzerine de toksik etkileri nedeniyle kullanımları kaldırılmıştır. Oral kullanılan tek testosteron preparatı testosteron undekonattır. Uzun süredir güvenle tercih edilmektedir ancak kısa yarı ömrü nedeniyle günde 2-3 kere almak gerektiğinden kullanımı zordur. Ayrıca klinik yanıt herkeste beklenen seviyeye ulaşmayabilir (73).

2.6.1.3. Transbukkal Testosteron Preparatları

Dişler ile yanak mukozası arasına konularak kullanılan formdur. Günde iki kere kullanılması gereklidir. Kullanan erkeklerin %5 ile 10'unda diş eti irritasyonuna neden olması nedeniyle nadiren kullanılır (74).

2.6.1.4. İmplant Edilebilen Testosteron Preparatları

Subkutanöz olarak üç veya altı ayda bir yerleştirilirler. İnvaziv bir uygulama olup enfeksiyon riski mevcuttur. İntramüsküler testosteron undekonatin geliştirilmesi ile arka plana atılmışlardır (75).

2.6.1.5. Transdermal Testosteron Preparatları

Transdermal deri yamaları ve jeller Amerika Birleşik Devletlerinde en sık reçete edilen testosteron formudur. Doz titre edilebilir, kolayca çıkarılması avantajlarıdır. Dezavantajı ise partnere geçebilmesi ve deride irritasyon yapabilmesidir. Genellikle başlangıç dozu günlük 5-6 mg kadardır (76).

2.6.1.6. Testosteron Replasman Tedavisinin Hedef Organlar Üzerine Etkileri

Testosteron tedavisinin sadece seksüel organlar değil, birçok organ üzerinde etkileri bulunmaktadır. Bunların kemik, kas, bilişsel işlev ve insülin direnci üzerine etkileri sayılabilir (7).

2.6.1.6.1. Seksüel Fonksiyon

TRT libidoyu artırır, erektil disfonksiyonda düzelme sağlar. Yapılan bir metaanalizde testosteron seviyesi düşük erkeklerde kullanılan TRT'nin seksüel motivasyonu, başarılı koitus sayısını artırdığı gösterilmiştir ancak normal testosteron seviyesine sahip erkeklerde bu etkiler görülmemiştir (77).

2.6.1.6.2. Kemik ve Kas

Hipogonadal erkeklerde testosteron tedavisinin kullanılanlarda kullanılmayanlara göre kemik dansitesinde artış olmaktadır (78). Kortikal kemik yapımının yanı sıra trabeküler mikroyapımda da artış olduğu gösterilmiştir. Ancak testosteron tedavisinin kırık riski üzerinde yapılmış bir çalışması bulunmamaktadır (7). Ayrıca TRT'nin vücut yağ oranını azalttığı, kas gücü ve kütlesini ise artırdığı gösterilmiştir (79).

2.6.1.6.3. Bilişsel İşlev, Hayat Kalitesi ve Mod

Hayat kalitesi ve bilişsel işlev üzerine testosteron replasman tedavisinin etkilerini gösteren çalışmaların bazılarında fayda olduğu gösterilmişken bazı çalışmalarda farklılık olmadığı gösterilmiştir (80,81). Bir meta analizde testosteron replasman tedavisinin plaseboya göre depresyon skorunda iyileştirme oluşturduğu raporlanmıştır (82). Altmış yaşın üstündeki erişkin başlangıçlı hipogonadizm hastalarında sözel ve uzamsal bellekte iyileşme olduğu gösterilmiştir (81).

2.6.1.6.4. İnsülin Direnci ve Diyabet

Düşük testosteron seviyelerinin insülin direnci ve diyabetle ilişkili olduğu gösterilmiştir (83). Androjen baskılayıcı tedavi altındaki prostat kanseri olan erkeklerde, bu tedaviyi almayanlara göre insülin direnci prevalansı daha yüksektir (84). Testosteron jel tedavisi ile yapılan bir çalışmada tip 2 DM, metabolik sendrom veya her ikisinin eşlik ettiği hastalarda jel kullananlarda hafif bir iyileşme olduğu ancak HbA1c'de düzelme olmadığı gösterilmiştir (85). Enjektörle testosteron undekonat ile yapılmış 30 hafta süreli randomize kontrollü başka bir çalışmada ise tip 2 DM'nin eşlik ettiği hipogonadizm hastalarından testosteron undekonat kullanılanlarda plasebo grubuna göre 6

ve 18'inci haftalarda belirgin HbA1c düşüşü gözlenmiştir, ancak 30'uncu haftada istatistiksel anlamlı HbA1c düşüşü olmadığı görülmüştür (86).

Testosteron tedavisinin tip 2 DM ve metabolik sendrom üzerine etkilerini araştıran birçok tek merkezli randomize kontrollü çalışma mevcuttur. Aversa ve ark. (87) yaptığı bir çalışmada enjekteble testosteron undekonat kullanan 50 hipogonadizm hastası 24 ay boyunca izlenmiştir. Bu çalışmada da TRT'nin tip 2 DM ve metabolik sendromu üzerindeki olumlu etkileri görülmüştür. Gianatti ve ark. (88) yaptığı bir başka çalışmada ise tip 2 DM ve hipogonadizmi olan 88 hasta enjekteble testosteron undekonat tedavisi altında 40 hafta takip edilmiştir. Bu çalışmada TRT'nin yağsız vücut kitlesini artırdığı ve abdominal subkutanöz yağ dokusunu ise azalttığı gösterilmiştir. Ancak glisemik kontrol üzerinde etkisinin olmadığı görülmüştür (88).

2.6.1.7. Testosteron Replasman Tedavisinin Takibi ve Yan Etkileri

Testosteron replasman tedavisiyle genç, komorbiditeleri olmayan hipogonadal erkeklerde nadiren ciddi yan etki görülür. Testosteron tedavisinin potansiyel yan etkileri olarak eritrositoz, akne, yağlı cilt ve meme hassasiyeti sayılabilir. Ayrıca metastatik prostat kanseri ile meme kanserinde progresyona ve spermatogenezi bozarak infertiliteye neden olabilir. Kalp yetmezliğinde, obsturiktif uyku apnesinde hastalığı ağırlaştırabilir ve jinekomasti nedenlerinden biridir (89,90).

Testosteron tedavisinde takip önce 3-6 aylık aralıklarla daha sonra ise yılda bir olarak yapılabilir. Takiplerde serumdan testosteron düzeyi, hemoglobin, hemotokrit ve PSA ölçümü yapılmalıdır. Hastalarda parmakla prostat muayenesi yapılmalı, hastalar üriner sistem enfeksiyonu, uyku apne sendromu semptomları açısından sorgulanmalıdır. Ayrıca eğer tedavi başlamadan hastada kemik mineral yoğunluğunda düşüklük saptanmışsa veya düşük travmalı kırık, boy kısalması semptomları varsa 1-2 yılda bir defa kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılmalıdır. Yeni testosteron preparatlarıyla rutin karaciğer fonksiyon testleri takibine ise gerek yoktur (7,89).

Tablo-8: Testosteron replasman tedavisinde takip (7)

| | |
|---|--|
| <i>Genel Muayene</i> | Etki ve yan etki açısından başlangıçta 3-6 aylık daha sonrasında yıllık değerlendirme yapılmalı, potansiyel yan etkiler sorgulanmalı, tedavi dozu ayarlanmalıdır |
| <i>Testosteron Seviyesi</i> | Serumdaki total testosteron seviyesinin normal aralıkta olması için doz yükseltme veya azaltma yapılmalıdır |
| <i>Dijital Rektal Muayene</i> | 40 yaşında daha genç erkeklerde rutin muayene önerisi yoktur 40-49 yaş arası Afrikan Amerikan erkeklerde birinci derece yakınlarında prostat kanseri öyküsü var ve PSA düzeyleri > 0,6 mcg/L üzerinde ise veya hasta yaşı 50 üzerinde ise dijital muayene yapılmalı nodul veya kenar düzensizliği saptanırsa TRT'ye ara verilmelidir. |
| <i>PSA Düzeyi</i> | 40 yaşında büyük erkeklerde tedavi başlanmadan ölçülmeli ve kontrollerde yılda 1,4 mcg/L'den daha fazla yükselme olduğu durumda TRT kesilmelidir. |
| <i>Alt Üriner Sistem Enfeksiyonları</i> | Semptomlar sorgulanmalı ve ciddi semptomu olanlarda veya uluslararası prostat skoru > 19 olan hastalarda TRT'ye ara verilmelidir. |
| <i>Hematokrit</i> | Kontrollerde ölçülen hematokrit seviyesi %54'ün üzerine çıkarsa tedaviye ara verilmelidir. Takiplerde tekrar normal aralığı inerse TRT tedavisi daha düşük dozla yeniden başlanabilir. |
| <i>Uyku Apnesi</i> | Her kontrolde semptomlar sorgulanmalıdır (horlama, narkolepsi vb.) |
| <i>Kemik Yoğunluğu</i> | Tedavi başlangıcında kemik mineral yoğunluğunda düşüklük varsa 1-2 yılda bir yeni ölçümler yapılarak takip edilmelidir. |

PSA: Prostat Spesifik Antijen, TRT: Testosteron Replasman Tedavisi

2.6.2. Koryogonadotropin Alfa

Koryogonadotropin alfa, leyding hücrelerinden testosteron üretiminde rol oynar, böylece hipergonadotropik hipogonadizmi olan erkeklerde fertilitate tedavisinde kullanılabilir (91). Tsujimura ve ark. (92) yaptıkları bir çalışmada erişkin başlangıçlı hipogonadizm tanılı 21 erkekte koryogonadotropin alfa uygulanmasını takiben testosteron düzeylerinde 3-4 kat kadar artış olduğunu göstermişlerdir. Testosteron tedavisine eklenen koryogonadotropin alfa

tedavisinin spermatogenezde bozulmayı engellediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (93).

2.6.3. Aromataz İnhibitörleri

Anastrazol, letrozol ve testolakton aromataz enzimini inhibe edip periferde testosteronun östradiole dönüşümünü azaltarak serum total testosteron düzeyini artırır (94). Yapılan bir çalışmada aromataz inhibitörleri kullanılan hipogonadizm tanılı erkek hastalarda 12 aylık takip sonrası total testosteron düzeylerinde 202-229 ng/dL'lik artış olduğu gösterilmiştir. Testosteron seviyesini yükseltmekle beraber cinsel fonksiyonları düzelttiğine dair yeterli kanıt henüz bulunmamaktadır (95).

2.6.4. Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri

Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri östrojenin negatif feedback mekanizmasını engelleyerek GnRH salınımını artırır. Yapılan çalışmalarda total testosteron düzeyini artırdığı gösterilmekle beraber seksüel fonksiyonlarda etkisi net değildir (96,97).

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Çalışmanın Şekli

Çalışmamız Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde "Hipopitüarizm", "Testiküler disfonksiyon", "Testiküler hipofonksiyon" ve "Testiküler fonksiyon bozukluğu" tanısı ile takip edilmekte olan hastaların retrospektif verilerinin ve kesitsel verilerinin değerlendirildiği bir çalışma olarak planlanmıştır. Bu çalışma Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallara uygun olarak yapılmıştır. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 10 Kasım 2022 tarih ve 2022-17/41 no'lu kararı ile etik kurul onay alındıktan sonra araştırmaya başlanmıştır. Hipogonadizm tanısı konulan ve çalışmamızın dâhil edilme kriterlerine uyan 77 hastanın dosyaları ayrıntılı olarak incelenmiştir.

2. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

Hastaların seçimi için Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Hipopitüarizm, Testiküler disfonksiyon, Testiküler hipofonksiyon ve Testiküler fonksiyon bozukluğu tanısı konulan 118 hastanın dosyası incelendi.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri: Elektronik kayıtların yeterli veriyi içermesi, 18 yaşından büyük olmak, düzenli olarak takiplerine gelmiş olmak idi. Düzenli takibe gelmeyenler ve elektronik kayıtlarında yeterli verisi olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

118 hasta içerisinde 41 hastanın hastane bilgi yönetim sistemindeki verilerine ulaşılamaması veya düzenli takiplerine gelmemiş olmaları nedeniyle çalışmamızdan çıkarılmıştır. Çalışmamızın istatistiksel analizleri 77 hasta üzerinden yapılmıştır.

Hastaların bilgileri hastane otomasyon sisteminde bulunan elektronik ortam dosyalarından geriye dönük incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara, alkol, VKI, başvuru semptomları, başvuru anındaki bulguları, komorbiditeleri, kullandıkları ilaçlar, biyokimyasal ve hormonal değerleri, kranial ve skrotal görüntüleme sonuçları dosyalarından kayıt edilerek yapıldı.

3. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Değişkenler, normal dağılıma uygunluk göstermemesi durumunda medyan, minimum ve maksimum değerleri ile raporlanmıştır. Sürekli değişkenlerin gruplar arasında gerçekleştirilen iki grup arasında yapılan karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi, grup sayısının ikiden daha fazla olduğu karşılaştırmalarda ise Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır. Kruskal Wallis testi sonrasında genel anlamlılık elde edilemesi durumunda alt grup analizler Dunn -Bonferroni testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında gerçekleştirilen karşılaştırmalarında ise Fisher' in kesin ki-kare ve Fisher-Freeman-Halton testleri kullanılmıştır. Çalışmanın analizleri SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve programında yapılmış olup, istatistiksel karşılaştırmalarda tip I hata oranı %5 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen hastaların medyan yaşı 42 yıldır. Sigara kullanım durumuna göre incelendiğinde ise sigara kullanım verisi elde edilen hastalar üzerinden yapılan değerlendirmede sigara içmemiş hasta oranı %43,20 (n=19/42), sigarayı bırakanların oranı %13,60 (n=6/42) ve aktif sigara içen oranı ise %43,20 (n=19/42) olarak saptandı. Alkol kullanım durumuna göre incelendiğinde ise yine alkol kullanım durumuna erişilebilen hastalar içerisinde yapılan değerlendirme sonucunda hastaların %78,60'ının (n=33/42) alkol kullanmadığı, %14,30'unun (n=6/42) sosyal içici olduğu, 1 tanesinin (%2,40) aktif içici olduğu ve 2 tanesinin (%4,80) ise eskiden alkol kullandığı saptanmıştır.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların %68,80'inin (n=53) hipofizer hastalık geçirdiği, %6,50'sinin (n=5) testis kanseri geçirdiği, 1 hastanın (%1,30) orşit geçirdiği, 3 hastanın (%3,90) bu hastalıklar dışında bir hastalık tanısı aldığı ve hastaların %19,50 sinde (n=15) ise özgeçmişinde özellik bulunmadığı saptanmıştır.

Hastalar komorbiditelerine göre incelendiğinde %15,60'ında (n=12) diabetes mellitus, %10,40'ında (n=8) obezite, %3,90'ında (n=3) KAH, %11,70'inde (n=9) hipertansiyon, %5,20'sinde (n=4) kanser, %7,80'inde (n=6) depresyon, %5,20 sinde (n=4) psikiyatrik hastalık ve 2 tanesinde (%2,60) OSAS mevcuttu.

Çalışmaya dâhil edilen hastalar etiyoloji dağılımına göre incelendiğinde ise %49,40'ında (n=38) hipofiz operasyonu sonrası hipogonadizm, %7,80'inde (n=6) hipofiz harici intrakranial kitle nedeniyle operasyon sonrası hipogonadizm, %10,40'ında (n=8) prolaktinoma, %5,20'sinde (n=4) orşiektomi, 1 tanesinde (%1,30) orşit, %5,20'sinde (n=4) empty sella mevcut olup, %5,20'sinin (n=4) obezite ile ilişkili, %13'ünün (n=10)

idiopatik olduğu ve 1 tanesinin (%1,30) lenfositik hipofizit ve 1 tanesinin ise gonadal RT öyküsü olduğu saptandı.

Seksüel semptomlar açısından incelendiğinde ise hastaların %48,10'unda (n=37) erektil disfonksiyon, %42,90'ında (n=33) libido kaybı, %6,50'sinde (n=5) erken ejakulasyon mevcut olup, 2 hastada (%2,60) geç ejakulasyon ve 2 hastada (%2,60) ise infertilite mevcuttu.

Hastalar psikolojik semptomlar açısından değerlendirildiğinde ise %85,70'inde (n=66) psikolojik semptom varlığı saptanmazken, %11,70'inde (n=9) depresif duygu durum ve %2,60'ında (n=2) ise major depresyon varlığı saptandı.

Metabolik semptomlarında dağılımına göre incelendiğinde ise 17 hastada (%22,10) halsizlik & yorgunluk, 1 hastada (%1,30) sıcak basması ve 3 hastada ise (%3,90) kadın tipi kilo alma mevcuttu. Hastaların tanımlayıcı bulguları Tablo-9'da gösterilmiştir.

Tablo-9: Tanımlayıcı bulgular

| | |
|--------------------------------|------------|
| Yaş (Yıl) (n=77) | 42(19:66) |
| Sigara Kullanımı (n=44) | |
| • Hiç içmemiş | 19(%43,20) |
| • Bırakmış | 6(%13,60) |
| • Aktif içici | 19(%43,20) |
| Alkol Kullanımı (n=42) | |
| • Hiç içmemiş | 33(%78,60) |
| • Sosyal içici | 6(%14,30) |
| • Aktif içici | 1(%2,40) |
| • Bırakmış | 2(%4,80) |
| Özgeçmiş (n=77) | |
| • Hipofizer hastalık | 53(%68,80) |
| • Testis kanseri | 5(%6,50) |
| • Orşit | 1(%1,30) |
| • Diğer | 3(%3,90) |
| • Özellik yok | 15(%19,50) |
| Komorbidite (n=77) | |
| • Diabetes Mellitus | 12(%15,60) |
| • Obezite | 8(%10,40) |
| • Koroner arter hastalığı | 3(%3,90) |

Veriler medyan (minimum: maksimum) ve n% olarak verilmiştir

Tablo-9 (devamı): Tanımlayıcı bulgular

| | |
|--|------------|
| • Hipertansiyon | 9(%11,70) |
| • Kanser | 4(%5,20) |
| • Depresyon | 6(%7,80) |
| • Psikiyatrik Hastalık | 4(%5,20) |
| • OSAS | 2(%2,60) |
| Etiyoloji (n=77) | |
| • Hipofiz Operasyonu Sonrası Hipogonadizm | 38(%49,40) |
| • Hipofiz Harici İntrakranial Kitle Operasyonu Sonrası | 6(%7,80) |
| • Prolaktinoma | 8(%10,40) |
| • Orşiektomi | 4(%5,20) |
| • Orşit | 1(%1,30) |
| • Empty Sella | 4(%5,20) |
| • Obezite ilişkili | 4(%5,20) |
| • İdiopatik | 10(%13) |
| • Lenfositik Hipofizit | 1(%1,30) |
| • Gonadal RT | 1(%1,30) |
| Seksüel Semptomlar (n=77) | |
| • Erektile disfonksiyon | 37(%48,10) |
| • Libido kaybı | 33(%42,90) |
| • Erken ejakulasyon | 5(%6,50) |
| • Geç ejakulasyon | 2(%2,60) |
| • İnfertilite | 2(%2,60) |
| Psikolojik Semptomlar (n=77) | |
| • Depresif duygu durumu | 9(%11,70) |
| • Major depresyon | 2(%2,60) |
| • Yok | 66(%85,70) |
| Metabolik Semptomlar (n=77) | |
| • Halsizlik yorgunluk | 17(%22,10) |
| • Kılanmada azalma | 8(%10,40) |
| • Sıcak basması | 1(%1,30) |
| • Kadın tipi kilo alma | 3(%3,90) |

Veriler medyan (minimum: maksimum) ve n% olarak verilmiştir

Hastaların alınan tedavi, kranial görüntüleme ve skrotal ultrason bulgularına göre dağılımı tablo-10'de verilmiştir.

Tablo-10 incelendiğinde hastaların tanı almasından tedavi başlangıcına kadar geçen sürenin medyan değerinin 35 gün olduğu görülmektedir.

Hastalar aldıkları tedavilere göre incelendiğinde ise %93,50'sine (n=72) testosteron propiyonat + testosteron fenilpropiyonat (IM), %10,40'ına

(n=8) transdermal testosteron, 3 hastaya (%3,90) koriogonadotropin alfa ve 2 hastaya (%2,60) testosteron undekoat tedavisi uygulandığı görölmektedir.

Hastalar kranial görüntöleme bulgularına göre değerlendirildiklerinde ise %13'ünün (n=10) sonucunun normal olduğu belirlenmiş olup %14,30'una (n=11) ise görüntöleme yapılmadığı saptandı. Ek olarak kranial görüntöleme sonucunda %59,70 inde (n=46) hipofiz makroadenom, 2 tanesinde (%2,60) hipofiz mikroadenom, %5,20 sinde (n=4) hipofiz dışı intrakranial kitle yine %5,20 sinde (n=4) ise empty sella saptandı.

Skrotal ultrason sonuçlarına göre değerlendirildiğinde ise hastaların %11,70'inin (n=9) sonuçlarının normal olduğu saptanmış olup hastaların %79,20'sine (n=61) ise görüntöleme yapılmadığı saptandı. Görüntöleme yapılan hastalar primer hipogonadizmle takipli hastalardı. Skrotal ultrason bulgularına göre bakıldığında 3 (%3,90) hastada hipoplazik testis, 2 (%2,60) hastada atrofik testis bulgusuna saptanmış olup, 2 hastanın ise opere olduğu belirlendi.

Tablo-10: Hastaların alınan tedavi, kranial görüntöleme ve skrotal ultrason bulgularına göre dağılımı

| Tanı ile Tedavi Süresi Arasındaki Süre (n=77) | 35(0:1531) |
|--|------------|
| Alınan Tedavi (n=77) | |
| • Testosteron Propiyonat +Testosteron Fenilpropiyonat (IM) | 72(%93,50) |
| • Transdermal Testosteron | 8(%10,40) |
| • Koriogonadotropin alfa | 3(%3,90) |
| • Testosteron Undekoat | 2(%2,60) |
| Kranial Görüntöleme (n=77) | |
| • Normal | 10(%13) |
| • Hipofiz Makroadenom | 46(%59,70) |
| • Hipofiz Mikroadenom | 2(%2,60) |
| • Hipofiz Dışı İntrakranial kitle | 4(%5,20) |
| • Empty Sella | 4(%5,20) |
| • Görüntöleme Yapılmamış | 11(%14,30) |
| Skrotal Ultrason (n=77) | |
| • Normal | 9(%11,70) |
| • Hipoplazik Testis | 3(%3,90) |
| • Atrofik Testis | 2(%2,60) |
| • Opere | 2(%2,60) |
| • Görüntöleme yapılmamış | 61(%79,20) |

Veriler n% olarak verilmiştir

Etiyolojiye göre tanı ve tedavi arasında geçen sürenin karşılaştırmasına yönelik analiz bulguları tablo-11'de verilmiştir.

Tablo-11: Etiyolojiye göre tanı ve tedavi arasında geçen sürenin karşılaştırılması

| Etiyoloji | Tanı ile Tedavi Arasında Geçen Süre (Gün) |
|---|---|
| • Hipofiz Operasyonu Sonrası Hipogonadizm | 68(0:1531) |
| • Hipofiz Harici İntrakranial Kitle Operasyonu Sonrası Hipogonadizm | 131(0:1214) |
| • Prolaktinoma | 468(26:1025) |
| • Obezite İlişkili & İdiopatik | 9,50(0:208) |
| p-değeri | 0,004^a |

Veriler medyan (minimum: maksimum) olarak verilmiştir. a: Kruskal Wallis Testi

Veri sayısının istatistiksel analiz için yeterli olmaması nedeni ile orşiektomi, orşit, empty sella, lenfositik hipofizit ve gonadal RT grupları analiz dışı bırakılmış olup, obezite ilişkili ve idiyopatik hasta grupları ise birleştirilmiştir.

Etyoloji grupları arasında tanı ile tedavi arasında geçen sürenin farklılık gösterdiği görülmektedir ($p=0,004$). Hipofiz operasyonu sonrası hipogonadizm gözlenen hasta grubunda tanı ile tedavi başlangıcı arasındaki medyan süre 68 gün, hipofiz harici intrakranial kitle operasyonu sonrası hipogonadizm saptanan hasta grubunda 131 gün, prolaktinoma gözlenen hastalarda 468 gün ve obezite ilişkili ve idiyopatik hastalarda ise 9,50 gündür. Alt grup analizlerinde hipofiz operasyonu sonrası hipogonadizm gözlenen hasta grubunda ve prolaktinoma gözlenen hasta grubunda tanı ile tedavi arasında geçen sürenin obezite ilişkili & idiyopatik hasta grubundan daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,045$ ve $p=0,003$). Alt grup analizleri kapsamında etioloji grupları arasında yapılan diğer karşılaştırmalarda ise tanı ile tedavi arasında geçen sürenin farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$).

Hipergonadotropik hastaların skrotal ultrason ve hipogonadotropik hastaların kranial görüntüleme bulgularına göre tablo-12 verilmiştir.

Tablo-12: Hipergonadotropik hastaların skrotal ultrason ve hipogonadotropik hastaların kranial görüntüleme bulgularına göre dağılımı

| Hipergonadotropik Hastalar | (n=9) |
|-----------------------------------|---------------|
| • Skrotal US | |
| • Hipoplazik Testis | 1(%11,10) |
| • Atrofik Testis | 2(%22,20) |
| • Opere | 2(%22,20) |
| • Görüntüleme yapılmamış | 4(%44,40) |
| Hipogonadotropik Hastalar | (n=68) |
| • Kranial Görüntüleme | |
| • Normal | 10(%14,70) |
| • Hipofiz Makroadenom | 46(%67,60) |
| • Hipofiz Mikroadenom | 1(%1,50) |
| • Hipofiz Dışı İntrakranial kitle | 4(%5,90) |
| • Empty Sella | 4(%5,90) |
| • Görüntüleme Yapılmamış | 3(%4,40) |

Veriler n% olarak verilmiştir

Hipergonadotropik hastalar skrotal ultrason sonuçlarına göre değerlendirildiğinde 4 hastaya görüntüleme yapılmadığı saptandı. Skrotal ultrason bulgularına göre bakıldığında 1 hastada hipoplazik testis, 2 hastada atrofik testis bulgusuna saptanmış olup, 2 hastanın ise opere olduğu belirlendi.

Hipogonadotropik hastaların kranial görüntüleme bulguları değerlendirildiğinde ise %14,70 inin (n=10) sonucunun normal olduğu belirlenmiş olup 3 (%4,40) hastaya ise görüntüleme yapılmadığı saptandı. Ek olarak kranial görüntüleme sonucunda %67,60'ında (n=46) hipofiz makroadenom, 1 tanesinde hipofiz mikroadenom, 4 hastada hipofiz dışı intrakranial kitle ve yine 4 ise empty sella saptandı.

Etiyolojiye göre seksüel, psikolojik ve metabolik semptomların dağılımlarının karşılaştırılması Tablo-13'de verilmiştir.

Tablo-13 incelendiğinde erektil disfonksiyon görülme oranına göre etiyoloji grupları arasında fark olmadığı görülmektedir (p=0,672). Buna karşın libido kaybı gözlenme oranına göre ise gruplar arasında farklılık bulunmaktaydı (p=0,035). Hipofiz sonrası hipogonadizm görülen hastaların %34,20'sinde, prolaktinoma gözlenen hastaların %50'sinde ve obezite ilişkili & idiopatik hasta grubunun %64,30'unda libido kaybı gözlenirken, hipofiz harici

intrakranial kitle operasyonu sonrası hipogonadizm saptanan hasta grubunda ise libido kaybı gözlenen hasta bulunmamaktaydı. Alt grup analizlerde obezite ilişkili & idiopatik hasta grubunda libido gözlenme oranının hipofiz harici intrakranial kitle operasyonu sonrası hipogonadizm saptanan hasta grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). Alt grup analizler kapsamında yapılan diğer karşılaştırmalarda ise gruplar arasında libido kaybı gözlenme oranının farklılık göstermediği belirlendi ($p>0,05$). Erken ejakulasyon gözlenme oranına göre de etiyoloji grupları arasında farklılık olduğu saptandı ($p=0,005$). Obezite ilişkili ve idiopatik hastaların bulunduğu grupta erken ejakulasyon görüme oranı %28,60 ($n=4$) iken diğer gruplarda erken ejakulasyon görülen hasta bulunmamaktaydı. Farklılığı ortaya çıkaran grup ya da grupları bulmak için yürütülen alt grup analizlerde obezite ilişkili ve idiopatik hastaların bulunduğu grupta erken ejakulasyon gözlenme oranının hipofiz operasyonu sonrası hipogonadizm gözlenen gruba göre daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). Alt grup analizler kapsamında yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda gruplar arasında yapılan diğer karşılaştırmalarda ise farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Geç ejakulasyon ve infertilite gözlenen hasta oranlarına göre de etiyoloji grupları arasında farklılık bulunmamaktaydı (sırasıyla $p=0,672$ ve $p=0,212$). Psikolojik semptomların dağılımına göre etiyoloji grupları arasında farklılık bulunmamaktaydı ($p=0,056$). Metabolik bulguların dağılımına göre incelendiğinde ise halsizlik & yorgunluk gözlenme oranına göre gruplar arasında farklılık bulunmadığı saptandı ($p=0,552$). Kılınmada azalma görülen hasta oranı ve kadın tipi kilo alma gözlenen hasta oranına göre de gruplar arasında farklılık bulunmamaktaydı ($p=0,758$ ve $p=0,053$).

Etiyoloji gruplarına göre bulguların dağılımının karşılaştırılması ise Tablo-14'de verilmiş olup etiyoloji grupları arasında bulguların dağılımına göre farklılık bulunmadığı görülmektedir ($p=0,084$).

Tablo-13: Etiyolojiye göre semptomların karşılaştırılması

| Semptomlar | Hipofiz Operasyonu Sonrası Hipogonadizm (n=38) | Hipofiz Harici İntrakranial Kitle Operasyonu Sonrası Hipogonadizm (n=6) | Prolaktinoma (n=8) | Obezite ilişkili & İdiopatik (n=14) | p-değeri ^b |
|------------------------|--|---|--------------------|-------------------------------------|-----------------------|
| Seksüel | | | | | |
| ·Eretil disfonksiyon | 20(%52,60) | 3(%50) | 3(%37,50) | 5(%35,70) | 0,672 |
| ·Libido kaybı | 13(%34,20) | 0 | 4(%50) | 9(%64,30) | 0,035 |
| ·Erken ejakulasyon | 0 | 0 | 0 | 4(%28,60) | 0,005 |
| ·Geç ejakulasyon | 1(%2,60) | 0 | 0 | 1(%7,10) | 0,672 |
| ·infertilite | 0 | 0 | 1(%12,50) | 0 | 0,212 |
| Psikolojik | | | | | |
| ·Depresif duygu durumu | 2(%5,30) | 1(%16,70) | 1(%12,50) | 3(%21,40) | 0,056 |
| ·Major depresyon | 0 | 0 | 0 | 2(%14,30) | |
| ·Yok | 36(%94,70) | 5(%83,30) | 7(%87,50) | 9(%64,30) | |
| Metabolik | | | | | |
| ·Halsizlik yorgunluk | 8(%21,10) | 2(%33,30) | 1(%12,50) | 5(%35,70) | 0,552 |
| ·Kıllanmada azalma | 4(%10,50) | 1(%16,70) | 0 | 1(%7,10) | 0,758 |
| ·Sıcak basması | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| ·Kadın tipi kilo alma | 1(%2,60) | 2(%33,30) | 0 | 0 | 0,053 |

Veriler n% olarak verilmiştir. b: Fisher-Freeman-Halton Testi. Veri sayısının istatistiksel analiz için yeterli olmaması nedeniyle ile orşiektomi, orşit, empty sella, lenfositik hipofizit ve gonadal RT grupları analiz dışı bırakılmış olup, obezite ilişkili ve idiyopatik hasta grupları ise birleştirilmiştir.

Tablo-14: Etiyoloji gruplarına göre bulguların dağılımının karşılaştırılması

| Bulgular | Hipofiz Operasyonu Sonrası Hipogonadizm (n=38) | Hipofiz Harici İntrakranial Kitle Operasyonu sonrası (n=6) | Prolaktinoma (n=8) | Obezite ilişkili & İdiopatik (n=14) | p-değeri ^b |
|--------------------|--|--|--------------------|-------------------------------------|-----------------------|
| Saptanan bulgu yok | 20(%52,60) | 3(%50) | 3(%37,5) | 5(%35,70) | 0,084 |
| Jinekomasti | 13(%34,20) | 0 | 4(%50) | 9(%64,30) | |
| Kıllanma Azlığı | 0 | 0 | 0 | 4(%28,60) | |
| Abdominal Obezite | 1(%2,60) | 0 | 0 | 1(%7,10) | |
| Diğer | 0 | 0 | 1(%12,5) | 0 | |

Veriler n% olarak verilmiştir.

b: Fisher-Freeman-Halton Testi

Veri sayısının istatistiksel analiz için yeterli olmaması nedeni ile orşiektomi, orşit, empty sella, lenfositik hipofizit ve gonadal RT grupları analiz dışı bırakılmış olup, obezite ilişkili ve idiyopatik hasta grupları ise birleştirilmiştir.

Hipergonadotropik hastalar ve hipogonadotropik hastalar arasında semptom ve bulgulara göre yapılan karşılaştırmalar Tablo-15'de verilmiştir.

Tablo-15: Hipergonadotropik hastalar ve hipogonadotropik hastalar arasında semptom ve bulguların karşılaştırılması

| Semptomlar | Hipergonadotropik Hastalar (n=9) | Hipogonadotropik Hastalar (n=68) | p-değeri |
|-------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------|
| Seksüel | | | |
| • Erektile disfonksiyon | 5(%55,60) | 32(%47,10) | 0,731 ^c |
| • Libido kaybı | 6(%66,70) | 27(%39,70) | 0,161 ^c |
| • Erken ejakulasyon | 1(%11,10) | 4(%5,90) | 0,472 ^c |
| • Geç ejakulasyon | 1(%11,10) | 1(%1,50) | 0,221 ^c |
| • İnfertilite | 1(%11,10) | 1(%1,50) | 0,221 ^c |
| Psikolojik | | | |
| • Depresif duygu durumu | 0 | 9(%13,20) | 0,680 ^b |
| • Major depresyon | 0 | 2(%2,90) | |
| • Yok | 9(%100) | 57(%83,80) | |
| Metabolik | | | |
| • Halsizlik yorgunluk | 1(%11,10) | 16(%23,50) | 0,674 ^c |
| • Kıllanmada azalma | 2(%22,20) | 6(%8,80) | 0,234 ^c |
| • Sıcak basması | 1(%11,10) | 0 | 0,117 ^c |
| • Kadın tipi kilo alma | 0 | 3(%4,40) | >0,999 ^b |

Tablo-15 (devamı): Hipergonadotropik hastalar ve hipogonadotropik hastalar arasında semptom ve bulguların karşılaştırılması

| Bulgular | | | |
|----------------------|-----------|-----------|------------------------------|
| • Saptanan bulgu yok | 2(%22,20) | 51(%75) | <0,001^c |
| • Jinekomasti | 2(%22,20) | 3(%4,40) | |
| • Kılanma Azlığı | 2(%22,20) | 4(%5,90) | |
| • Abdominal Obezite | 0 | 9(%13,20) | |
| • Diğer | 3(%33,30) | 1(%1,50) | |

Veriler n% olarak verilmiştir. b: Fisher-Freeman-Halton Testi c: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi
Veri sayısının istatistiksel analiz için yeterli olmaması nedeni ile orşiektomi, orşit, empty sella, lenfositik hipofizit ve gonadal RT grupları analiz dışı bırakılmış olup, obezite ilişkili ve idiyopatik hasta grupları ise birleştirilmiştir.

Hipogonadotropik ve hipergonadotropik hasta grupları arasında seksüel, psikolojik ve metabolik sendromların görülme oranlarına göre farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Bulguların dağılımı açısından incelendiğinde ise gruplar arasında farklılık bulunduğu saptandı ($p<0,001$). Jinekomasti görülen hasta oranının ise hipergonadotropik hasta grubunda daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). Bu bulgular dışındaki bulgu gözlenen hastaların ise gruplar arasında farklılık göstermediği belirlendi ($p>0,05$).

Etiyoloji grupları arasında laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırmasına ait analiz sonuçları Tablo-16'da verilmiştir.

Tablo-16 incelendiğinde hemoglobin ve hematokrit ölçümlerinin gruplar arasında farklılık gösterdiği görülmektedir ($p=0,011$, $p=0,042$). Hipofiz operasyonu sonrası hipogonadizm gözlenen hastaların oluşturduğu grupta medyan hemoglobin düzeyi 13,6 (g/dl), hematokrit düzeyi 41, hipofiz harici intrakranial kitle operasyonu sonrası hipogonadizm gözlenen hastaların oluşturduğu grupta medyan hemoglobin düzeyi 13,05 (g/dl), hematokrit düzeyi 39,8 prolaktinoma gözlenen hastaların oluşturduğu grupta medyan hemoglobin düzeyi 13,20 (g/dl), hematokrit düzeyi 39,7 ve obezite ilişkili & idiyopatik hastaların oluşturduğu grupta ise medyan hemoglobin düzeyi 14,40 (g/dl), hematokrit düzeyi 44,05 idi. Gruplar arasında genel anlamlılık elde edilmesinden sonra yürütülen alt grup analizlerde obezite ilişkili & idiyopatik hastaların oluşturduğu grupta hemoglobin düzeyinin hipofiz harici intrakranial kitle operasyonu sonrası hipogonadizm gözlenen hastaların oluşturduğu gruba

göre daha yüksek olduğu belirlenmiş olup ($p=0,024$), gruplar arasında yapılan diğer alt grup analizlerde ise hemoglobin düzeyinin farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$). Hematokrit düzeyinde ise gruplar arasında yapılan alt grup analizlerinde anlamlı farklılık belirlenmedi ($p>0,05$)

Total testosteron düzeyine göre de gruplar arasında farklılık gösterdiği görülmektedir ($p=0,003$). Hipofiz operasyonu sonrası hipogonadizm gözlenen hastaların oluşturduğu grupta medyan total testesteron düzeyi 20 (ng/dl), hipofiz harici intrakranial kitle operasyonu sonrası hipogonadizm gözlenen hastaların oluşturduğu grupta 22,50 (ng/dl), prolaktinoma gözlenen hastaların oluşturduğu grupta 105 (ng/dl), ve obezite ilişkili & idiopatik hastaların oluşturduğu grupta ise 128 (ng/dl), düzeyinde idi. Gruplar arasında genel anlamlılık elde edilmesinden sonra yürütülen alt grup analizlerde obezite ilişkili & idiopatik hastaların oluşturduğu grupta total testesteron düzeyinin hipofiz operasyonu sonrası hipogonadizm gözlenen hastaların oluşturduğu gruba göre daha yüksek olduğu belirlenmiş olup ($p=0,004$), gruplar arasında yapılan diğer alt grup analizlerde ise total testesteron düzeyinin farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$). Tablo-16'da yer verilen etiyoloji grupları arasında, diğer ölçümler açısından farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo-16: Etiyoloji gruplarına göre laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması

| | Hipofiz Operasyonu Sonrası Hipogonadizm | Hipofiz Harici İntrakranial Kitle Operasyonu Sonrası | Prolaktinoma | Obezite ilişkili & İdiopatik | p-değeri |
|---------------------|--|---|-----------------|---------------------------------|----------------------|
| • Total Kolesterol | 216(101:473) | 222(156:298) | 211(119:288) | 197,5(136:288) | 0,805 ^a |
| • HDL | 44(12:77) | 38(29:60) | 36(10:45) | 44(29:58) | 0,538 ^a |
| • LDL | 132(45:224) | 121(85:202) | 129,5(51:157) | 119,5(43:202) | 0,672 ^{a,γ} |
| • Trigliserid | 188(74:4300) | 203(95:348) | 135,5(98:283) | 209,5(71:551) | 0,960 ^{a,γ} |
| • AKŞ | 94(76:157) | 80(56:149) | 90(75:108) | 91,5(73:340) | 0,105 ^a |
| • HbA1c | 5,65(4:11) | 5,5(5:6) | 5,4(5:6) | 5,6(5:14) | 0,694 ^{d,*} |
| • D vitamini | 15,5(6:41) | 9,5(9:14) | 14,65(4:31) | 20,7(12:53) | 0,077 ^{a,†} |
| • PTH | 79(20:123) | 50,5(24:77) | 59(29:61) | 76(25:137) | 0,925 ^{d,*} |
| • Hgb | 13,6(10,4:17,6) | 13,05(11,4:13,4) | 13,2(9,5:14,5) | 14,4(11,4:16,2) | 0,011 ^a |
| • Htc | 41(31:49,1) | 39,8(32:42,4) | 39,7(29:44,5) | 44,05(33,9:48,3) | 0,042 ^a |
| • Üre | 28,5(14:62) | 20,5(11:40) | 22(9:28,2) | 28(16:44) | 0,036 ^a |
| • Kre | 0,84(0,65:1,3) | 0,78(0,54:1,1) | 0,79(0,59:0,91) | 0,79(0,7:1,15) | 0,157 ^a |
| • AST | 21,5(10:132) | 30,5(19:61) | 18(14:74) | 22(17:124) | 0,138 ^a |
| • ALT | 23(9:308) | 69(10:163) | 23(11:70) | 27,5(15:118) | 0,093 ^a |
| • Na | 140(127:149) | 137,5(131:143) | 140(132:144) | 140(134:142) | 0,402 ^a |
| • K | 4,18(3,29:5,1) | 4,085(3,77:4,33) | 4,16(3,6:4,5) | 4,27(3,97:5,2) | 0,213 ^a |
| • Ca | 9,25(8,2:11) | 9,2(8,5:10) | 9,3(9:9,8) | 9,3(8,3:10,4) | 0,974 ^a |
| • Albümin | 42(34:51) | 42(40:49) | 40,5(4:47) | 42,5(40:48) | 0,313 ^a |
| • Total Testesteron | 20(1:270) | 22,5(1:175) | 105(1:210) | 128(1:289) | 0,003 ^a |

Veriler medyan(minimum:maksimum) olarak verilmiştir. a: Kruskal Wallis Testi, d: Mann Whitney U Testi, γ: Prolaktinoma gözlenen grup veri sayısının istatistiksel analiz için yeterli olmaması nedeni ile analiz dışı bırakılmıştır. a: Kruskal Wallis Testi, d: Mann Whitney U Testi, γ: Prolaktinoma gözlenen grup veri sayısının istatistiksel analiz için yeterli olmaması nedeni ile analiz dışı bırakılmıştır. *; Hipofiz harici intrakranial kitle operasyonu sonrası hipogonadizm gözlenen ve prolaktinoma gözlenen gruplar veri sayısının istatistiksel analiz için yeterli olmaması nedeni ile analiz dışı bırakılmıştır. †: Hipofiz harici intrakranial kitle operasyonu sonrası hipogonadizm gözlenen hasta grubu veri sayısının istatistiksel analiz için yeterli olmaması nedeni ile analiz dışı bırakılmıştır. Veri sayısının istatistiksel analiz için yeterli olmaması nedeni ile orşitektomi, orşit, empty sella, lenfositik hipofizit ve gonadal RT grupları analiz dışı bırakılmış olup, obezite ilişkili ve idiyopatik hasta grupları ise birleştirilmiştir.

Hipergonadotropik hastalar ve hipogonadotropik hastalar arasında laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırmasına ait analiz sonuçları Tablo-17’de verilmiştir.

Tablo-17: Hipergonadotropik ve hipogonadotropik hastaların laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması

| | Hipergonadotropik Hastalar | Hipogonadotropik Hastalar | p-değeri ^d |
|-------------------|----------------------------|---------------------------|-----------------------|
| Total Kolesterol | 193,5(130:288) | 206(101:473) | 0,546 |
| HDL | 46(33:82) | 42(10:77) | 0,430 |
| LDL | 120(68:143) | 129(43:224) | 0,550 |
| Tg | 86,5(71:551) | 192(71:4300) | 0,172 |
| AKŞ | 83(77:189) | 92,5(56:340) | 0,142 |
| HbA1c | 5,55(5:9) | 5,6(4:14) | 0,925 |
| D vitamini | 32(17:53) | 15,85(4:41) | 0,018 |
| PTH | 31,15(19:144) | 75(20:137) | - |
| Hgb | 13,5(11,4:15,7) | 13,55(8,3:17,6) | 0,855 |
| Htc | 41(34,8:45,8) | 41,1(24,2:49,1) | 0,893 |
| Üre | 29(24:44) | 28(9:62) | 0,100 |
| Kre | 0,76(0,65:0,85) | 0,83(0,54:1,3) | 0,034 |
| AST | 20(15:64) | 22(10:132) | 0,584 |
| ALT | 24(20:100) | 25(9:308) | 0,628 |
| Na | 140(137:141) | 140(127:149) | 0,879 |
| K | 4,4(4,01:4,9) | 4,2(2,98:5,2) | 0,132 |
| Ca | 9,3(8,5:10,1) | 9,25(8,2:11) | 0,781 |
| Alb | 42(40:48) | 42(4:51) | 0,462 |
| Total Testesteron | 22(1:215) | 31(1:289) | 0,886 |

Veriler medyan(minimum:maksimum) olarak verilmiştir.

d: Mann Whitney U Testi

Tablo-17 incelendiğinde D vitamini düzeyinin gruplar arasında farklılık gösterdiği ve hipergonadotropik hastaların oluşturduğu grupta daha yüksek olduğu görülmektedir (p=0,018). Hipergonadotropik hastaların oluşturduğu grupta medyan D vitamini düzeyi 32 (mcg/L) iken, hipogonadotropik hastaların oluşturduğu grupta ise 15,85 (mcg/L) düzeyinde idi. Kreatinin düzeyinin de hipogonadotropik hastaların oluşturduğu grupta daha yüksek olduğu saptandı

($p=0,034$). Tablo-17'de yer verilen diğer karşılaştırmalar incelendiğinde ise gruplar arasında farklılık göstermediği saptanmıştır ($p>0,05$).

Etiyoloji grupları arasında komorbid hastalıkların dağılımına göre yapılan karşılaştırmalar tablo-18'de verilmiştir.

Gruplar arasında diabetes mellitus görülme oranları farklılık göstermektedir ($p=0,045$). Hipofiz operasyonu sonrası hipogonadizm gözlenen hastalarda diabetes mellitus gözlenme oranı %7,90 ($n=3$), hipofiz harici intrakranial kitle operasyonu sonrası hipogonadizm görülen hastalarda %16,70 ($n=1$) ve obezite ilişkili & idiopatik hastaların bulunduğu grupta ise %35,70 ($n=5$) iken prolaktinoma gözlenen hastaların oluşturduğu grupta ise diabetes mellitus gözlenen hasta bulunmamaktaydı. Genel anlamlılık sonrasında farkı meydana getiren etiyoloji grup ya da gruplarını belirlemeye yönelik olarak yapılan alt grup analizlerde ise grupların ikişerlik karşılaştırması sonucunda anlamlılık elde edilmemiştir ($p>0,05$).

Psikiyatrik hastalık gözlenme oranına göre de gruplar arasında farklılık olduğu görülmektedir ($p=0,005$). Obezite ilişkili & idiopatik hastaların bulunduğu grupta psikiyatrik hastalık görülme oranı %28,60 ($n=4$) iken diğer etiyoloji gruplarında psikiyatrik rahatsızlığı olan hasta bulunmamaktaydı. Alt grup analizlerde ise obezite ilişkili & idiopatik hasta grubunda hipofiz operasyonu sonrası hipogonadizm gözlenen gruptan daha yüksek olduğu saptandı. Alt grup analizlerde kapsamında gruplar arasında yapılan diğer karşılaştırmalarda ise farklılık olmadığı saptandı ($p>0,05$). Tablo-18 incelendiğinde etiyoloji grupları arasında tabloda yer verilen diğer komorbid hastalıkların dağılımına göre farklılık olmadığı görülmektedir ($p>0,05$).

Tablo-18: Etiyoloji gruplarına göre komorbiditelerin karşılaştırılması

| Komorbidite | Hipofiz Operasyonu Sonrası Hipogonadizm (n=38) | Hipofiz Harici İntrakranial Operasyonu Sonrası Hipogonadizm (n=6) | Prolaktinoma (n=8) | Obezite ilişkili & İdiopatik (n=14) | p-değeri ^b |
|----------------------|--|---|--------------------|-------------------------------------|-----------------------|
| Diabetes Mellitus | 3(%7,90) | 1(%16,70) | 0 | 5(%35,70) | 0,05 |
| Obezite | 3(%7,90) | 1(%16,70) | 2(%25) | 2(%14,30) | 0,36 |
| KAH | 3(%7,90) | 0 | 0 | 0 | 0,79 |
| Hipertansiyon | 5(%13,20) | 0 | 0 | 3(%21,40) | 0,53 |
| Kanser | 2(%5,30) | 0 | 0 | 0 | >0,999 |
| Depresyon | 1(%2,60) | 0 | 1(%12,50) | 3(%21,40) | 0,1 |
| Psikiyatrik Hastalık | 0 | 0 | 0 | 4(%28,60) | 0,01 |
| OSAS | 0 | 0 | 0 | 2(%14,30) | 0,12 |

Veriler n% olarak verilmiştir.

b: Fisher-Freeman-Halton Testi

Veri sayısının istatistiksel analiz için yeterli olmaması nedeniyle orşitektomi, orşit, empty sella, lenfositik hipofizit ve gonadal RT grupları analiz dışı bırakılmış olup, obezite ilişkili ve idiyopatik hasta grupları ise birleştirilmiştir.

OSAS: Obstruktif Uyku Apne Sendromu, KAH: Koroner Arter Hastalığı

Etiyolojiye göre FSH ve LH ölçümlerinin karşılaştırmasına yönelik analiz bulguları Tablo-19'da verilmiştir.

Tablo-19: Etiyolojiye göre FSH ve LH ölçümlerinin karşılaştırılması

| Etiyoloji | FSH | LH |
|---|--------------------------|--------------------------|
| • Hipofiz Operasyonu Sonrası Hipogonadizm | 1,80(0,08:35) | 0,71(0,09:27) |
| • Hipofiz Harici İntrakranial Operasyonu Sonrası Hipogonadizm | 0,44(0,05:2,97) | 0,09(0,09:2,57) |
| • Prolaktinoma | 1,09(0,35:3,37) | 0,91(0,26:2,10) |
| • Obezite İlişkili & İdiopatik | 2,99(0,05:75,79) | 2,18(0,34:21,80) |
| p-değeri | 0,021^a | 0,002^a |

Veriler medyan (minimum: maksimum) olarak verilmiştir.

a: Kruskal Wallis Testi

Veri sayısının istatistiksel analiz için yeterli olmaması nedeni ile orşiektomi, orşit, empty sella, lenfositik hipofizit ve gonadal RT grupları analiz dışı bırakılmış olup, obezite ilişkili ve idiyopatik hasta grupları ise birleştirilmiştir.

Etiyoloji grupları arasında FSH ölçümünün farklılık gösterdiği görülmektedir ($p=0,021$). Hipofiz operasyonu sonrası hipogonadizm gözlenen hasta grubunda medyan FSH düzeyi 1,80 (IU/L), hipofiz harici intrakranial kitle operasyonu sonrası hipogonadizm saptanan hasta grubunda 0,44 (IU/L), prolaktinoma gözlenen hastalarda 1,09 (IU/L) ve obezite ilişkili ve idiyopatik hastalarda ise 2,99 (IU/L) düzeyinde idi. Alt grup analizlerde obezite ilişkili & idiyopatik hasta grubunda medyan FSH düzeyinin, operasyonu sonrası hipofiz harici intrakranial kitle gözlenen hasta grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,017$). Alt grup analizler kapsamında etiyoloji grupları arasında yapılan diğer karşılaştırmalarda ise FSH düzeyinin farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$).

Etyoloji grupları arasında LH ölçümünün farklılık gösterdiği görülmektedir ($p=0,002$). Hipofiz operasyonu sonrası hipogonadizm gözlenen hasta grubunda medyan LH düzeyi 0,71 (IU/L), hipofiz harici intrakranial kitle operasyonu sonrası hipogonadizm saptanan hasta grubunda 0,09 (IU/L), prolaktinoma gözlenen hastalarda 0,91 (IU/L) ve obezite ilişkili ve idiyopatik hastalarda ise 2,18 (IU/L) düzeyinde idi. Alt grup analizlerde obezite ilişkili &

idiopatik hasta grubunda medyan LH düzeyinin, hipofiz operasyonu sonrası hipogonadizm gözlenen hasta grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,022$). Alt grup analizler kapsamında etiyoloji grupları arasında yapılan diğer karşılaştırmalarda ise LH düzeyinin farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde erişkin başlangıçlı hipogonadizm ile takip edilmekte olan hastaların yaş, cinsiyet, sigara, alkol, VKI, başvuru semptomları, başvuru anındaki bulguları, komorbiditeleri, kullandıkları ilaçlar, kranial ve skrotal görüntüleme sonuçları, T, FSH, LH, prolaktin, hemogloblin, hematokrit, açlık kan şekeri, HbA1c, üre, kreatinin, AST, ALT, lipit profili, sodyum, potasyum, kalsiyum, albümin, TSH, sT4, PSA, D vitamini, parathormon değerlerini 4 etiyoloji grubuna ve hastalığın orjinine göre ayırarak retrospektif analizi yapıldı.

Literatürde erişkin başlangıçlı hipogonadizm hastalarında ortalama tanı yaşının 3369 erkekle yapılan bir araştırmada 59,7 saptandığı başka bir çalışmada ise 58 saptandığı görülmüştür (70,98). Bizim çalışmamızda ise hastaların ortalama tanı yaşı 42'dir. İdiopatik erişkin başlangıçlı hipogonadizm hastalarında fonksiyonel hipogonadizm bulunduğu ve yaşla beraber testosteron seviyelerinin azalması nedeniyle daha ileri yaşlarda daha sık saptandığı bilinmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların yaş gruplarının daha genç olmasının sebebinin operasyon sonrası hipogonadizm gelişen hastaların sayısının daha fazla olması, idiyopatik hastaların ise daha az olmasından kaynaklandığını söyleyebiliriz.

Hastalarımızın 68'i (%88,3) sekonder hipogonadizm ile takipteyken 9'u (%11,7) primer hipogonadizm hastalarıydı. Literatürdeki çalışmalara bakacak olursak EMAS çalışmasında sekonder hipogonadizm hastalarının oranının %85,5 olduğunu görmekteyiz (45). Benzer şekilde Maseroli ve ark. (47) yaptığı çalışmada da sekonder hipogonadizmle takipli hastalarının oranın 87,1% (727/835) saptanmıştır. Corona ve ark. (48) yaptığı kohort çalışmasında da 827 hipogonadizm tanılı hastanın 724'ünde (%87,5) sekonder hipogonadizm saptanmıştır. EMAS çalışmasında sekonder hipogonadizm tanılı hastaların içinde belirli bir etiyolojik neden saptanamayan hastaların oranı %89 iken bizim çalışmamızda idiyopatik hastaların oranı yalnızca %13'dür (10/77). Bu açıdan literatürle belirgin fark bulunmaktadır. Farklılığın oluşmasında birden fazla

neden sayabiliriz. Bunlardan bazıları; hastaların seksüel semptomlarını ifade etmemesi, doktorların spesifik durumlar (hipofiz adenomu, intrakranial kitle operasyonu, gonadal RT, KT, orşit, testis kanseri gibi) dışında hastaların seksüel semptomları sormadığı gibi metabolik ve psikolojik semptomlarla hipogonadizmi ilişkilendirmemesidir. Buradaki oran farklılığından hastanemizde idiopatik erişkin başlangıçlı hipogonadizm tanısını yeterince koyamadığımızı düşünebiliriz. Literatürde de erişkin başlangıçlı hipogonadizme yeterince tanı konulmadığı ile ilgili çalışmalar mevcuttur (5,9,44). Ülkemizde bu konuyla ilgili yeni çalışmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca hastanemizin bölgedeki en üst düzey hastane olması nedeni beyin ve sinir cerrahisi operasyonlarının sıklıkla hastanemizde yapılıyor olması da etiyoloji içerisinde operasyon sonrası hipogonadizm oranının yükseltip idiopatik hastaların oranının daha az olmasına katkı sağlamış olabilir. Yine beyin ve sinir cerrahisi operasyonlarının daha sıklıkla yapılan merkez olmamızın belirli etiyolojik neden saptanan hastaların oranında da operasyon sonrası hipogonadizm gelişen grubun tüm hastalara oranının literatürden fazla olmasına neden olduğunu söyleyebiliriz. Bizim çalışmamızda belirli bir etiyolojik neden saptanan hastaların 38'i hipofiz operasyonu 6'sı hipofiz dışı intrakranial kitle operasyonu olmak üzere toplam 44'ü operasyon sonrası hipogonadizm (%65), 8'i prolaktinoma (%11,9), 4'ü empty sella (%5) olarak saptanmışken literatürde ise belirli bir etiyolojiye sahip sekonder hipogonadizm hastalarının %30,9'u operasyon sonrası, %15'i empty sella, %10'u prolaktinoma ile ilişkili bulunmuştur (44).

Ding ve ark. (58) ve Kupelian ve ark. (59) literatüre tip 2 diabetes mellitus ile erişkin başlangıçlı hipogonadizm arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar katmışlardır. Bizim çalışmamızda da hastalarımızın 12'sinde (%15,6) diabetes mellitus bulunmaktadır. Çalışmamızda kontrol grubuyla karşılaştırma yapılmadığı için erişkin başlangıçlı hipogonadizmin diabetes mellitusla ilişkisi gösterilemese de farklı etiyolojik nedenler arasında yapılan analizde obezite ilişkili & idiopatik hipogonadizm hastalarımızda diğer sekonder hipogonadizm sebeplerinden istatistiksel olarak anlamlı olarak ($p=0,045$) daha fazla tip 2 diabetes mellitus eşlik ettiği gösterilmiştir.

Çalışmamızda hastaların hipogonadizm tanısı anındaki komorbiditelerini inceledik. Operasyon sonrası dönemde hipogonadizm tanısı alan hastalar uzun süredir hipogonadizme sahip hastalar değillerdi. İdiopatik hipogonadizm tanılı hastalarda ise hipogonadizmin ne zamandır mevcut olduğunu bilmiyoruz. Çalışmamızda idiyopatik grupta daha sık tip 2 DM olmasının sebebi hipogonadizmin gelişme süresi arasında farklılıktan kaynaklanıyor, hastalarda uzun süredir hipogonadizm mevcut olduğu için tip 2 DM sıklığı bu hastalarda artıyor olabilir. Ek olarak literatürdeki çalışmalarda erişkin başlangıçlı hipogonadizmin etiolojisinde büyük oranda idiyopatik etkenlerin yer aldığını düşündüğümüzde tip 2 diabetes mellitusla ilişkisinin bu büyük idiyopatik grup nedenli olduğunu düşünebiliriz.

İsiori ve ark. (99) yayınladıkları çalışmada erişkin başlangıçlı hipogonadizm hastalarının en sık semptomlarının erektil disfonksiyon ve libido kaybı olduğunu belirtmişlerdir, ayrıca Khera ve ark. (44) yayınladıkları makalede en sık semptomların erektil disfonksiyon ve libido kaybı olduğu belirtilmektedirler. Bizim çalışmamızda da hastaların semptomları incelendiğinde erektil fonksiyon ve libido kaybının en sık semptomlar olduğu görülmektedir. Bu açıdan literatürle benzerdir. Libido ve ereksiyonda testosteronun esas rol alan hormon olması metabolik ve psikolojik semptomlarda ise testosteronun fizyolojiye katkı yapan ikincil etkili hormon olması nedeniyle libido kaybı ve erektil fonksiyonun en sık oluşan semptomlar olduğunu düşünüyoruz. Libido kaybı ve erektil fonksiyonun alt grup analizlerinde de her etioloji için en sık semptomlar oldukları görülmüştür. Yaptığımız istatistiksel analizde libido kaybı gözlenme oranında gruplarımız arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0,035$). Alt grup analizlerinde de obezite ilişkili & idiyopatik hasta grubunda libido gözlenme oranının hipofiz harici intrakranial kitle operasyonu sonrası hipogonadizm saptanan hasta grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). Burada anlamlı fark oluşmasının sebebinin opere olan hastalarda gonadal aksın bozulabileceğini önceden bilebildiğimiz ve erken tedaviye başladığımızın için henüz semptomların tam olarak oluşmamış olduğunu düşünebiliriz. Burada benzer

durumunun gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark ($p=0,005$) olduğunu gördüğümüz erken ejakulasyon semptomu için de söylebiliriz.

Literatürde daha sıklıkla kullanılan TRT formunun intramüsküler formlar olduğu belirtilmektedir (69,86). Bizim çalışmamızda da en sık kullanılan formun %93,5 ile intramüsküler form olduğu görülmektedir. Kolay ulaşılması, her gün uygulama yerine aralıklı uygulanması, etkinliğinin transdermal formlara göre daha iyi olması intramüsküler formu diğer preparatlardan daha sık kullanılan form haline getirdiğini düşünebiliriz.

Prolaktinomalar hem kitle etkisiyle hem de GnRH sentezi ve sekresyonunu bozdukları için hipogonadizme neden olurlar ve dopamin agonistleriyle prolaktin seviyelerinin normale gelmesi sonucu gonadal aks normal işlevini tekrar kazanabilir. Bundan dolayı prolaktinomanın sebep olduğu hipogonadizmde testosteron replasman tedavisine başlamadan önce dopamin agonistleri kullanılabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur (20,21). Bizim çalışmamızda prolaktinoma hastalarında diğer etiyolojilere göre testosteron replasman tedavisi başlanması arasında geçen sürede anlamlı fark mevcuttur ($p=0,004$). Prolaktinoma hastalarında tedaviye başlama süresinin medyan değeri 468 gün, hipofiz operasyonu sonrası hipogonadizm gözlenen hasta grubunda 68 gün, hipofiz harici intrakranial kitle operasyonu sonrası hipogonadizm saptanan hasta grubunda 131 gün ve obezite ilişkili ve idiopatik hastalarda ise 9,50 gündür. Hiç tedavi başlanmayan hasta sayısına baktığımız zaman 77 hastanın yalnızca 2 tanesinde testosteron replasman tedavisi kullanılmamıştır. Bu hastalardan biri yine prolaktinoma hastasıdır ve bu hastanın kabergolin tedavisi ile hipogonadizminin düzelmiş olduğunu görmekteyiz. Çalışmamızda prolaktinoma hastalarında testosteron replasman tedavisine diğer gruplara göre anlamlı olarak geç başlanmış olmasının nedenininin dopamin agonistlerinin cevabını beklemek olduğunu söyleyebiliriz.

Sigman ve ark. (8) yaptıkları çalışmada primer hipogonadizmde jinekomastinin daha sık olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da jinekomasti görülen hasta oranının hipergonadotropik hasta grubundan daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). Jinekomastinin primer hipogonadizmde

daha yüksek olmasının sebebi yüksek FSH ve LH seviyelerinin aromataz enzimini uyararak daha yüksek estradiol seviyelerine neden olması bunun klinik karşılığının da jinekomasti sıklığının daha fazla olması olduğunu düşünebiliriz.

Literatürde bazı çalışmalarda idiyatik erişkin başlangıçlı hipogonadizmde veya obezite ilişkili hipogonadizmde serum testosteron seviyelerinin görece daha yüksek, alt sınıra daha yakın olduğu gösterilmiştir (65,70). Bizim çalışmamızda da total testosteron düzeyinde gruplar arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p=0,003$). Alt grup analizlerde obezite ilişkili & idiyatik hastaların oluşturduğu grupta total testesteron düzeyinin hipofiz operasyonu sonrası hipogonadizm gözlenen hastaların oluşturduğu gruba göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0,004$). Çalışmamızda bu açıdan literatüle de uyumlu olacak şekilde idiyatik ve obezite ilişkili grupta göreceli olarak serum testosteron düzeyinin daha yüksek olduğu görüldü. Ancak klinik bulgu ve semptom olarak bu farkın oluşturduğu herhangi bir farklılık çalışmamızda saptanmamıştır. Benzer şekilde FSH ve LH seviyelerinde de hipogonadotropik gruplar arasında yapılan istatistiksel analizde anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0,021$, $p=0,002$). Hipogonadotropik hipogonadizmde testosteron seviyesinin azalmasının zaten hipofiz hormonlarıyla ilişkili olduğu düşünüldüğünde görece daha yüksek testosteron seviyesinin bulunduğu grupta görece daha yüksek FSH ve LH seviyelerinin olması fizyolojik olarak anlamlıdır. Operasyonel sebeplerde hipotalamusta veya hipofizde tama yakın hasar olması ile gonatropinlerde belirgin etkilenme olmaktadır. İdiyatik hastalarda ise temel mekanizmanın GnRH pulsasyonunda azalma olduğu düşünülmektedir (29). FSH, LH ve T seviyelerinin idiyatik hipogonadizmde operasyon sonrası hipogonadizm gelişen hastalara göre daha yüksek, alt sınıra daha yakın olmasını bu sebeplerle açıklayabiliriz.

Laboratuvar bulgularını primer ve sekonder hipogonadizm hastaları arasında karşılaştırdığımız zaman ise 25-OH vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmektedir ($p=0,018$). Hipergonadotropik hastalarda medyan 25-OH vitamin D düzeyi 32 mcg/L iken hipogonadotroik hastalarda 15,85 mcg/L saptanmıştır. Literatürde Lee ve ark.

(100) yaptığı çalışmada 25-OH vitamin D düzeyi ile sekonder hipogonadizm arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da sekonder hipogonadizm hastalarında daha düşük 25-OH vitamin D düzeyleri olmasıyla literatürle uyumlu olduğunun söyleyebiliriz. 25-OH vitamin D eksikliğinin SHBG'yi etkilemesi ve hipotalamo-hipofizer aksta pulsasyonu azaltması sekonder hipogonadizm hastalarında daha düşük 25-OH vitamin D düzeylerine sebep olmuş olabilir.

Çalışmamızın retrospektif karakterde bir çalışma olması, geriye dönük olarak değerlendirilen hastalarda eksik verilerle karşılaşılmış olması ve yapılan istatistiksel değerlendirmeye bu hastaların dahil edilmeyişi, erişkin başlangıçlı hipogonadizm hasta sayısının az olması istatistiksel değerlendirmemizin ve çalışmamızın kısıtlayıcı özelliklerini oluşturmaktadır.

Sonuç olarak; çalışmamızda idiopatik erişkin başlangıçlı hipogonadizmin sekonder hipogonadizm nedenleri arasında daha az olduğu saptanmıştır. İdiopatik erişkin başlangıçlı hipogonadizmin çalışmamızda daha az görülmesi, klinik pratikte ayırıcı tanıda daha çok yer vermemiz gerektiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda idiopatik ve obezite ilişkili grupta göreceli daha yüksek testosteron, FSH ve LH seviyeleri ve bu grupta diğer gruplara göre daha sık eşlik eden tip 2 diyabetes mellitus saptanmasıyla, jinekomastinin primer hipogonadizmde daha sık olmasıyla ve 25-OH vitamin D eksikliğinin sekonder hipogonadizmde daha belirgin olmasıyla literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Tüm dünyada erişkin başlangıçlı hipogonadizmin gün geçtikçe daha sık görülmesi ve sonuçları açısından büyük öneme sahip olması nedeniyle bu konuda daha geniş ve prospektif çalışmaların yapılması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Klöner RA, Carson C, Dobs A et al. Testosterone and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(5):545–57.
2. Atan A, Yeşil S, Polat F. Testosteron replasmanı ve kardiyovasküler yan etkileri. *Androloji Bülteni*. 2017;19(4):127–30.
3. Bilsel B, Durusoy E, Mutuş R. Testosteron Hormonunun Duygusal, Bilişsel ve Davranışsal Etkileri. *İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilim Derg*. 2022;16(16):292–301.
4. Güney E, Selek A, Yürekli B et al. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu 2020*; 112.
5. Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: Endorsing organization: European Society of Endocrinology. *Andrology*. 2020;8(5):970–87.
6. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):724–31.
7. Basaria S. Male hypogonadism. *Lancet*. 2014;383(9924):1250–63.
8. Sigman M, Jarow JP. Endocrine evaluation of infertile men. *Urology*. 1997;50(5):659–64.
9. Defeudis G, Mazzilli R, Gianfrilli D et al. The CATCH checklist to investigate adult-onset hypogonadism. *Andrology*. 2018;6(5):665–79.
10. Krausz C, Rajpert-De Meyts E, Frydelund-Larsen L et al. Double-blind Y chromosome microdeletion analysis in men with known sperm parameters and reproductive hormone profiles: Microdeletions are specific for spermatogenic failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(6):2638–42.
11. Ternavasio-De La Vega HG, Boronat M, Ojeda A et al. Mumps orchitis in the post-vaccine era (1967-2009) a single-center series of 67 patients and review of clinical outcome and trends. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89(2):96–116.
12. Schilsky RL, Lewis BJ, Sherins RJ et al. Gonadal dysfunction in patients receiving chemotherapy for cancer. *Ann Intern Med*. 1980;93(1 I):109–14.
13. Meistrich ML. Relationship between spermatogonial stem cell survival and testis function after cytotoxic therapy. *Br J Cancer*. 1986;53(SUPPL. 7):89–101.
14. Kinsella M, Monk C. Hormonal Suppression for Fertility Preservation in Males and Females. *Reproduction*. 2012;23(1):1–7.
15. Wang JH. Testicular torsion. *Urol Sci*. 2012;23(3):85–6.
16. Ficarra V, Cerruto MA, Liguori G et al. Treatment of varicocele in subfertile men: The cochrane review - A contrary opinion. *Eur Urol*. 2006;49(2):258–63.
17. Pont A, Williams PL, Azhar S et al. Ketoconazole Blocks Testosterone Synthesis. *Arch Intern Med*. 1982;142(12):2137–40.

18. Liu L, Banks SM, Barnes KM et al. Two-year comparison of testicular responses to pulsatile gonadotropin-releasing hormone and exogenous gonadotropins from the inception of therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(6):1140–5.
19. Balasubramanian R, Crowley WFJ. Isolated GnRH deficiency: a disease model serving as a unique prism into the systems biology of the GnRH neuronal network. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;346(1–2):4–12.
20. Milenković L, D'Angelo G, Kelly PA et al. Inhibition of gonadotropin hormone-releasing hormone release by prolactin from GT1 neuronal cell lines through prolactin receptors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91(4):1244–7.
21. Carter JN, Tyson JE, Tolis G et al. Prolactin-screening tumors and hypogonadism in 22 men. *N Engl J Med.* 1978;299(16):847–52.
22. Reid IR, Ibbertson HK, France JT et al. Plasma testosterone concentrations in asthmatic men treated with glucocorticoids. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985;291(6495):574.
23. MacAdams MR, White RH, Chipps BE. Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med.* 1986;104(5):648–51.
24. Daniell HW, Lentz R, Mazer NA. Open-label pilot study of testosterone patch therapy in men with opioid-induced androgen deficiency. *J pain.* 2006;7(3):200–10.
25. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E et al. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *JAMA.* 2007;298(12):1429–38.
26. Siemons LJ, Mahler CH. Hypogonadotropic hypogonadism in hemochromatosis: recovery of reproductive function after iron depletion. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;65(3):585–7.
27. Spratt DI, Cox P, Orav J et al. Reproductive axis suppression in acute illness is related to disease severity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(6):1548–54.
28. Kalm LM, Semba RD. They starved so that others be better fed: remembering Ancel Keys and the Minnesota experiment. *J Nutr.* 2005;135(6):1347–52.
29. Nachtigall LB, Boepple PA, Pralong FP et al. A treatable form of male infertility. *N Engl J Med.* 1997;336(6):410–5.
30. Krasnoff JB, Basaria S, Pencina MJ et al. Free testosterone levels are associated with mobility limitation and physical performance in community-dwelling men: the Framingham Offspring Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2790–9.
31. Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ et al. 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(12):5920–6.
32. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab.*

- 2007;92(11):4241–7.
33. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2536–59.
 34. Travison TG, Araujo AB, Kupelian V et al. The relative contributions of aging, health, and lifestyle factors to serum testosterone decline in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):549–55.
 35. Amory JK, Bremner WJ. Regulation of testicular function in men: Implications for male hormonal contraceptive development. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003;85(2–5):357–61.
 36. Nelson RE, Grebe SK, O’Kane DJ et al. Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry Assay for Simultaneous Measurement of Estradiol and Estrone in Human Plasma. *Clin Chem.* 2004;50(2):373–84.
 37. Bhasin S, Pencina M, Jasuja GK et al. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(8):2430–9.
 38. Kelly TM, Edwards CQ, Meikle AW et al. Hypogonadism in Hemochromatosis: Reversal with Iron Depletion. *Ann Intern Med.* 1984;101(5):629–32.
 39. Jequier AM. Semen analysis: a new manual and its application to the understanding of semen and its pathology. *Asian J Androl.* 2010;12(1):11–3.
 40. Tamunopriye J, Abiola OO. Human chorionic gonadotrophin (HCG) stimulation test and testosterone response in children with micropenis. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014;12(1):42–5.
 41. Dohle GR, Elzanaty S, van Casteren NJ. Testicular biopsy: clinical practice and interpretation. *Asian J Androl.* 2012;14(1):88–93.
 42. Berkovitz A, Eltes F, Lederman H, Peer S, Ellenbogen A, Feldberg B, vd. How to improve IVF–ICSI outcome by sperm selection. *Reprod Biomed Online.* 2006;12(5):634–8.
 43. Kadioğlu A, Kalkanlı A. Hipogonadizm Tanı, Tedavi ve Takip Kılavuzu. *Türk Üroloji Derneği/ Turkish Assoc Urol.* 2021;
 44. Khera M, Broderick GA, Carson CC et al. Adult-Onset Hypogonadism. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(7):908–26.
 45. Tajar A, Forti G, O’Neill TW et al. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: Evidence from the European male ageing study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1810–8.
 46. Guay A, Seftel AD, Traish A. Hypogonadism in men with erectile dysfunction may be related to a host of chronic illnesses. *Int J Impot Res.* 2010;22(1):9–19.
 47. Maseroli E, Corona G, Rastrelli G et al. Prevalence of endocrine and metabolic disorders in subjects with erectile dysfunction: a comparative study. *J Sex Med.* 2015;12(4):956–65.

48. Corona G, Maseroli E, Rastrelli G et al. Characteristics of compensated hypogonadism in patients with sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2014;11(7):1823–34.
49. Camacho EM, Huhtaniemi IT, O'Neill TW et al. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(3):445–55.
50. Nieschlag E, Lammers U, Freischem CW et al. Reproductive functions in young fathers and grandfathers. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;55(4):676–81.
51. Sartorius G, Spasevska S, Idan A et al. Serum testosterone, dihydrotestosterone and estradiol concentrations in older men self-reporting very good health: the healthy man study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(5):755–63.
52. Araujo AB, Wittert GA. Endocrinology of the aging male. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* Nisan 2011;25(2):303–19.
53. Winters SJ, Atkinson L. Serum LH concentrations in hypogonadal men during transdermal testosterone replacement through scrotal skin: further evidence that ageing enhances testosterone negative feedback. The Testoderm Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47(3):317–22.
54. Wang C, Jackson G, Jones TH et al. Low testosterone associated with obesity and the metabolic syndrome contributes to sexual dysfunction and cardiovascular disease risk in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(7):1669–75.
55. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K et al. The metabolic syndrome and smoking in relation to hypogonadism in middle-aged men: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(2):712–9.
56. Brand JS, van der Tweel I, Grobbee DE et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Epidemiol.* 2011;40(1):189–207.
57. Faris JE, Smith MR. Metabolic sequelae associated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010;17(3):240–6.
58. Ding EL, Song Y, Malik VS et al. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2006;295(11):1288–99.
59. Kupelian V, Page ST, Araujo AB et al. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):843–50.
60. Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KL et al. Low serum testosterone and mortality in male veterans. *Arch Intern Med.* 2006;166(15):1660–5.
61. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract.* 2006;60(7):762–9.
62. Ashby J, Goldmeier D, Sadeghi-Nejad H. Hypogonadism in human

- immunodeficiency virus-positive men. *Korean J Urol.* 2014;55(1):9–16.
63. Zona S, Guaraldi G, Luzi K et al. Erectile dysfunction is more common in young to middle-aged HIV-infected men than in HIV-uninfected men. *J Sex Med.* 2012;9(7):1923–30.
 64. Attal P, Chanson P. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):483–95.
 65. Gambineri A, Pelusi C, Pasquali R. Testosterone levels in obese male patients with obstructive sleep apnea syndrome: relation to oxygen desaturation, body weight, fat distribution and the metabolic parameters. *J Endocrinol Invest.* 2003;26(6):493–8.
 66. Luboshitzky R, Aviv A, Hefetz A et al. Decreased pituitary-gonadal secretion in men with obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3394–8.
 67. Woolf PD, Hamill RW, McDonald J V et al. Transient hypogonadotropic hypogonadism caused by critical illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60(3):444–50.
 68. Nilsson PM, Møller L, Solstad K. Adverse effects of psychosocial stress on gonadal function and insulin levels in middle-aged males. *J Intern Med.* 1995;237(5):479–86.
 69. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR et al. Testosterone Therapy in Men with Hypogonadism: An Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1715–44.
 70. Wu FCW, Tajar A, Beynon JM et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med.* 2010;363(2):123–35.
 71. Snyder PJ, Lawrence DA. Treatment of Male Hypogonadism with Testosterone Enanthate. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51(6):1335–9.
 72. Sokol RZ, Palacios A, Campfield LA et al. Comparison of the kinetics of injectable testosterone in eugonadal and hypogonadal men. *Fertil Steril.* 1982;37(3):425–30.
 73. Skakkebaek NE, Bancroft J, Davidson DW et al. Androgen replacement with oral testosterone undecanoate in hypogonadal men: a double blind controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1981;14(1):49–61.
 74. Wang C, Swerdloff R, Kipnes M et al. New testosterone buccal system (Striant) delivers physiological testosterone levels: pharmacokinetics study in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3821–9.
 75. Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of testosterone pellets in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71(1):216–22.
 76. Dobs AS, Meikle AW, Arver S et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(10):3469–78.
 77. Isidori AM, Giannetta E, Gianfrilli D et al. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(4):381–94.

78. Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM et al. Osteoporosis in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Ann Intern Med.* 1987;106(3):354–61.
79. Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA et al. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(8):2670–7.
80. Kenny AM, Bellantoni S, Gruman CA et al. Effects of transdermal testosterone on cognitive function and health perception in older men with low bioavailable testosterone levels. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002;57(5):M321-5.
81. Cherrier MM, Matsumoto AM, Amory JK et al. The role of aromatization in testosterone supplementation: effects on cognition in older men. *Neurology.* 2005;64(2):290–6.
82. Zarrouf FA, Artz S, Griffith J et al. Testosterone and depression: systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Pract.* 2009;15(4):289–305.
83. Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA et al. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2636–41.
84. Shahani S, Braga-Basaria M, Basaria S. Androgen deprivation therapy in prostate cancer and metabolic risk for atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(6):2042–9.
85. Jones TH, Arver S, Behre HM et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care.* 2011;34(4):828–37.
86. Hackett G, Cole N, Bhartia M et al. Testosterone replacement therapy with long-acting testosterone undecanoate improves sexual function and quality-of-life parameters vs. placebo in a population of men with type 2 diabetes. *J Sex Med.* 2013;10(6):1612–27.
87. Aversa A, Bruzziches R, Francomano D et al. Effects of testosterone undecanoate on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 24-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sex Med.* 2010;7(10):3495–503.
88. Gianatti EJ, Dupuis P, Hoermann R et al. Effect of testosterone treatment on glucose metabolism in men with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2014;37(8):2098–107.
89. Calof OM, Singh AB, Lee ML et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005;60(11):1451–7.
90. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(1):29–39.
91. Zitzmann M, Nieschlag E. Hormone substitution in male hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol.* 2000;161(1–2):73–88.
92. Tsujimura A, Matsumiya K, Takao T et al. Treatment with human

- chorionic gonadotropin for PADAM: a preliminary report. aging male Off J Int Soc Study Aging Male. 2005;8(3–4):175–9.
93. Hsieh TC, Pastuszak AW, Hwang K et al. Concomitant intramuscular human chorionic gonadotropin preserves spermatogenesis in men undergoing testosterone replacement therapy. *J Urol*. 2013;189(2):647–50.
 94. Burnett-Bowie SA, Roupenian KC, Dere ME et al. Effects of aromatase inhibition in hypogonadal older men: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(1):116–23.
 95. Dougherty RH, Rohrer JL, Hayden D et al. Effect of aromatase inhibition on lipids and inflammatory markers of cardiovascular disease in elderly men with low testosterone levels. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62(2):228–35.
 96. Guay AT, Bansal S, Heatley GJ. Effect of raising endogenous testosterone levels in impotent men with secondary hypogonadism: double blind placebo-controlled trial with clomiphene citrate. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(12):3546–52.
 97. Taylor F, Levine L. Clomiphene citrate and testosterone gel replacement therapy for male hypogonadism: efficacy and treatment cost. *J Sex Med*. 2010;7(1 Pt 1):269–76.
 98. Yassin AA, Saad F. Improvement of Sexual Function in Men with Late-Onset Hypogonadism Treated with Testosterone Only. *J Sex Med*. 2007;4(2):497–501.
 99. Isidori AM, Aversa A, Calogero A et al. Adult- and late-onset male hypogonadism: the clinical practice guidelines of the Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS) and the Italian Society of Endocrinology (SIE). *J Endocrinol Invest*. 2022;45(12):2385–403.
 100. Lee DM, Tajar A, Pye SR et al. Association of hypogonadism with vitamin D status: The European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(1):77–85.

TEŞEKKÜR

Yapmış olduğum tez çalışmasında ve dört yıllık uzmanlık eğitiminde engin bilgi ve tecrübesiyle her zaman yanımda olan ve gerek hastalara gerek biz öğrencilerine karşı yaklaşımıyla her zaman örnek aldığım, saygıdeğer hocam, tez danışmanım Prof. Dr.Özen Öz Gül'e teşekkürlerimi borç bilirim. Ayrıca anabilim dalı başkanlarımız Prof. Dr. Fahir Özkalemkaş ve Prof. Dr. Alparslan Ersoy başta olmak üzere asistanlık dönemim boyunca iyi bir doktor olmamız için uğraşan tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel değerlendirme aşamasında bilgi ve tecrübesini paylaşan Prof. Dr. Gökhan Ocakoğlu'na,

Asistanlık eğitimim boyunca her beraber olduğumuz Dr. Abdullah Özdemir, Dr. Yusuf Çeşmesi, Dr. Cüneyt Çağatay, Dr. Mete Burtay Yalçın, Dr. MirMehdi Mehdiyev, Dr. Volkan Ergünay, Dr. Volkan Balkan, Dr. Mehmet Refik Göktuğ'a ve Dr. Abdülkerim Duran başta olmak üzere tüm eşkıdemlerime,

Her türlü fedakarlığı göstererek beni yetiştiren, iyi ve başarılı bir insan olmam için çaba gösteren sevgili annem ve babama, hayatım boyunca ne zaman ihtiyaç duysam hep orada olan ablam ve kardeşime,

Desteğini her zaman hissettiğim, takıldığım her noktada danıştığım, en iyi arkadaşım eşime, varlığıyla evimize neşe getiren canım oğlum ve yolunu gözlemekte olduğumuz canım kızıma varlıkları için teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

Aralık 1992'de Kayseri'nin Kocasinan ilçesinde doğdum. İlköğretimi 50. Yıl Dedeman İlköğretim Okulu'nda tamamladım ve 2010 yılında Ankara Fen Lisesi'nden mezun oldum. Aynı yıl Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım, 2017 yılında mezun oldum. Mezuniyet sonrası Bayburt Devlet Hastanesi'nde pratisyen hekim olarak çalıştım. 24 Aralık 2018 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.