T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GERİATRİ BİLİM DALI

GERİATRİK HASTALARDA GEÇ BAŞLANGIÇLI HİPOGONADİZMİN KOGNİTİF FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR.SERKAN ÇİMENDAĞ

TEZ DANIŞMANI:

PROF. DR. AHMET TURAN IŞIK

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER : I

ŞEKİL LİSTESİ : III

TABLO LİSTESİ : IV

KISALTMALAR : V

TEŞEKKÜR : VII

ÖZET : 8

SUMMARY: 9

1.GİRİŞ VE AMAÇ : 11

2. GENEL BİLGİLER : 12

2.1 Hipotalamus-Hipofizer-Gonodal Aks.....12

2.1.1 Hipotalamus.....12

2.1.2 Hipofiz.....12

2.1.2.1 Luteinizan Hormon.....12

2.1.2.2Follikül Stimulan Hormon 12

2.1.3 Gonadlar 12

2.2 Testosteron 14

2.3 Hipogonadizmin Sınıflaması 16

2.4 Geç Başlangıçlı Erkek Hipogonadizmi.....18

2.4.1 Semptomlar Ve Sorgu Formları 19

2.4.2 Biyokimyasal Değerlendirme 20

2.4.3.Ayırıcı Tanı Ve Etiyoloji 21

2.4.4 Geç Başlangıçlı Erkek Hipogonadizmin Tedavisi 21

2.4.5 TRT'nin Faydaları 25

2.4.5.1 Seksüel İstek, Fonksiyon Ve Performansta İyileşme 26

2.4.5.2 Kemik Mineral Dansitesine Etkileri 26

2.4.5.3 Vücut Yapısı, Kas Kitlesi Ve Gücüne Etkileri 27

2.4.5.4 Duygu Durum Ve Yaşam Kalitesine Etkileri 27

2.4.5.5 Tip 2 Diyabet Ve Metabolik Sendrom Komponentleri Üzerine Etkileri 27

2.4.6 Trt'nin Olası Riskleri 28

2.4.7.Kontrendikasyonlar 28

2.4.8 Takip 29

3. GEREÇ VE YÖNTEM:.....31

3.1. Etik kurul onayı 31

3.2. Hasta Seçimi 31

3.3. Laboratuar Ölçümleri 32

3.4. Geç Başlangıçlı Hipogonadizm tanısının konulması 32

3.5. İstatistiksel analiz 33

4. BULGULAR: 34

5. TARTIŞMA VE SONUÇ : 38

6. KAYNAKLAR :.....42

7.EKLER : 48

ŞEKİL LİSTESİ :

Şekil 1: Hipotalamo-hipofizer-gonodal aksın şematik görünümü

Şekil 2: Testosteron kaynaklarının **ş**ematik görünümü

Şekil 3: Yaşlanan erkekte hipogonadizm tanı algoritması

TABLO LİSTESİ :

Tablo-1:SHBG düzeyinde değişikliğe yol açan hastalıklar

Tablo-2: Geç ortaya çıkan erkek hipogonadizm bulgular

Tablo-3: Geç Başlangıçlı Hipogonadizm ayırıcı tanısı

Tablo-4: Geç Ortaya Çıkan Erkek Hipogonadizm Tedavisinde Kullanılan testosteron preparatları

Tablo-5: Yaşlanan erkekte testosteron replasman tedavisi ve olası faydaları

Tablo-6: Testosteron replasman tedavisinin olası riskleri

Tablo-7: Testosteron Replasman Tedavisinin Kontrendikasyonları[38]

Tablo-8: Testosteron Replasman Tedavisinin İzlemi

Tablo -9: Geç Başlangıçlı Hipogonadizm varlığına göre hasta özellikleri

KISALTMALAR :

ACTH : Adrenokortikotropik Hormon

AH: Alzheimer hastalığı

ADAM: Yaşlanan Erkek de Androjen Eksikliği

AMS-Q: Aging Males' Symptoms Questionaire

BI: Barthel İndeksi

BUN: Kan Üre Azotu

CCI: Charlson Komorbidite İndeksi

CDR: Klinik Demans Değerlendirme Ölçeği

COST: Kognitif Durum Testi

CRH: Corticotropin Releasing Hormon

CRP: C-Reaktif Protein

DEÜ: Dokuz Eylül Üniversitesi

DHT: Dihidrotestosteron

DM: Diabetes Mellitus

EMAS: Avrupa Yaşlanan Erkek Çalışması

EAU: Avrupa Üroloji Birliği

GBH: Geç Başlangıçlı Hipogonadizm

GnRH: Gonodotropin Releasing Hormon

FSH: Folikül Uyarıcı Hormon

HDL-Kol: Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesteol

HHT: Hipotalamo-hipofizer-Testosteron

Hgb: Hemoglobin

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk

HT: Hipertansiyon

EGYA: Enstrümantal Günlük Yaşam Aktivite Skalası

IIEF: Uluslararası Erektil Fonksiyon Endeksi

ISA: Uluslararası Androloji Topluluğu

ISSAM: Uluslararası Yaşlanma Araştırması Derneği

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBY: Kronik Börek Yetmezliği

KBH: Kronik Böbrek hastalığı

KKY: Kronik Kalp Yetmezliği

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LDL-Kol: Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol

LH: Luteinizan Hormon

MCI: Hafif Bilişsel İşlev

MI: Miyokard İnfarktüsü

MMSE: Mini-Mental Durum Değerlendirme Testi

MOCA: Montreal Kognitif Değerlendirme Ölçeği

PADAM: Yaşlanan Erkeklerde Kısmi Androjen Eksikliği

PAH: Periferik Arter Hastalığı

PH: Parkinson Hastalığı

SVO: Serebrovasküler Olay

SHBG: Seks Hormon Bağlayıcı Globülin

SSS: Santral Sinir Sistemi

TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TRT: Testosteron Replasman Tedavisi

TSH: Tiroid Stimülan Hormon

T: Testosteron

TT: Total Testosteron

TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu

UA: Ürik asit

YGDÖ: Yesavage Geriatrik Depresyon Ölçeği

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince eğitimimde katkıları olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fatoş Önen başta olmak üzere uzmanlık eğitimimin tamamlanmasındaki yardım ve katkılarından dolayı tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tezimin her aşamasında tecrübeleri ve katkıları ile beni yetiştiren, bilimsel düşünmenin önemini ve hekimliğin aynı zamanda bir sanat olduğunu öğreten, daima yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet Turan Işık'a,

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında gerek bilgi ve önerileriyle gerek yardımseverliği ve hoşgörüsüyle katkılarını esirgememiş olan sevgili ablam Uzm.Dr. Pınar Soysal'a

Veri analizlerinde önemli katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı` ndan İstatistikçi Prof.Dr. Hülya Ellidokuz'a,

Veri toplama aşamasında destek olan asistan arkadaşım Dr. Ümit Kan'a, psikolog arkadaşım Cansu Uşarel'e ve Geriatri Bilim Dalı sekreteri Serdar Eren'e

Asistanlığım boyunca beraber çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, servisimizde çalışan hemşire,sekreter ve personelimize

Sevgi ve destekleriyle her zaman yanımda olan aileme teşekkür ve şükranlarımı sunarım

Dr. Serkan Çimendağ

ÖZET :

GERİATRİK HASTALARDA GEÇ BAŞLANGIÇLI HİPOGONODİZMİN KOGNİTİF FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ VE HASTALIĞIN TAKİBİNDE KOGNİTİF FONKSİYONLAR ÜZERİNDE Kİ DEĞİŞİKLİKLER

Dr. Serkan Çimendağ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri Bilim Dalı 35340 İnciraltı/İZMİR

Giriş ve Amaç: Yaşın ilerlemesiyle birlikte Geç Başlangıçlı Hipogonadizm (GBH) ve kognitif yetersizlik sıklığı artmaktadır.Şimdiye kadar yapılan çalışma sonuçlarına göre, GBH ile kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişki çelişkilidir. Bu çalışmanın amacı, geriatrik olgularda GBH ile kognitif arasında ilişki olup olmadığını araştırabilmektir.

Gereç ve Yöntem: Geriatri kliniğine başvuran ve ayrıntılı geriatrik değerlendirme uygulanan 172 geriatrik olgu prospektif çalışmaya dahil edildi. Hastaların sosyodemografik özellikleri, kronik hastalık özgeçmişleri (HT, DM, KAH, SVO, KKY, hiperlipidemi, periferik vasküler hastalık, depresyon, demans),kullandığı ilaçlar ve ilaç sayısı ile LH, FSH, serbest ve total testosteron dahil olmak üzere laboratuar bulguları değerlendirildi. Hipogonadizm ile kognitif değerlendirme parametreleri arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Bulgular: 172 erkek geriatrik olgu çalışmaya dahil edildi. Olguları GBH olan ve GBH olmayan olarak iki guruba ayırdığımızda GBH olan hasta sayısı 61 (%35.5) ve GBH olmayan hasta sayısı 111 (%64.5) olarak saptandı. Her iki grup arasında yaşanan ortam, eğitim yılı,medeni durum,Charlson Komorbidite İndeksi ve kullanılan ilaç sayısı açısından fark yokken ($p>0.05$); üriner inkontinans varlığı,düşme ve uyku problemi GBH olan grupta daha fazlaydı ($p<0.05$). Yapılan ayrıntılı geriatrik değerlendirme sonrasında MMSE, MOCA, COST, YGDS, EGYA,saat çizme testi ve CDR skorları GBH olan ve olmayan her iki grupta benzerdi ($p>0.05$). Buna karşın TGYA,POMA (Denge/Yürüme/Total), Kalk ve Yürü test skorları her iki grup arasında farklılık göstermekte idi ($p<0.05$).

Sonuç: Bu çalışma GBH'nın Demansı olan ve olmayan geriatrik olgularda kognitif fonksiyonlara olan etkisini değerlendirmiş ancak GBH ile kognitif fonksiyon arasında ilişki olmadığını göstermiştir.

SUMMARY:

THE EFFECT OF LATE ONSET HYPOGONODISM ON COGNITIVE FUNCTIONS AND THE CHANGES AT COGNITIVE FUNCTIONS DURING FOLLOWING DISEASE OF GERIATRIC CASES

Serkan Çimendağ, M.D

Dokuz Eylul University School of Medicine Hospital, Department of İnternal Medicine, Division of Geriatric Medicine, 35340 Inciraltı/IZMIR

scimendag@gmail.com, dr.cimendag@gmail.com

Objective: Both Late-onset hypogonadism (LOH) and cognitive impairment are getting common problems for older adults.In addition, interrelation between LOH and cognitive functions is contradictory in the current literature. The purpose of this study is to investigate whether there is an relationship between LOH and cognitive functions in older adult.

Materials and Method: 172 older adults who applied to geriatric clinic and applied detailed geriatric evaluation were included in the prospective study. In addition, patients' sociodemographical characteristics, chronic disease backgrounds (HT, DM, CAD, SVD, CCF, hyperlipidemia, peripheral vascular disease, depression, dementia), medicines used and their numbers were written together with laboratory findings (FSH,LH,TT,sT and the others). Futhermore, comorbidity conditions of patients were evaluated by using Charlson Comorbidity İndex.

Results: 172 male geriatric cases included in the study. When we classified two groups as LOH and non-LOH we see that the number of patients with LOH was 61 (35.5%) and the number of patients without LOH was 111 (64.5%). There was no significant difference ($p > 0.05$) between the two groups in terms of living environment, education year, marital status, n umber of drugs used and Charlson Comorbidity Index but the presence of urinary incontinence, falling and sleeping problems was greater in the group with LOH ($p < 0.05$). After detailed geriatric assessment, MMSE, MOCA, COST, YGS, GIA, watch-drawing test and CDR scores were similar in both groups ($p > 0.05$). In contrast, TGYA, POMA (Balance / Walking / Total), UP and GO test scores differed between the two groups ($p < 0.05$).

Conclusion: In this study , it is demonstrated that there isn't any relation between LOH and cognitive impairment in older adults.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Geç başlangıçlı hipogonadizm (GBH), normal pubertel gelişim ve normal sekonder seks karakterlerine sahip erkeklerin ileri yaşta düşük testosteron, yaşa bağlı komorbiditeler ve genel sağlık durumu bozukluğunun da eşlik ettiği klinik ve biyokimyasal bulguların bir arada olduğu bir sendromdur. Klinik önemi giderek artmakla birlikte, genel popülasyondaki prevelansı bilinmemektedir. GBH tanısı konulamayan, dolayısıyla tedavisi yapılmayan pek çok hasta bulunmaktadır.

Uluslararası Androloji Derneği (ISA), Uluslararası Yaşlanan Erkek Çalışma Derneği (ISSAM),Avrupa Üroloji Derneği (EAU) ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) tarafından geç başlayan hipogonadizm (GBH) ilerleyen yaşla birlikte erkeklerde ortaya çıkan klinik ve biyokimyasal bir sendrom olarak tanımlanmıştır[1]. Biyokimyasal olarak serum testosteron düzeyinde azalmayla kendini gösteren bu sendromun kliniğinde çoklu organ etkilenmesine bağlı semptomlar ve yaşam kalitesinde bozulmalar görülebilmektedir[2]. Fiziksel, sosyal, psikolojik ve kognitif fonksiyonları etkileyen bu sendrom için andropoz, erkek klimakteriyum, yaşlanan erkekte androjen yetmezliği (ADAM) ve yaşlanan erkekte kısmi androjen yetmezliği (PADAM) gibi adlar kullanılsa da günümüzde en yaygın kullanılan ve tavsiye edilen terminoloji "geç başlangıçlı hipogonadizmdir[3].

Geriatrik olguların sayısı 1900'lü yıllardan bu yana 10 kat artmıştır ve gelecekte de artarak devam edeceği ön görülmektedir. Geriatrik olguların sayısında ki, bu artış başarılı yaşlanma kavramının önemini artırmaktadır[4]. Kadınlarda over hormonlarındaki azalmaya bağlı meydana gelen menopoz semptomları 50 yaşından sonra sık görülmektedir[5]. Dolayısıyla menopoz etiyoloji ve tanısı geçmiş yıllarda araştırılmış ve tedavi protokolleri belirlenmiştir. Diğer yandan, biyokimyasal olarak 40 yaşından sonra erkeklerde her yıl total testosteronun düzeylerinde %0,8, biyoaktif testosteronun düzeylerinde ise %1,6 oranında azalma olduğu gösterilmiş[6] olmasına rağmen; GBH, daha yavaş seyirli olması ve semptomların farklılığı nedeniyle henüz menopoz kadar detaylandırılmış bir kavram değildir. GBH Tanı ve tedavi standartları oluşturulmaya çalışılmakta, ayrıca kronik hastalıklarla da birlikteliği araştırılmaktadır[3]. Toplumumuzda GBH hastalarının belirlenmesi ve GBH ile kognitif fonksiyonlar arasında ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla bu çalışmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.HİPOTALAMO-HİPOFİZER-GONODAL (HHT) AKS

2.1.1.HİPOTALAMUS

Hipotalamus, değişik beyin bölgelerinden gelen eksitatör-inhibitör uyarılar ve seks hormonlarının feed-back kontrol mekanizması altında, pulsatil olarak Gonodotropin salıcı hormon (GnRH = Gonodotropin Releasing Hormon)salgılar. Noradrenalin, nöropeptid Y ve glutamat GnRH salgılanmasını artırırken; dopamin, seratonin, GABA ve beta-endorfin GnRH salgılanmasını inhibe etmektedir. Bütün bu mekanizmalar arasında en güçlü olanı seks hormonlarına bağlı feed-back mekanizmasıdır ve GnRH'nın yarı ömrü 5-7 dakikadır[7].

2.1.2.HİPOFİZ

Hipotalamustan pulsatil GnRH salgılanması, hipofizden Luteinizan hormon (LH) ve Folikül Stimülan hormon (FSH) salgılanmasına neden olur[7].

2.1.2.1. Luteinizan Hormon

Testiste leydig hücrelerini etkileyerek testosteron salgılanmasını uyarır. Yarı ömrü yaklaşık 0,5 saattir[8]. Testosteronun salınımı LH' ya göre daha düşük amplütüdlü olmakla birlikte pulsatil (24 saatte 8-16 salınım) tarzdadır. Maksimum plazma düzeyleri sabah saat 08.00'da, en düşük plazma düzeyleri ise akşam saat 20.00'de saptanır. İlerleyen yaşla bu sirkadiyen ritim silik hale gelir[7].

2.1.2.2. Folikül Stimülan Hormon

Sertoli hücrelerini uyararak spermatogenezi artırır. Ayrıca inhibin ve androjen bağlayıcı protein sentezini de sağlar. Yarı ömrü yaklaşık 4 saattir[8,9].

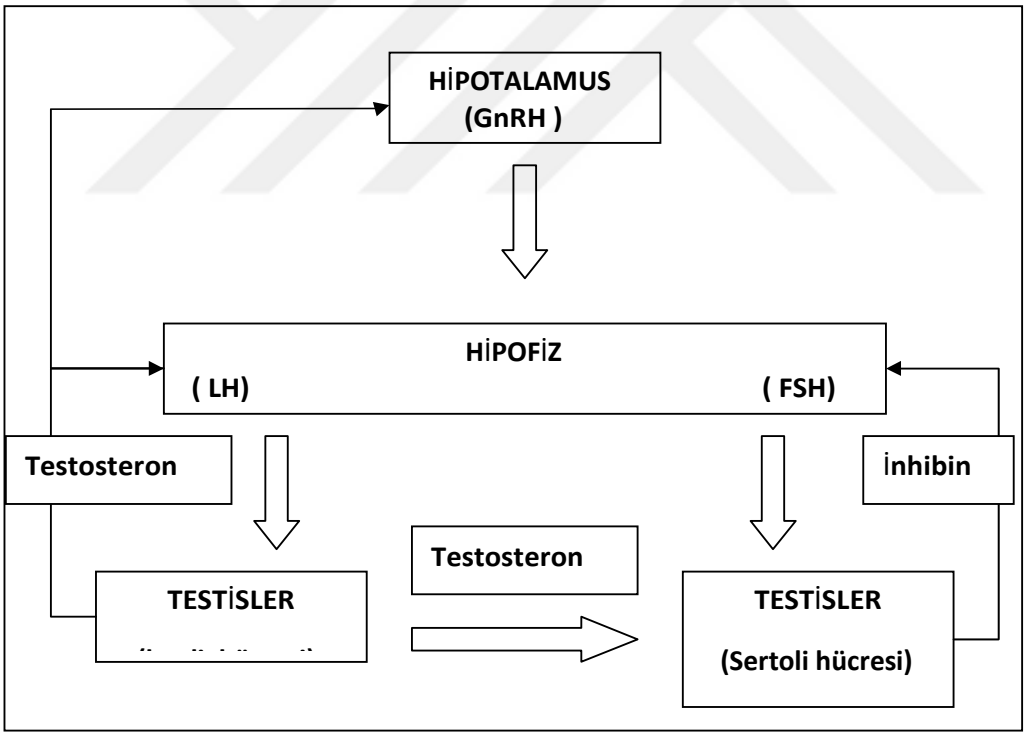
2.1.3. GONADLAR

Testislerin kontrolü, hipotalamusun tübüloinfundibüler bölgesindeki peptiderjik nöronlardan ritmik olarak GnRH salgılanmasıyla gerçekleşmektedir. GnRH'a luteinizan hormon salgılatıcı hormon (LHRH) da denmektedir. LHRH hipofizer portal sistem ile ön hipofize gelir. Hipofize ulaşan LHRH, ön hipofizdeki gonadotrop hücrelerden ritmik olarak gonadotropinlerin (LH= ve FSH) salgılanmasına neden olur. Ritmik gonadotropin salgılanmasının bozulması halinde normal fizyoloji bozulur. Eğer gonadotropinlerin salgılanma ritmi normalden daha sık olursa,

serum FSH düzeyi aşırı artarken, LH düzeyi azalır. Bu ritmin normalden daha seyrek olması halinde ise serum FSH düzeyi azalırken, LH düzeyi aşırı artar[10,11]. Hipofizden salgılanan LH, testisteki Leydig hücrelerini uyararak bu hücrelerden testosteron salgılanmasını sağlar. FSH ise Sertoli hücrelerini uyararak bu hücrelerden birçok faktör salgılanmasını ve spermatogenezin başlamasını sağlar. Sertoli hücrelerinde spermatogenezin başlayabilmesi için Leydig hücrelerinden salgılanan testosterona da ihtiyaç vardır[12].

HHT aksını kontrol eden negatif feed back sisteminde Sertoli hücrelerinden salgılanan İnhibin ve Leydig hücrelerinden salgılanan testosteron önemlidir. İnhibin, ön hipofizden FSH salgısını, testosteron ise hipotalamustan LHRH salgısını inhibe eder. İnhibinin LH salgısı üzerine ise herhangi bir etkisi yoktur. Pozitif feed back sisteminde ise Aktivin görev alır [10,11,13].

Şekil 1: Hipotalamo-hipofizer-gonodal aksın şematik görünümü



GnRH: Gonodotropin Rleasing Hormon

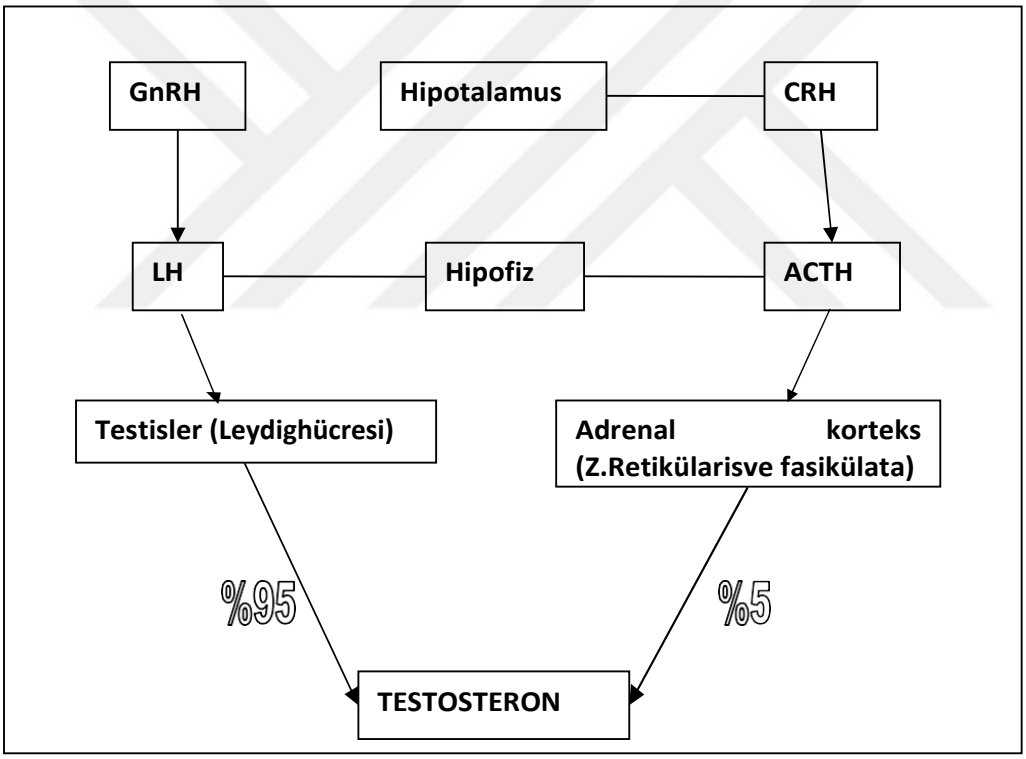
LH: Luteinizan Hormon

FSH: Follikül Stimulan Hormon

2.2. TESTOSTERON

Erkek seks karakterleri androjenler tarafından belirlenir ve en önemli androjenler testosteron ve dihidrotestosterondur (DHT)[14]. Steroidal bir hormon olan testosteron insan vücudunun en önemli androjenidir. Testosteronun %95'i testisin 500-700 milyon Leyding hücresinden, kalan %5'lik bölümü ise sürrenal bezlerinden ve diğer bazı lokal hücrelerden salgılanır. Günlük üretim miktarı yaklaşık 6-7 mg'dır[15].

Şekil 2: Testosteron kaynaklarının şematik görünümü



GnRH: Gonodotropin Rleasing Hormon, **LH:** Luteinizan Hormon, **CRH:** Corticotropin Rleasing Hormon, **ACTH:** Adrenocorticotropic Hormon

Üretimi için ana kaynak kolesteroldür. Kolesterol de novo olarak asetatdan üretilebildigi gibi aynı zamanda plasma lipoproteinlerinden de alınabilir. İnsan leydig hücreleri için temel ekstrasellüler kolesterol deposu LDL kolesterol olarak görülmektedir[16].

LH, hem kolesterolün mitokondri içine taşınmasını (kısa süreli düzenleme) hem de pregnenolonu metabolize eden enzimlerin aktivitelerini (uzun süreli düzenleme) kontrol ederek steroidogenezi düzenler[15].

Testosteronun yarı ömrü 10-20 dakikadır. Sağlıklı kişilerde serum konsantrasyonu 300-1000 ng/dl arasında değişir. Büyük bölümü leyding hücrelerinden salgılanan testosteron kana yüksek oranda venöz dönüş sistemini (panfiniform pleksus) kullanarak geçer[17].

Dolaşımda total testosteronun sadece %2'si serbest halde bulunur. Çoğu plazma proteinlerine bağlı halde taşınır. Bunların [10,11];

%52'si gevşek bir bağla albümine,
%45'i güçlü bir bağ ile Seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG)'e,
%1'i ise kortizol bağlayıcı globüline bağlıdır.

Biyolojik olarak aktif olan kısım serbest testosterondur. Testosteronun serum düzeyi, gün içerisinde dalgalanma (diürnal salgılanma) gösterir. Sabah erken saatlerde en yüksek, akşam saatlerinde en düşük düzeydedir. En yüksek ve en düşük testosteron düzeyi arasında yaklaşık %15 oranında fark vardır. Testosteron sentezlendikten sonra periferal dokuda 5α-redüktaz enzimi ile dihidrotestosteron (DHT)'a ve aromataz enzimi ile östradiole dönüşür. Diğer metabolitleri, androstenedion, sülfürik asit, glukuronik asit ve ketosteroidlerdir. Bu metabolitlerden DHT ve östradiol biyolojik öneme sahiptir[10,11]. Hücreler tarafından kullanılan aktif testosteron biyoavailable (biyolojik olarak kullanılabilir) testosterondur.

Bioavailable Test. = Albumine baglı Test. + Serbest Test.

Dihidrotestosteron: Testosteronun hedef dokulardaki daha aktif şeklidir. Total testosteronun %10'u kadardır. Dolaşımdaki DHT'nun %25'i testisten salgılanır. Geri kalan kısmı ise karaciğer, böbrek, prostat, deri ve kas dokusunda 5α-redüktaz enzimi ile testosteronun biyokonversiyonu sonucu oluşur. Testosteronun aksine, DHT ilerleyen yaşla azalmaz. Ayrıca DHT düzeyi, birçok testiküler bozuklukta da normal sınırlar içerisindedir. Bu nedenle, klinik uygulamalarda DHT'nun rutin olarak ölçümü önerilmez[10,11].

SHBG (Seks Hormon Bağlayıcı Globülin): Testosteron bağlayıcı globülin olarak da bilinir. Yaklaşık 95 kd ağırlığında androjen bağlayıcı özelliği olan bir β globülindir. Total

testosteronun yaklaşık %45'i sıkı bir bağ ile SHBG'ye, bağlıdır. Testosteronun SHBG'ye affinitesi, albümine olan affinitesinden 1000 kat daha fazladır. Fakat albümin miktarı SHBG'den daha fazla olduğu için, bağladıkları testosteron miktarı birbirine yakındır. Sonuçta serum SHBG düzeyi, serum total testosteron düzeyini etkileyen önemli bir faktördür[10,11]. Serum SHBG düzeyini artıran ve azaltan birçok faktör vardır.

SHBG düzeyinde değişikliğe yol açan hastalıklar(tablo 1)[18].

SHBG ↓	SHBG ↑
Obezite	Yaşlanma
Nefrotik sendrom	Hepatik siroz
Glukokortikoid, progestin, androjen kullanımı	Antikonvülzan kullanımı
Hipotiroidizm	Hipertiroidi
	Östrojen kullanımı
	HIV enfeksiyonu

Erkeklerde SHBG düzeyi arttığında, total testosteron miktarı artarken, biyolojik olarak aktif olan testosteron miktarı (serbest ve albümine bağlı olan) azalır. Biyolojik olarak aktif olan testosteron miktarının azalması, HHT aksını uyararak Leydig hücrelerinden serbest testosteron salgılanmasına neden olmaktadır.

2.3.HİPOGONADİZMİN SINIFLAMASI

Erkek hipogonadizmi, altta yatan bozukluğun HHT aksı üzerindeki seviyesine göre primer ve sekonder hipogonadizm olmak üzere ikiye ayrılır[10,11].

1-Primer Hipogonadizm: Esas patoloji testislerdedir. Leydig hücrelerinden testosteron üretimi, seminifer tubuluslardan sperm üretimi ya da her ikisini birden etkileyen testiküler bir defekt vardır. Bu nedenle testosteron düzeyleri düşük fakat gonadotropin düzeyleri FSH ve LH yüksek olarak saptanır. Testislerin esas ürünleri olan testosteron ve/veya spermatozoa üretiminde yetersizlik vardır. Bu nedenle "negatif feed back" mekanizması bozulmuştur ve gonadotropin düzeyleri yükselmiştir. Bu nedenle primer hipogonadizme "hipergonadotropik hipogonadizm" de denir. Primer hipogonadizmin en sık görülen nedenleri;

1- Kromozomal bozukluklar

2- Testislerin doğuştan yokluğu

3- Kriptorşidizm(inmemiş testis)

4- Geçirilmiş orşit atakları,

5- Testis travmaları,

6- Testisi içine alan radyoterapi, kemoterapi, otoimmün testiküler yetmezliklerdir.

Primer hipogonadizmde tedavi ile fertilitenin sağlanması mümkün değildir. Tedavide esas amaç sekonder seks karakterlerinin kazandırılmasıdır[10,11].

2-Sekonder Hipogonadizm: Bozukluk hipotalamus ve/veya anterior hipofizdedir. Hipofizden LH ve FSH salgısında yetersizlik vardır. Bu nedenle sekonder hipogonadizm "hipogonadotropik hipogonadizm" olarak da adlandırılabilir.

Sekonder hipogonadizm nedenleri arasında ise;

1- GnRH Eksikliği, İHH, izole LH ve izole FSH eksikliği

2- Hipofiz yetmezliği

3- Prolaktin hormon fazlalığı

4- İlaçlar: morfin, steroidler vb.

5- Hipotalamus ve hipofiz tümörleri ve granülomatöz hastalıklar

6- Kafa travmaları

7- Ağır sistemik hastalıklar, üremi, hemokromatozis sayılabilir.

Hipogonadizmin bu tipinde testisler gelişme potansiyelini kaybetmediğinden uygun tedavi ile sekonder seks karakterlerinin geliştirilmesinin yanı sıra, fertilite de sağlanabilmektedir [10,11].

2.4.GEÇ BAŞLANGIÇLI ERKEK HİPOGONADİZMİ

Geç Başlangıçlı Hipogonadizm (GBH) ilerleyen yaşla birlikte ortaya çıkan ve erkeklerde tanımlanan bir sendromdur, patofizyolojisi henüz net olarak aydınlatılabilmiş değildir. İlerleyen yaşla birlikte adrenal bez (özellikle androjenlerde) ve testislerdeki hormon üretiminde azalma olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yaşlanan erkekte testosteronun diürnal ritmik salınımı bozulmaktadır. Ayrıca, LH ve insan koryonik gonodotropinine, testosteron cevabı da genellikle azalmaktadır. Tüm bunlar testosteronun yaşlanmayla azalmasında birer etkendir. Yaşlanmayla birlikte meydana gelen bu testosteron düzeyindeki azalma hem primer gonodal yetmezliğe hem de hipotalamo-hipofizer yetmezliğe bağlıdır[19,20]. Testisteki Leydig hücrelerinde; hücre düzeyinde steroidogenik yetenek ve bazı enzimlerde yaşlanmayla birlikte azalma olduğu ve bunun testosteron üretimindeki azalmayla bağlantısı olduğu saptanmıştır [21].

Klinik önemi giderek artmakla birlikte, prevelansı ne ülkemizde ne de dünyada henüz bilinmeyen ve çeşitli çalışmalarda farklı prevelans değerleri saptanan GBH'nin tanısı; bilinen herhangi bir hipotalamo-hipofizer ve adrenal yetersizliği olmayan erkek hastada, serum testosteron seviyesinin düşük, FSH ve LH değerlerinin yüksek saptanmasıyla konulmaktadır [23].

Serum testosteron düzeylerindeki eksiklik ile karakterize olan GBH, sıklıkta teşhis edilememektedir. Oysa GBH;

Kas gücünde ve kitlesinde azalma,

Kemik kitlesinde azalma ve osteoporoz,

Santral obezite,

Azalmış libido,

Uyku bozuklukları,

Konsantrasyon güçlüğü ve depresyon,

Bellek bozuklukları gibi,

Hayat kalitesini etkileyen komplikasyonlara sebep olabilmektedir. Tüm bu faktörlerin olası etkilerine bağlı olarak uzun dönemde androjen eksikliğinin "kırılganlık" ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir[22]. GBH klinisyenler tarafından iyi bilinmediği için genellikle hastalıkla ilişkili tüm bu bulgular, yaşlılığa atfedilmektedir. Tedavi edilemeyen GBH

vakalarında obezite, metabolik sendrom, diyabetes mellitus, kardiyovasküler olay gelişimi ve mortalitede artış olmaktadır. GBH'nın en önemli özelliği ise tanısı gibi tedavisinin de oldukça kolay olması ve uygun tedavi edildiği zaman komplikasyonlardan korunmanın ya da en azından azaltılabilmesinin mümkün olmasıdır. Ancak vakaların %5 gibi az sayıdaki oranı tedavi edilebilmektedir[23].

Anabolizan bir hormon olan testosteronun eksikliğinde kas ve kemik kitlesinde kayıp ve buna bağlı olarak sarkopeni, osteoporoz, düşmeler ve "kırılganlık" gibi geriatrik sendromların gelişiminde rol oynayabileceği literatürdeki az sayıdaki çalışmada bildirilmektedir. Diğer yandan, geriatrik olgularda düşük testosteron düzeylerinin kognitif fonksiyonlar üzerine olan etkisi tam olarak aydınlatılmış değildir. Düşük örneklem sayısına sahip kısa takip süreli çalışmalarda, hipogonadizmi olanların normogonad olan erkeklere göre verbal akıcılık, görsel-mekânsal bellek ile yapılandırma becerilerinde bozukluk olduğu saptanmıştır[24]. Bir başka çalışmada ise, Alzheimer hastalarında düşük testosteron seviyesinin kognitif değişiklik üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir [25].Hormon (testosteron) replasman tedavisinin, demansı olan ya da olmayanlarda kognitif fonksiyonları iyileştirici etkisi ile ilgili çalışma sonuçları ise çelişkilidir [26].

2.4.1.SEMPTOMLAR VE SORGU FORMLARI

Geç başlayan hipogonadizm tanısı için klinik semptomlar ve bunu destekleyen biyokimyasal veriler mutlaka olmalıdır. Kılavuzlarda yer alan GBH' nın en yaygın semptomları aşağıda ki tabloda (tablo 2 de) özetlenmiştir.

Geç ortaya çıkan erkek hipogonadizm bulguları(tablo 2)[18].

Azalmış libido	Zayıf sabah ereksiyonu
Erektil disfonksiyon	Depresif mood ve yorgunluk
Kognitif bozulma	Akantozis nigrikans
İnsülin rezistansı	Obezite, Metabolik Sendrom, DM tip 2
Kas kitle ve kuvvetinde azalma	Kemik yoğunluğunda azalma ve osteoporoz
Vitamin D eksikliği	Glukokortikoid ve opiod kullanımı

Tanının doğrulanması için bu semptomları olan hastaların mutlaka serumda düşük testosteron düzeylerinin tespiti ile desteklenmesi gerekmektedir[18]. Bahsedilen semptomlar total testosterondaki azalmaya ilaveten yaşlanmanın direkt etkisiyle de meydana gelmektedir. Bu semptomları daha iyi değerlendirebilmek ve tedavi takibinde kullanmak amacıyla çeşitli ölçekler geliştirilmiştir. Short Form-36 (SF-36),[27] European Male Aging Study (EMAS)[28], ADAM sorgu formu[29], International Index Erectile Function (IIEF)[30] ve Aging Males' Symptoms Questionaire (AMS-Q)[31] sık kullanılan sorgu formlarıdır. Bu formlardan GBH için en sık kullanılan ve Türkçe geçerlilik ve güvenirliğide yapılmış olan AMS-Q'dır [32]. Toplam 17 sorudan oluşan AMS-Q psikolojik, somatik ve seksüel olmak üzere 3 alt gruptan oluşmuştur. Bu formla semptomların şiddeti yanı sıra tipini de belirlemek mümkündür. Testosteron replasman tedavisinden (TRT) sonra hastalığın iyileşmesini göstermede bu formun duyarlılığının %73,6, özgüllüğünün ise %70,4 olduğu saptanmıştır ve özellikle bu hastalarda tedavi sonrası takipte kullanılabileceği önerilmektedir [33].

2.4.2.BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

GBH hastalarında biyokimyasal olarak serumda testosteron değerleri bakılmalıdır. Tüm kılavuzlar testosteron serum örneğinin sabah (8.00-10.00) ve en az iki defa alınması konusunda hemfikirdir. Total testosteron seviyesi 8 nmol/L (231 ng/dL)'nin altında olan semptomatik kişilerde eksik testosteronun yerine konulması önerilmektedir. Total testosteronun 12 nmol/L (346 ng/dL) seviyesinin üzerinde olmasının ise yeterli düzeyde testosteron olduğunu gösterdiği genel kabul görmüş bir bilgidir. Total testosteronun 8 ve 12 nmol/L arasında olan hastalarda ise tipik GBH semptomlarının varlığında tedavinin göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmektedir [34].

Özellikle semptomatik GBH hastalarında sadece total testosteron bakılması tanı için yetersiz olabilmektedir. Yaşlanmayla SHBG artacağından biyoaktif testosteron düşse bile total testosteron seviyesi normal olabilir. Dolayısıyla bu tür semptomatik ve total testosteron seviyesi normal veya 8-10 nmol/L arasında olan hastalarda tanıyı desteklemesi için serbest testosteron ve biyoaktif testosteron (www.issam.ch/freetesto.htm adresinden hesaplanabilir) bakılması önerilmektedir [3,35]. Serbest testosteron değerinin 225 pmol/L (6,5 ng/dL)'nin altında olması bu tür düşük-normal total testosteronlu hastalar için hipogonadizm lehine güçlü bir göstergesidir [36]. Biyoaktif testosteron için ise bu eşik değer 281 pg/mL olarak verilmektedir [37].

2.4.3.AYIRICI TANI VE ETİYOLOJİ

Pek çok akut hastalıkta da geçici olarak serum total testosteron düzeyi düşüklüğüne rastlanılmaktadır. Bu nedenle GBH tanısı için mutlaka dikkatli klinik inceleme ve tekrarlayan ölçümler gerekebilmektedir. Tip 2 DM gibi kronik hastalıklar, tiroid fonksiyon bozuklukları, hiperprolaktinemi, kronik obstruktif akciğer hastalıkları (KOAH), romatoid artrit, börek hastalıkları, HIV, obezite, metabolik sendrom, stres, hemokromatozis, GBH için risk faktörleri olabilecek kronik hastalıklar olduğundan bu durumların varlığı ayrıntılı olarak araştırılmalıdır[18].

Vitamin D eksikliği de GBH patogenezinde hayati rol almaktadır. Ayrıca TT seviyeleri depresif erkeklerde depresif olmayanlara göre belirgin olarak düşük tespit edilmiştir. Özellikle tedaviye dirençli, ciddi depresyonu olanlarda TT düzeyleri belirgin olarak düşüktür. Glukokortikoidlerin uzun süreli kullanımlarında hipogonadizm görülmektedir. Morfin ve ayrıca statinlerin de TT düzeylerini düşürdükleri pek çok çalışmada gösterilmiştir[18].

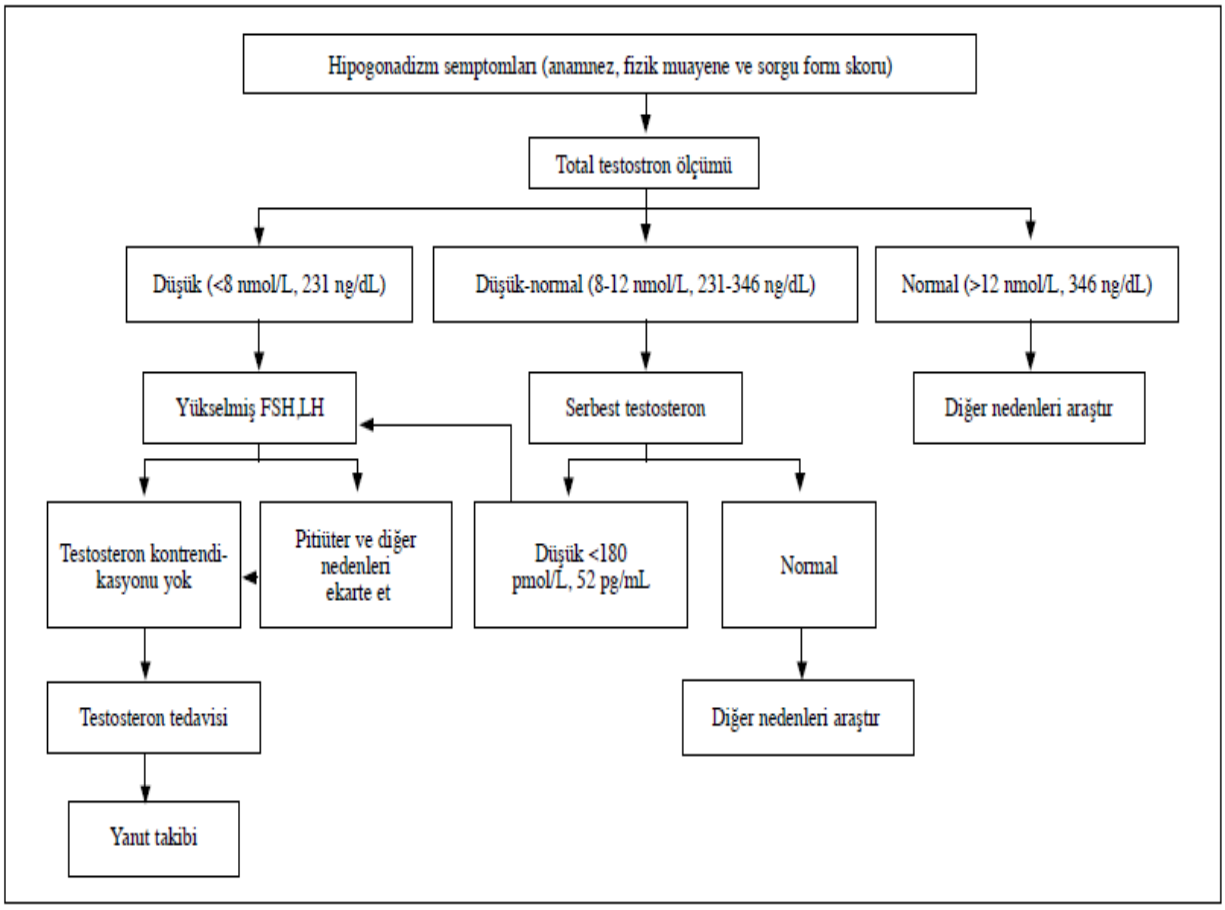
Geç Başlangıçlı Hipogonodizm Ayırıcı Tanısı(tablo 3)(18)	
Tip 2 DM	Hemokromatozis
Tiroid fonksiyon bozukluğu	KOAH
Hiperprolaktinemi	Vitamin D eksikliği
Obezite, metabolik sendrom	Depresyon
Romatoid Artrit	Glukokortikoid Tedavisi
HIV	Bazı ilaçlar(morfin, statin)
Renal hastalıkları	

2.4.4.GEÇ BAŞLANGIÇLI ERKEK HİPOGONADİZMİN TEDAVİSİ

GBH tanısındaki zorluklar, tedavi uygulanacak hastaların seçimine de yansımaktadır. GBH semptomlarının bulunan ve testosteron seviyesi düşük olan geriatrik olgulara hormon replasman (TRT) tedavisi önerilmektedir[35]. Ancak bu hastaların bir kısmında şikâyetler olmasına rağmen testosteron seviyesi normal olabilmekte, bir kısım hastanın ise testosteron seviyesi düşük olmasına rağmen herhangi bir şikâyeti bulunmamaktadır. Daha önceleri hem

olguların çeşitliliği hem de olası yan etkiler nedeniyle daha önceleri TRT'ye eskiden sıcak bakılmazken, günümüzde bu konuyla ilgili çalışmalar yapılmakta, tedavi için algoritmalar geliştirilmekte ve TRT'yi bu konuyla ilgilenen dernekler*(ISSAM: Uluslararası Yaşlanan Erkek Çalışma Derneği; ISA: Uluslararası Androloji Derneği; EAU: Avrupa Üroloji Derneği; EAA: Avrupa Androloji Derneği; ASA: Amerika Androloji Derneği; KOSAR: Kore Yaşlanan Erkek Araştırma Derneği)*önermektedirler. GBH tanı ve tedavisi için oluşturulmuş güncel bir algoritma Şekil 3'de verilmiştir [35].

Yaşlanan erkekte hipogonadizm tanı algoritması (şekil 3)



GBH tedavisindeki amaç eksik olan testosteronun yerine konulmasıdır. TRT dışında önerilen kanıta dayalı bir tedavi yoktur. Teorik olarak, kullanacağımız ürünün doğal, endojen ve hormonun fizyolojik seviyesini sürdürebilen özellikte olması, ayrıca aktif metabolitinin ise önemli yan etkilerinin olmaması ve güvenli olarak kullanılabilmesi, tüm bunların yanı sıra

semptomları da gidermesi gerekmektedir. Ne var ki, yukarıda sayılan özelliklerin hepsini sağlayan ürün günümüzde bulunmamaktadır[35]. Hastanın ve hekimin isteği, maliyet, uygulanacak formun avantaj ve dezavantajları değerlendirilerek uygun tedavi seçeneği belirlenmelidir.

Testosteron (T) replasman tedavisi için kullanılabilen pek çok T preparatı formu bulunmaktadır. Bunlar oral, intramuskuler, subkutanöz, bukkal, transdermal uygulamalar şeklinde olabilir. Oral veya parenteral yolla alındığında hızlı bir şekilde hepatik veya periferal metabolizmaya uğrar. Oral alım sonrası olan 17α alkalizasyon hızlı hepatik katabolizmaya engel olur fakat bu form oldukça hepatotoksik olduğu için artık pek tavsiye edilmemektedirler[38] .

1.Oral Testosteron Preparatları

17 α alkalize preparatlardaki metabolik sorunlar nedeniyle tek önerilen oral T preparatı T-undecanoate (TU)'dır. TU karaciğere uğramadan lenfatik yolla sistemik dolaşıma katılmaktadır[18].

2.Transbukkal Testosteron Preparatları

Oral TRT uygulamanın başka bir şekli mukozaya yapışan yavaş salınımlı bukkal-T-tablet (Striant SR) dir. Diş etine günde iki defa uygulanır. Uygulama bölgesinde irritasyon, inflamasyon, gingivit oluşabilir[18].

3.Transdermal Testosteron Preparatları

Transdermal uygulamanın yapışkan skoratal deri yamaları, jel, solüsyon uygulamaları şeklinde değişik şekillerde olabilir. Avrupa ve USA' de en çok kullanılan preparatlardır. İstenilen zamanda çıkarılabilir ve doz titrasyonu kolaydır. Başlangıç dozu %1 ve ya 2 hidroalkolik renksiz T jel in 5 g/gün şeklindedir. Dezavantajı partnere geçme olasılığı ve ciltte yaratabileceği irritasyondur[18].

4.EnjektableTestosteron Preparatları

Yağda depolanan 17β-hidroksil esterleri formu enjektable uygulanan şeklidir. Oldukça etkili bir TRT şeklidir. Pik serum T düzeylerine 72 saatte ulaşılır ve steroid ve androjen yanıtına göre 7-21 gün de bir uygulanır. Bu preparatların dezavantajı sirkadiyen T salınımı eksikliği

sonucu uygulamanın 2-3. gününde supra fizyolojik düzeyde T seviyelerine ulaşılması ve bunu izleyen haftalarda hipogonadal düzeylerin altına inmesi. Bu testosteronun aşırı salınımı özellikle yaşlı hastalarda polisitemi gibi tehlikeli yan etkilere neden olabilmektedir. T-undecanoate (TU) isimli yeni uzun salınımlı enjektable T preperatı ile bu problemler çok daha az sıklıktadır.

5.Pellet implantı Testosterone Preparatları

Başka bir uzun ömürlü preparat da pellet implantasyonudur. Kalça veya karın cilt altı yağ dokusu içine yerleştirilir. Bir çalışmada 3-6 ay süre ile sabit T düzeylerini sağladığı gösterilmiş. İnvazif bir uygulama şekli olup ve enfeksiyon riski var.

Tablo 4GBHTedavisinde Kullanılan testosteron preparatları.(18)	
Oral testosteron (Virigen testocaps 40 ng, Afro 25 mg)	Tek formu var. Testosteron Undecanote. Yemeklerle birlikte günde 2-3 kez 40-80 mg kullanılır.
Buccal Testosteron tablet (Striant 30 mg)	30 mg kontrollü salınım tab. günde 2 kez kullanılır. Yavaş salınımlıdır Uygulama bölgesinde irritasyon, inflamasyon, gingivit yapabilir.
Transdermal Testosteron Patch ve jel (Androderm 4mg/gün, Testogel saşe*)	1 veya 2 patch, 5-10 mg T her gün uygulanır. Partnere geçme olasılığı var. Cilt irritasyonu yapabilir.
Enjektabl testosteron (Sustanon 250 mg* Nebido 250 mg*)	7-21 günde bir uygulanır. Oldukça etkili. Pik düzeye 72 saatte ulaşır. Sirkadyen testosteron salınım eksikliği, polistemi yapabilir.
Pellet implantı	3-6 pellet sc uygulanır. Kalça, karın, cilt altı yağ dokusuna yerleştirilir. Uzun ömürlü. Serum T 1. ayda pik yapar ve 3-6 ayda normal aralığa iner. İnvaziv bir uygulama. Enfeksiyon riski vardır.
* Türkiye'de bulunan preparatlar.	

2.4.5.TRT'NİN FAYDALARI

Testosteron düzeyini normal seviyelere çıkarmak hipogonadizmin etkilerinin çoğunu iyileştirebilir. TRT; hastanın kendini iyi ve enerjik hissetmesini sağlar, duygu durumuna, seksüel fonksiyonlarına, vücut kitle ve kas yapısına, kardiyovasküler sistemine, kemik mineral dansitesine ve eritopoezise olumlu etkileri vardır (Tablo 4)

Tablo 5. GBH' de testosteron replasman tedavisi ve olası faydaları[39]

Testosteron replasman tedavisinin olası faydaları	**Testosteron replasman tedavisinin uygulaması**
Vücut yapısına etkisi Kas kitlesinde iyileşme Yağ kitlesinde azalma Orta veya zayıf yaşlı kişilerde kas gücünde artış Lomber spinal kemik mineral dansitesinde olası az fayda	Düşük travma kırığı veya osteoporozu olan kişilerde tedavinin 1-2 yıl sonrasında lomber spinal, femur boynu ve pelvisin kemik mineral dansitesi
Seksüel fonksiyon Tedavi öncesi düşük testosteron seviyesi olan hastalarda pozitif seksüel etki	Tedavi başlangıcında 3. ve 6. ayda sonrasında yıllık değerlendirme Erektil disfonksiyon tedavisini ayrıca değerlendir
Duygu durum ve yaşam kalitesi Tedavi öncesi düşük testosteron seviyesi olan hastalarda duygu duruma olumlu etki Yaşam kalitesine anlamlı etkisi bulunamamış	Tedavi başlangıcında 3. ve 6. ayda sonrasında yıllık değerlendirme
Tip 2 diabetes mellitus ve metabolik sendrom komponenetleri HbA1c ve insülin direnci üzerine küçük pozitif etki(karşıt görüşlü birkaç bulgu da mevcut)	Spesifik tavsiye yok

Testosteronun tüm bu olumlu etkilerinden dolayı son yıllarda kullanımında artış saptanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1993'den beri testosteron ürünlerindeki satışta %500 artış olduğu bildirilmiştir[40].

2.4.5.1.Seksüel istek, fonksiyon ve performansta iyileşme

Erkekteki normal seksüel fonksiyon psikolojik, nörolojik, vasküler ve endokrin faktörlerden oluşan kompleks bir olaydır [41]. Yaş, prostat hiperplazisi, vücut kitle indeksi, diyabet, kronik hastalıklar (kalp hastalığı, hipertansiyon), ilgili medikasyon, depresyon ve anksiyetenin seksüel bozukluğa neden oldukları ve birbirinden bağımsız olarak seksüel fonksiyonu etkiledikleri birçok çalışmada gösterilmiştir[42]. Yaşlanmayla testosteronda meydana gelen düşüşün cinsel istekte azalmaya neden olduğu ve TRT ile anlamlı düzelme saptandığı birçok çalışmada gösterilmiştir [43,44]. Erektil fonksiyon ile testosteron seviyesi arasında ise net bir ilişki olmadığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır [39].Bununla birlikte bir çalışmada; yaşlanmayla birlikte erkeklerde testosteron seviyesindeki azalma ile cinsel semptomların ilişkisi belirlenmiş, ancak bu ilişki testosteron seviyesi 8nmol/l'nin altında olanlarda net olarak gösterilmiştir[45].

2.4.5.2.Kemik Mineral Dansitesine etkileri

Osteoporoz sadece yaşlı kadınların bir hastalığı olarak görülse de yaşlanan erkekte de önemli bir sağlık sorunudur. Hatta kalça kırıklarının mortalite oranları erkeklerde kadınlara oranla 2 kat daha fazladır [46]. Birçok çalışmada testosteronun ve östradiyolün erkek kemik mineral dansitesine (BMD) direk etkisi olduğu ve buna bağlı hipogonadizmde %50 kalça kırığı, %20 ise semptomatik vertebra kırığı olduğu bildirilmiştir [47]. Erkeklerde de östradiolün BMD için önemli rolü birçok çalışmada vurgulanmıştır. Östradiolün testosteronun bir metaboliti olması ve yaşlanmayla testosteronun düşüklüğüne bağlı olarak östradiolünde rölatif düşüşü GBH hastalarındaki osteoporozun etyolojisi olarak düşünülmektedir. Dolayısıyla yaşlanan erkeklerdeki BMD' nin sürdürülebilmesi için bu iki seks steroidine ihtiyaç duyulmaktadır [4]. Kastrasyon sonrasında osteroporoz ve hızlı kemik kaybında artış olduğunun gösterilmesi de bu bilgileri desteklemektedir [48]. TRT sonrası etkinliğin değerlendirildiği plasebo kontrollü bir çalışmada; başlangıç total testosteron ortalama değeri 12,8 nmol/L olan yaşlı erkeklerde 3 yıllık TRT'nin BMD'ye etkisinin olmadığı, ancak başlangıçta total testosteronu 10 nmol/L'nin altında olan hastalarda vertebral BMD'de anlamlı iyileşmeler sağladığı bildirilmiştir [49]. Daha sonra yapılan başka bir çalışmada ise düşük-orta testosteron seviyesi olan hastalarda tedavinin BMD' ye etkisinin olmadığı gösterilmiştir [50]. Bu konuda sonuçları tutarsız olan iki meta-analiz bulunmaktadır ve bu tutarsızlığın sebebi olarak farklı preparatların kullanımı gösterilmektedir [51,52].

2.4.5.3.Vücut yapısı, kas kitlesi ve gücüne etkileri

Yaşlı erkeklerde testosteron seviyesindeki artışın gövdenin yaslandığı kitlede artışa, kollar ve bacaklardaki yağ dokusunda ise azalmaya neden olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Vücut yapısındaki bu olumlu etkiye karşın TRT'nin kas gücüne etkisi tartışmalıdır [4,49].Randomize plasebo kontrollü iki yeni çalışmada da benzer olarak; orta veya zayıf güçte, hareket kısıtlığı olan yaşlı erkelerde testosteron tedavisinin iyileşme sağladığı gösterilmiştir [53,54]. 36 ve 6 aylık testosteron tedavilerin uygulandığı plasebo kontrollü çalışmalarda ise sağlıklı yaşlı erkeklerde testosteron tedavisinin kas gücünde iyileşmeyi sağlamadığı ortaya çıkmıştır [49,50].

2.4.5.4. Duygu durum ve yaşam kalitesine etkileri

Genel olarak seks hormonlarının kognitif fonksiyonlar ve duygu durum üzerine etkileri olduğu düşünülmektedir. Yaşlılıktaki düşük testosteron seviyesinin depresyon, kötü kognitif fonksiyon ve hatta Alzheimer hastalığı ile birlikteliği bulunmaktadır. Deneysel çalışmalarda testosteronun nöroprotektif etkisi olduğu ileri sürülmüştür [4]. Testosteron seviyesi normalin altında olan erkeklerde testosteron tedavisinin duygu durum üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir. Bu etki, testosteron düzeyi düşük normal olan kişilerde gösterilememiştir[34]. Bu hastalarda seksüel disfonksiyonun psikolojik, duygusal durum ve yaşam kalitesini etkilemesi önemli bir konudur. Randomize plasebo kontrollü çalışmaların sonuçları, yaşam kalitesi ve depresyon üzerine testosteronun etkisinin tutarsız olduğu şeklindedir. Özellikle yaşam kalitesinin farklı anketlerle yapılması bu tutarsızlığın sebebi olarak düşünülmüştür [50,53].

2.4.5.5 Tip 2 diyabet ve metabolik sendrom komponentleri üzerine etkileri

Metabolik sendrom santral obesite, hipertansiyon, glikoz metabolizmasının bozulması ve kötü lipid profili gibi klinik durumları içeren, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz riskinin yüksek olduğu bir sendromdur. Yaşlanmayla birlikte her iki cinste görülme sıklığı artmasına rağmen erkeklerde bu oran daha fazladır [40]. Düşük testosteron seviyesi tip 2 diyabet ve/veya metabolik sendromu olan erkelerde yaygındır ve çalışmalarda testosteron seviyesi ile obezite, insülin direnci ve dislipidemi arasında ters ilişki olduğu rapor edilmektedir. Bu kısmi olarak testosteronun östradiole dönüşümündeki artışa bağlı olarak

meydana gelen aromataz aktivitesindeki artışla açıklanabilir(testosteron östradiyol dönüşümü artmış subkutanöz yağ dokusuyla bağlantılıdır) [55]. Hipogonodal erkeklerde tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gelişme riskinde artışın olduğu ileri sürülmüştür [56,57]. Ancak, şimdiye kadar yapılmış az sayıdaki plasebo kontrollü çalışmada, TRT'nin insülin direnci ve HbA1c üzerine etkisinin ya olmadığı ya da çok az faydası olduğu gösterilmiştir[58,59]. Dolayısıyla TRT'nin metabolik sendromun komponentlerine etkisinden söz edebilmek için geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.4.6.TRT'NİN OLASI RİSKLERİ

Testosteron replasman tedavisinin riskleri yaş, yaşam şartları ve diğer medikal durumlara bağlıdır. Eğer kişide prostat kanseri, benign prostat hiperplazisi(BPH) semptomları, karaciğer toksisitesi, tümör, uyku apnesi semptomları, konjestif kalp yetmezliği, jinekomasti, infertilite ve cilt hastalıkları varsa bu kişi için TRT risklidir. Eğer bu kişi baba adayı ise vereceğimiz testosteron HHT aksı inhibe edeceğinden TRT bu kişiler için de uygun değildir. TRT için risk faktörleri Tablo 6'de özetlenmiştir [40].

Tablo 6. Testosteron replasman tedavisinin olası riskleri
Meme ve prostat kanserinin ilerlemesini uyarmak
Benign prostat hiperplazisi semptomlarını kötüleştirmek
Karaciğer tümör ve toksisitesine neden olmak
Jinekomastiye neden olmak
Eritrositoza neden olmak
İnfertilite ve testiküler atrofiye neden olmak
Cilt hastalıklarına neden olmak
Uyku apnesini kötüleştirmek ya da neden olmak

2.4.7.KONTRENDİKASYONLAR

Testosteron replasman tedavisi için kontrendikasyonlar Tablo 7'da verilmiştir. Bu durumların TRT'ye başlamadan önce iyi bir anamnez, fizik ve laboratuar incelemeyle mutlaka değerlendirilmesi gerekmektedir. Örneğin prostat kanseri TRT için kesin kontrendike bir

durumdur. PSA, rektal muayene gibi prostat kanserini ekarte etmemizi sağlayan incelemeler yapılıp bunlar normalse TRT başlanmalıdır. Literatürde tartışılan ancak net bir öneri bulunmayan diğer bir durum ise; prostat kanseri olup başarıyla tedavi edilmiş, rezidüel tümör için klinik ve laboratuar kanıt olmayan hastalarda TRT tedavisidir [40].

Tablo 7. Testosteron Replasman Tedavisinin Kontrendikasyonları[40]
Prostat kanseri
Meme kanseri
Prostat nodülleri veya sertlik
Açıklanamayan PSA yüksekliği
Eritrositoz (>%50)
Benign prostat hiperplazisi ile birlikte yüksek alt üriner sistem semptomları (IPSS>19)
Stabil olmayan konjestif kalp yetmezliği (Class 3 veya 4)
Ciddi tedavi edilmemiş uyku apnesi sendromu

2.4.8.TAKİP

Tedavi öncesi temel ve sonrasında periyodik değerlendirmeler TRT başladığımız hastalar için mutlaka yapılmalıdır. Birçok kaynak takibin TRT'nin yan etkilerinden ve risklerinden korunmak için yapılması gerektiğini önermektedir. Tavsiye edilen tedavi öncesi total testosteron, PSA, karaciğer enzimleri, lipid profili, hemoglobin ve hemotokritin bakılması, tedaviden sonrada riskler ve yan etkiler değerlendirilerek belli sürelerde bu tetkiklerin tekrarlanması şeklindedir. Hedeflediğimiz testosteron değeri 350-1050 ng/dL'dir, ancak bazı hastalarda cevap daha düşük-normal değerlerde de alınabilmektedir. TRT'nin hangi risk faktörlerinde veya yan etkilerinde nasıl izleneceği Tablo 8'deözetlenmiştir[60].

Tablo 8. Testosteron Replasman Tedavisinin İzlemi[60]	
Ne için izlem	**Ne zaman izlem**
Uyum	Olası sorunları tanımlamak için başlangıçta ve her visitde
Yan etkiler- Genel	3. ayda, sonrasında yıllık
Yan etkiler-form spesifik	Bukkal: Eğer tat değişikliği varsa irritasyon açısından diş eti ve bukkal mukoza muayenesi Enjeksiyon: Özellikle yaşlı hastalarda duygu durum ve libidodaki dalgalanmaların sorgulanması ve aşırı eritrositozu belirlemek için hemotokrit incelenmesi Yama: Uygulanan bölgede doku reaksiyonu bulgularını araştır Jel: Giydiği kıyafetlere bulaşma ya da ciltten cilde temas yollarıyla başka kişilere geçebileceğinin öğretilmesi
Kemik mineral dansitesi	Düşük kemik kırıkları ve osteoporozu olan hipogonadal erkeklerde 1-2 yılda bir
Hemoglobin, hemotokrit	Başlangıç, 3-4.ayda, 1. yılda ve sonrasında yıllık kontrol. Eğer hemotokrit >%50 ise normal seviyelere ulaşana kadar tedavi kesilir, uyku apnesi ve hipoksi değerlendirilir, düşük dozda tekrar başlanabilir
Lipid profili	Başlangıç, 6. ve 12. aylarda, sonrasında yıllık
Karaciğer enzimleri	Periyodik olarak
Prostat	Başlangıçta ve 3. ayda rektal muayene ve PSA bakılır sonrasında kılavuzlara göre karar verilir
Tedavi cevabı	3-4. ayda, sonrasında yıllık
Testosterone seviyesi	Başlangıç Transdermal jel: tedaviden 2 hafta sonra Başlangıçtan 3 ay sonrası için; • Cypionate/enanthate: enjeksiyonların tam arasında • Transdermal yama: yama uygulandıktan 4-8 saat sonra • Bukkal tablet: uygulamadan hemen önce

3. GEREÇ VE YÖNTEM:

3.1. Etik kurul onayı:

60 yaş üstü erkek hastalarda Geç Başlangıçlı Hipogonadizm'in Ayrıntılı Geriatrik Değerlendirme parametreleri üzerine olan etkisinin araştırılması" başlıklı bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 21.04.2016 tarih 2510-GOA protokol no'lu kararı (EK-1) ile uygun bulunmuştur.

3.2. Hasta Seçimi:

Etik kurul onayı alındıktan sonra Nisan 2016-Kasım 2016 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Geriatri Bilim Dalı'nda görülen hastalar ile çalışma dizaynına uyan ve dosya kayıtlarında eksik verisi olmayan 172 geriatrik olgu, çalışma hakkında bilgilendirilip yazılı onamları alınarak, prospektif çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya 60 yaş üstü erkek olan, herhangi bir sebeple merkezimize başvuran ve dışlama kriteri olmayan hastalar dahil edildi.

Hasta dışlama kriterleri

- Değerlendirmeler sırasında deliryum tablosunda olan hastalar
- Psikotik hastalığı olanlar (şizoaffektif bozukluk vs.)
- Tedaviye dirençli majör depresif bozukluğu olanlar
- Son 6 ay içinde günlük yaşam aktivitelerini ve kognitif fonksiyonu etkileyecek akut hastalık (örneğin ortopedik cerrahi, yoğun bakımda takip edilme, akut koroner sendrom, serebrovasküler hastalık gibi) öyküsü olanlar ile malignite (kür sağlanmamış tedavi almakta olan), paraneoplastik sendrom, akut böbrek yetersizliği, akut karaciğer karaciğer yetersizliği, tedavisiz tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar
- Seks Hormon Bağlayıcı Globulin (SHBG) düzeyinde değişikliğe yol açan obezite, nefrotik sendrom, Glukokortikoid, progestin, androjen kullanımı, Hipotiroidizm, Hepatik siroz, Antikonvülzan kullanımı, Hipertiroidi Östrojen kullanımı, HIV enfeksiyonu

- Hipotalamo-hipofizer yetersizlik, adrenal yetersizlik gibi sekonder hipogonadizm yapabilecek başka bir hastalığı olanlar
- Alkol ve madde bağımlısı hastalar
- Son 6 ay içinde testosteron hormon replasman tedavisi almış hastalar
- 60 yaşından genç hastalar
- Kadın cinsiyette olan hastalar

Ayrıntılı Geriatrik Değerlendirme

Geriatri kliniğine başvuran 60 yaş üstü tüm erkek hastalara ayrıntılı geriatrik değerlendirme amacıyla, nörokognitif değerlendirme için; Montreal Kognitif Değerlendirme Ölçeği (MOCA) (9 yıl ve üstü eğitim almış bireylere)**,** Mini Mental Durum Muayenesi (MMSE) (5-8 yıl eğitim almış bireylere) ve Kognitif Durum Testi (COST) (4 yıl ve altı eğitim almış bireylere) , duygu durum değerlendirmesi için; Yesavage Geriatrik Depresyon Ölçeği (YGDS) ,günlük yaşam aktiviteleri değerlendirmesi için; Enstrümental günlük yaşam aktiviteleri testi (EGYA) ve Temel Günlük Yaşam Aktivitesi (TGYA) ,denge ve yürümenin değerlendirilmesi için; Kalk ve Yürü testi, Tinetti Performans ve Mobilite Değerlendirmesi (POMA), nutrisyonel değerlendirme için; Mini Nütrisyonel Değerlendirme (MNA) ve klinik değerlendirme için; Klinik Demans Evrelendirme Ölçeği (CDR) uygulanmaktadır[61].

3.3. Laboratuar Ölçümleri;

Geriatri servisimizde takip edilen erkek hastaların GBH tetkiki açısından FSH, LH, TT, sT testleri yanı sıra biyokimyasal, metabolik ve nutrisyonel durumlarının tespiti rutin laboratuar testleri yapılmaktadır. Çalışmada bu kayıtlar kullanıldı. Tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kolesterol seviyeleri, tiroid stimülan hormon (TSH), HbA1c, vitamin B12, folik asit ve vitamin D düzeyleri, DEÜ Hastanesi Merkez Laboratuarı'nda çalışıldı. Tüm bu biyokimyasal testler Diagnostic Modular Systems Autoanalyzer (Roche E170 and P-800, İsviçre) cihazında çalışıldı. Serum 25 (OH) vitamin D düzeyi ve serbest testosteron radyo immünoassay (RİA) yöntemle ölçüldü[62].

3.4. Geç Başlangıçlı Hipogonadizm tanısı

GBH tanısı 60 yaş üzeri erkek hastalarda total testosteron seviyesinin 8 nmol/L (2,31ng/mL)'in altında olması ve sekonder hipogonadizm yapan sebeplerin ortadan kaldırılmasıyla konulmaktadır. Total testosteronun 12 nmol/L (3,46 ng/mL) seviyesinin

üzerinde olması GBH' nin olmadığını göstermektedir. Total testosteron 8 ve 12 nmol/L arasında olan hastalarda ise tipik GBH semptomlarının varlığında GBH tanısı konulabilmektedir[18]. GBH' ye bağlı olabilecek kognitif disfonksiyon, depresif semptomlar, yorgunluk, kas güçsüzlüğü gibi semptomlar geriatrik olgularda sık görülebileceği için semptom sorgulaması yapılmadan TT düzeyi 8nmol/L (2,31 ng/mL) altında olan hastalar, sekonder hipogonadizm ekarte edildikten sonra GBH olarak kabul edildi.

3.5. İstatistiksel analiz:

Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. Sürekli değişkenler normal dağılım açısından Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılımda olan sürekli değişkenler bağımsız iki grup arası farkların testi ile değerlendirildi. Normal olmayan dağılımda sürekli değişkenler Mann-Whitney U test ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler arasındaki farklar Ki-Kare ve Fisher Kesin Ki-Kare testleri ile değerlendirildi. Bağımlı gruplar arasındaki kategorik değişkenlerin fark analizi McNemar testi ile değerlendirildi. Kappa değeri tutarlılık için kullanıldı. $p<0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS 15,0 (SPSS Inc.) ile yapıldı. Kaufman ve ark. (2005)'nın makalesine göre; geriatrik olgularda GBH sıklığı ortalama %5.1 olarak kabul edildiğinde %3 kabul edilebilir hata ve %95 güven düzeyinde, en az 144 hastanın çalışmaya dahil edilmesine karar verilmiştir[63].

4. BULGULAR:

172 erkek geriatrik olgu çalışmaya dahil edildi. Olguları GBH olan ve GBH olmayan olarak iki guruba ayırdığımızca GBH olan hasta sayısı 61 (%35.5) ve GBH olmayan hasta sayısı 111 (%64.5) olarak saptandı (Tablo 9).

GBH olmayanların yaş ortalaması 75.59 ± 7.56 ve GBH olanların yaş ortalaması 79.02 ± 8.09 olup aralarında anlamlı bir fark saptandı ($p<0,05$). Her iki grup arasında yaşanan ortam, eğitim yılı, medeni durum, Charlson Komorbidite İndeksi ve kullanılan ilaç sayısı açısından fark yokken ($p>0.05$); üriner inkontinans varlığı, düşme ve uyku problemi GBH olan grupta daha fazlaydı ($p<0.05$) (Tablo 9). Komorbiditeler açısından değerlendirildiğinde; KOAH ve konjestif kalp yetmezliği GBH grubunda daha sıktı ($p<0.05$) ; demans, depresyon, SVO, diyabete, hiperlipidemi, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, tiroid hastalığı ve osteoporoz açısından gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0.05$). Her iki grupta da TSH, Vitamin B12, folik asit, trigliserit, LDL-Kol ve HDL-Kol düzeyleri benzerken($p>0.05$); albümin, hemoglobin ve 25OH D VİT değerleri gruplar arası farklılık göstermekteydi ($p<0.05$) (Tablo 9).Yapılan ayrıntılı geriatrik değerlendirme sonrasında MMSE, MOCA, COST, YGDS, EGYA, saat çizme testi ve CDR skorları GBH olan ve olmayan her iki grupta benzerdi ($p>0.05$).Buna karşın TGYA, POMA (Denge/Yürüme/Total), Kalk ve Yürü test skorları her iki grup arasında farklılık göstermekte idi($p<0.05$) (Tablo 9).

Gruplar arasındaki yaş etkisi ortadan kaldırıldığında KKY, KOAH, TGYA, POMA denge/yürüme/total ve kalk ve yürü test skorları arasındaki anlamlılığın devam ettiği görüldü ($p<0.05$).

Tablo -9: Geç Başlangıçlı Hipogonadizm varlığına göre hasta özellikleri

	GBH yok N:111	**GBH var N: 61**	***P değeri***
Yaş (yıl)	75.59 ± 7.56	79.02 ± 8.09	0.007
Eğitim yılı (yıl)	8.71 ± 4.45	8.67± 4.95	*0.956*
İlaç sayısı	6±3.57	6.62±3.43	*0.296*
Charlson	1.22±0.87	1.56±1.35	*0.117*
Ortam (%)			
Eşi ile yaşayan	81.0	85.7	*0.494*
Diğer	19.0	14.3	
Medeni durum (%)			
Evli	85.7	95.2	*0.153*
Evli olmayan	14.3	4.8	
Semptomlar %			
Unutkanlık	84.9	85.7	*0.890*
Noktüri	73.6	81.1	*0,293*
Üriner inkontinans	33	54.5	*0,008*
Düşme	31.1	47.3	*0,044*
Denge bozukluğu	49.5	50.9	*0.866*
Ağrı	27.4	27.8	*0.955*
Uyku	37.7	59.3	*0.010*
Komorbiditeler(%)			
Demans	42.3	34.4	*0.310*
Depresyon	29	25	*0.590*

SVO	11.2	20	*0.129*
Diyabetes Mellitus	30.2	32.1	*0.798*
Hiperlipidemi	13.2	8.9	*0.421*
Hipertansiyon	56.1	69.1	*0.109*
İskemik kalp hastalığı	29.0	29.1	*0.987*
Konjestif kalp yetmezliği	0.9	14.5	*0.000*
Periferik Arter Hastalığı	3.7	3.6	*0.974*
KOAH	6,5	20	*0.010*
Tiroid hastalığı	4.7	10.9	*0.135*
Osteoporoz	4.7	5.5	*0.828*
Kognitif değerlendirme testleri			
MMSE	21.85±7.34	21,74± 7,60	*0.717*
MOCA	20.77±5.77	19.58±7.56	*0.706*
YGDS	2.92±3.07	3.86±3.11	*0.173*
TGYA	88.33±15.18	76.59±25.25	*0.006*
EGYA	9.01±5.63	9.89±12.73	*0.568*
COST	20.38±7.26	17.30±8.64	*0.476*
SAAT	3.51±1.80	3.22±1.60	*0.419*
CDR	1.07±0.95	1.13±0.96	*0.756*
DENGE	13.09±3.91	10.97±5.04	*0.022*
YÜRÜME	10.37±3.04	8.77±3.75	*0.011*
POMA	23.57±6.46	20.30±7.86	*0.021*
KALK ve YÜRÜ (sn)	13.77±6.15	18.12±10.19	*0.037*

Laboratuvar testleri			
Albumin (g/dl)	4,05±0,50	3.72±0.69	*0.004*
Hgb (g/L)	13,55±1.29	12.17±1.88	*0.000*
TSH (uIU/mL)	1.42±0.97	2.39±5.72	*0.271*
25(OH)D (ng/ml)	18.47±12.69	13.50±8.19	*0.036*
Vitamin B12 (pmol/L)	385.19±305.78	411.02±353.12	*0.661*
Folikasit (ng/mL)	11.30±38.33	10.10±12.44	*0.842*
Trigliserit (mg/dL)	132.87±61.94	141.05±77.01	*0.510*
HDL-kol (mg/dL)	48.40±13.39	44.07±11.06	*0.066*
LDL-kol (mg/dL)	121.39±36.97	114.77±39.79	*0.343*

CCI: Charlson Komorbite İndeksi, SVO: Serebrovasküler Olay, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, HDL-C: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, LDL-C:Düşük Dansiteli Lipoprotein , TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon, COST: Kognitif Durum Testi; MMSE Mini Mental Durum Değerlendirme Testi; MNA:Mini Beslenme Değerlendirilmesi, POMA:Tinetti Performans ve Mobilite Değerlendirmesi; YGDS:Yesavage Geriatrik Depresyon Skalası, MOCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme, CDR: Klinik Demans Değerlendirme.

Hastalarımızı demans olan gurup ve olmayan gurup olarak ikiye ayırdığımızda Pearson korelasyon analize göre olgular arasında total testosteron seviyesi ile yaş ve MMSE, COST, MOCA, saat testi, CDR, YGDS, denge, yürüme, POMA, Kalk ve Yürü, TGYA, EGYA ve MNA arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Demans olmayan grupta total testosteron seviyesi ile MMSE, COST, MOCA, saat testi, CDR, Kalk ve Yürü, EGYA ve MNA arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken ($p>0.05$); yaş ile ters zayıf bir korelasyon ve YGDS, POMA-yürüme, total-POMA ve TGYA Ölçeği skoru arasında zayıf bir korelasyon saptandı($p<0.05$).

5.TARTIŞMA VE SONUÇ:

Bu çalışma GBH'nın Demansı olan ve olmayan geriatrik olgularda kognitif fonksiyonlara olan etkisini değerlendirmiş ancak GBH ile kognitif fonksiyon arasında ilişki olmadığını göstermiştir.

Dünya nüfusu, beklenen yaşam süresinin uzamasıyla birlikte, giderek yaşlanmaktadır Geriatrik olguların sayısı 1900'lü yıllardan bu yana 10 kat artmıştır ve gelecekte de artarak devam edeceği öngörülmektedir. GBH ilerleyen yaşla birlikte ortaya çıkan ve erkeklerde tanımlanan bir sendromdur, ancak patofizyolojisi henüz aydınlatılabilmiş değildir. Serum testosteron düzeylerindeki eksiklik ile karakterize olan GBH' ye sıklıkta tanı konulamadığı ve bu nedenle tedavi verilemediği bilinmektedir. Oysa GBH kas gücünde ve kitlesinde azalma, kemik kitlesinde azalma ve osteoporoz, santral obezite, azalmış libido, uyku bozuklukları, konsantrasyon güçlüğü, bellek bozuklukları ve depresyon gibi hayat kalitesini etkileyen komplikasyonlara sebep olabilmektedir. Tüm bu faktörlerin olası etkilerine bağlı olarak uzun dönemde androjen eksikliğinin kırılganlıkla da ilişkili olabileceği de bildirilmiştir[64].

GBH klinisyenler tarafından iyi bilinmediği için genellikle hastalıkla ilişkili tüm bu bulgular, yaşlılığa atfedilmektedir. Tedavi edilemeyen GBH vakalarında obezite, metabolik sendrom, diyabetes mellitus, kardiyovasküler olay gelişimi ve mortalitede artış olmaktadır. GBH' nin en önemli özelliği ise tanısı gibi tedavisinin de oldukça kolay olması ve uygun tedavi edildiği zaman komplikasyonlardan önlenebilmesi ya da en azından azaltılabilmesinin mümkün olabilmesidir. Bununla birlikte, vakaların yalnızca %5 gibi az oranda tedavi edilebilmesi de hastalığın çarpıcı bir yönüdür[65]. Bu nedenle bu çalışmada, ülkemizdeki GBH prevelansını belirleyerek konuyla ilgili farkındalık yaratmak ve GBH' nin demansı olan ve olmayan olgularda kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini saptamak amaçlanmıştır.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda GBH prevelansı 30-69 yaş arasında %7,0 ve 70 yaş üzerinde %18,4 olarak bildirilmiştir, ancak dünya genelinde GBH sıklığının değerlendirilen popülasyonun yaş ortalamasına bağlı olarak %5-30 arasında değişebileceği öngörülmektedir[66]. GBH' nin çalışmamızdaki sıklığı %35,5 olarak bulunmuştur. Bu oranın yüksek olmasının sebebi, çalışmamızdaki hasta yaş ortalamasının 77,6 gibi yüksek bir değerde olmasından kaynaklanabilir. Aynı zamanda, bu yüksek prevelans GBH' nin eğer

tetkik edilmez ya da akla gelmez ise, ne kadar sıklıkla gözden kaçabileceğini de göstermesi açısından kıymetlidir

GBH' nin bahsedilen çok sayıdaki komplikasyonu içerisinde dikkat çekici olanlardan birisi de kognitif disfonksiyondur. Santral sinir sistemi regülasyonunu sağlayan hormonların başında gonodal steroidler özellikle de testosteron gelmektedir. Testosteronun özellikle hipotalamus ve limbik sistemdeki androjen reseptörlerini uyararak beynin prenatal seksüel diferansiasyonu ve kognisyona katkı sağladığı bilinmektedir. Örneğin yapılan deneysel çalışmalarda kastrasyon sonrası ratlarda, testosteron replasman tedavisiyle pre-frontal korteks ve hipokampustaki nöronal yoğunluğun arttığı gösterilmiştir[67]. Diğer yandan, düşük testosteron düzeylerinin beta amiloid peptid ve tau hiperfosforilasyonunun gelişimini uyardığı ve nöronal hücre ölümüne sebep olduğu; testosteron replasman tedavisi ile bu patolojik bulguların gerileyebildiği saptanmıştır[68]. Bu bulgular, testosteronun insanlarda da başta frontal lob işlevlerinin etkilenmesine bağlı olarak yürütücü fonksiyonlar üzerinden belleği etkileyebileceğini ve testosteronun özellikle AH tedavisinde kullanılabilecek umut verecek bir ajan olabileceğini düşündürmüştür.

Ancak klinik çalışma sonuçları,testosteron düzeyleri ve kognitif fonksiyon arasındaki ilişkiyi net olarak ortaya koyamamıştır. Düşük örneklem sayısına sahip çalışmalarda, hipogonadizmi olanların normogonad olan erkeklere göre verbal akıcılık, görsel-mekânsal bellek ile yapılandırma becerilerinde bozukluk olduğu saptanmıştır[69]. Bir başka çalışmada, yüksek serum testosteron düzeyi olan erkeklerde AH insidansının azalmış olduğu ve AH olanlarda, aynı yaş grubundaki kognitif sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubuna göre daha düşük testosteron oranlarının olduğu bildirilmiştir[70]. Çalışmamız bahsedilen kesitsel klinik çalışmalardan farklı olarak, hem demansı olan hem de kognitif olarak sağlıklı olan geriatrik olgularda; hipogonadizm varlığı ile testosteron, FSH, LH seviyelerinin kognitif yetersizlikle ilişkisi olmadığını göstermiştir.

Çalışmamızda, GBH ile demans arasında bir ilişki gösterilememesinin temel nedeni, her hastaya AGD uygulanarak, kognitif fonksiyonu etkileyebilen demans dışındaki depresyon, uyku bozukluğu, folik asit, vitamin B12, vitamin D eksikliği ile hipotiroidizm gibi faktörlerin ekarte edilmiş olması olabilir. Bu detaylandırma bulgularımızın güvenirliği arttırmaktadır. Üstelik literatürde yer alan az sayıdaki longitudinal çalışmaların çoğunda, hipogonadizm ile kognisyon arasında anlamlı ilişki bulunamaması da sonuçlarımızı desteklemektedir.

AH olanlarda düşük testosteron seviyesinin takipler sırasında kognitif fonksiyondaki bozulma ile ilişkisinin olmadığının gösterilmiş olması ve hafif kognitif bozukluğu olanlarda 8 yıllık takip sırasında testosteron dahil seks hormonlarının AH' ye ilerleyişte etkisinin gösterilememiş olması önemlidir[71]. Demansı olan ya da olmayanlarda, testosteron replasman tedavisinin, kognitif fonksiyonları üzerine etkisi ile ilgili çalışma sonuçları ise çelişkilidir[72]. Haren ve ark, 12 aylık oral testosteron replasman tedavisinin MMSE ve GDS skorları üzerine etkisinin olmadığını bildirmişlerdir[73]. Bir başka çalışmada, 66-86 yaşları arasında 50 kognitif sağlıklı olguya intramusküler yüksek doz testosteron tedavisi uyguladıkları randomize çift kör çalışmada, testosteron tedavisi alanlarda kısa süreli bellekte bozulma saptamışlardır[74]. Buna karşın, randomize plasebo kontrollü bir başka çalışmada 24 haftalık testosteron tedavisi ile MMSE skorlarında ılımlı bir artış olmuştur [75].

Ülkemizde topikal testosteron preparatı olmadığı için ve intramusküler depo formunun özellikle geriatrik olgularda sıvı retansiyonu, uyku apne sendromu, polisitemi, kardiyovasküler olay ve prostat kanserine sebep olabilmesi nedeniyle[76] uygulanamamış olması, hastalarımızın tedavi takip değerlendirilmesinin yapılamamasına neden olmuştur. Bu nedenle gelecekte yapılacak kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın sekonder sonuçları arasında GBH olanlarda KKY ve KOAH vakalarının daha sık olduğu görülmüştür. Bu bulgular önceki çalışma sonuçlarıyla uyumludur. Düşük testosteron düzeylerinin baroreseptör sensivitesinde ve kalp atım variabilitesinde azalma gibi kardiyak olumsuz etkileri olsa da, kalp kası üzerine direkt bir etkisi olduğu bilinmemektedir. Ancak hipogonadizmde meydana gelen iskelet kas gücünde azalma egzersiz kapasitesinde azalmaya sebep olarak kalp yetersizliği semptomlarını şiddetlendirebilir[77]. Bir diğer olası mekanizma ise GBH'in sarkopeniye sebep olarak, kardiyak ve solunum kaslarında miyopati yapması ve böylece KKY ve KOAH prevelansının daha fazla görülmesine yol açması olabilir[78]. Çalışmamızda GBH'si olanlarda denge, yürüme fonksiyonlarının daha kötü olması ve yürüme hızlarında azalma olması hipogonadizm-sarkopeni ilişkisini destekler görünmektedir.

Çalışmamızın güçlü yönleri hem demansı olan hem de kognitif sağlıklı olguların değerlendirilmiş olması, yeterli örneklem sayısına ulaşılması, tüm hastaların 60 yaşın üzerinde olup ayrıntılı geriatrik değerlendirme uygulanmış olması ve kognitif yetersizliğe sebep olabilecek olası faktörlerin gözden geçirilmiş olmasıdır. Kısıtlı yönleri ise kognitif

fonksiyonun MMSE ile değerlendirilmiş olması, kognitif alt alanlarının tek tek ilişkisinin irdelenmemesi, kesitsel bir çalışma olması ve hipogonadizm tanısı konulan hastalarda tedavi verilip etkinliğin araştırılamaması sayılabilir.

SONUÇ:

Sarkopeni, osteoporoz, santral obezite, azalmış libido, uyku bozuklukları, konsantrasyon güçlüğü, kırılganlık ve depresyon gibi hayat kalitesini etkileyen çok sayıda komplikasyonu olan Geç Başlangıçlı Hipogonadizmin geriatrik olgulardaki prevelansı %35.5'dir. Bu yüksek oran GBH'nin semptom olsun ya da olmasın tüm geriatrik olguların tetkik edilmesi gerektiğini göstermektedir. Çalışmamız, demansı olan ve olmayan olgularda GBH nin ve düşük testesteron düzeyinin kognitif disfonksiyona sebep olmadığını; ancak temek günlük yaşam aktiviteleri, denge ve yürüme fonksiyonlarını etkileyerek fonksiyonelliği azaltabileceğini göstermiştir.

Kaynakça

1. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, et al. Investigation, treatment, and monitoring of lateonset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations.J Androl 2006;27:135-7.

2. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJi et al. International Society of Andrology (ISA); International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM); European Association of Urology (EAU): Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations. Eur Urol 2005;48:1-4.

3. Ucer O, Gumus B, Okur M, Karatas TC, Buyuksu C. Does Late- Onset Hypogonadism Occur by Aging? The Evaluation of IIEF, Ams-Q and Biochemical Parameters. Turkiye Klinikleri J Med Sci 2010;30:73-8.

4. Mäkinen JI, Huhtaniemi I. Androgen replacement therapy in lateonset hypogonadism: current concepts and controversies - a minireview. Gerontology 2011;57:193-202.

5. Shigehara K, Namiki M. Late-onset hypogonadism syndrome and lower urinary tract symptoms. Korean J Urol 2011;52:657-63.

6. Feldman HA, Longcope C, Derby C, Johannes C, Araujo AB, Coviello A, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:589-98.

7. Kadıoglu A, Basar M, ve ark. Erkek ve Kadın Cinsel Saglıgı. Öztürk M, Karaman M_; Hormonal Nedenler (içinde). _stanbul: Acar Matbaacılık, 2004: 87-94.

8. Ander H. Tüyk Sınavı II. Hazırlık Kursu Ders Notları Kitabı. Orhan_; Erkek Üreme Fizyolojisi (içinde). _stanbul: Kongre Basımevi,2005: 257-259.

9. Snyder PJ: Diseases of the anterior pituitary . In Felig P, Frehman LA (eds): Endocrinology and Metabolism, 4th end, McGraw-Hill, Boston, 2001, pp 173-216.

10.Shlomo Melmed L, Kleinberg D. Hypogonadotropic Hypogonadism. In: Larsen R, Kronenberg HM, Melmed S, Williams Text Book of Endocrinology (10nd ed) Saunders, Philadelphia 2003, pp 177-279.

11.Jockenhövel F, Male Hypogonadism, First Edition, UNI-MED Verlag AG, Bremen 2004 pp 12-118.

12.Burris AS, Rodbard HW, Winters SJ, et al. Gonadotropin therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism: The response to human chorionic gonadotropin is predicted by initial testicular size. J Clin Endocrinol Metab 1988;66:1144-9.

13-Welt C, Sidis Y, Keutmann H, et al. Activins, inhibins, and folistatins: From endocrinology to signaling. A paradigm for the new millennium. Exp Biol Med 2002;227:724-52.

14. Wespes E: The Aging penis. World J Urol 2002; 20: 36-39.

15. Kadıoglu A, Atan A, Cangüven Ö, Gürkan L, Özgök Y. Yaslanan Erkekte Geç Baslayan Hipogonadizm Tanı, Tedavi ve Takip Klavuzu. _stanbul 2005.

16. Çavusoglu H.Tıbbi Fizyoloji. Dogan A. Böbrek Üstü Bezi Koreks Hormonlar (içinde) _stanbul: Alemdar Ofset, 1996: 957-970.

17. Swerdloff RS, Wang C, Cunningham G, Dobs A, et al. Long-Term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonodal men. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(12): 4500-10.

18. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği,2015 Adrenal Ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu;8.Baskı.

19. Morales A, Morley JE, Heaton JPW. The Aging Male. AUA 2002; Course 246.

20. Bhasin S, Bremner WJ. Clinical review 85: Emerging issues in androgen replacement therapy. J Clin Endocrinol Metab 1997;82: 3-8.

21. Lamberts SW, van den Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging. Science 1997;278:419-24.

22. Ogawa S. Role of androgen in the elderly. Frailty and androgen. Clin Calcium. 2013 Aug;23(8):1117-22.

23. Bhattacharya RK, Bhattacharya SB. Late-Onset Hypogonadism and Testosterone Replacementin Older Men. Clin Geriatr Med. 2015 Nov;31(4):631-44.

24. Greenlee MW. Human cortical areas underlying the perception of optic flow: brain imaging studies. Int Rev Neurobiol 2000;44:269–92.

25. Bassil N, Morley JE. Late-life onset hypogonadism: a review Clin Geriatr Med. 2010 May;26(2):197-222.

26. Beauchet O. Testosterone and cognitive function: current clinical evidence of a relationship. Eur JEndocrinol 2006;155:773–81.

27. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: a User's Manual, Revised 2nd Printing Boston MA (USA): The Health Institute, New England Medical Center, 1994.

28. Lee DM, O'Neill TW, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, Pendleton N, et al. The European Male Aging Study (EMAS): design, methods and recruitment. Int J Androl 2009;32:11-24

29. Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCready D, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. Metabolism 2000;49:1239-42.
30. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Pena BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. Int J Impot Res 1999;11:319-26.
31. Heinemann LAJ, Zimmermann T, Vermeulen A, Thiel C, Hummel W. A new aging males symptoms'rating scale. Aging Male 1999;2:105-14.
32. Cangüven Ö, Gürkan L, Horuz R, Albayrak S, Kadıoğlu A. Yaşlanan erkek semptom sorgulama formu: Türkçe geçerlilik çalışması. Androloji Bülteni 2005;21:93-6.
33. Heinemann LA, Moore C, Dinger JC, Stoehr D. Sensitivity as outcome measure of androgen replacement: the AMS scale. Health Qual Life Outcomes 2006;4:23.
34. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. Investigation, treatment, and monitoring of lateonset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASArecommendations. Eur Urol 2009;55:121-30.
35.Kim JW, Moon DG. Diagnosis and treatment of sexual dysfunctions in late-onset hypogonadism. Korean J Urol 2011;52:725-35.
36.Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. Investigation, treatment, and monitoring of lateonset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASArecommendations. J Androl 2009;30:1-9.
37. Iwamoto T, Yanase T, Horie H, Namiki M, Okuyama A. Late-onset hypogonadism (LOH) and androgens: validity of the measurement of free testosterone levels in the diagnostic criteria in Japan. I nt J Urol 2009;16:168-74.
38. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Aging Male. 2005;8:56-58.
39. Nigro N, Christ-Crain M. Testosterone treatment in the aging male: myth or reality? Swiss Med Wkly 2012;19:142.
40. Bassil N, Alkaade S, Morley JE. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. Ther Clin Risk Manag 2009;5:427-48.
41. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994;151:54-61.
42. Marberger M, Wilson TH, Rittmaster RS. Low serum testosterone levels are poor predictors of sexual dysfunction. BJU Int 2011;108:256-62.

43. Travison TG, Araujo AB, Kupelian V, O'Donnell AB, McKinlay JB. The relative contributions of aging, health, and lifestyle factors to serum testosterone decline in men. J Clin Endocrinol Metab2007;92:549-55.
44. Rhoden EL, Teloken C, Sogari PR, Souto CA. The relationship of serum testosterone to erectile function in normal aging men. J Urol 2002;167:1745-8.
45. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. N Engl J Med 2010;363:123-35.
46. Campion JM, Maricic MJ. Osteoporosis in men. Am Fam Physician 2003;67:1521-6.
47. Tuck SP, Francis RM. Testosterone, bone and osteoporosis. Front Horm Res 2009;37:123-32.
48. Stepan JJ, Lachman M, Zverina J, Pacovsky V, Baylink DJ. Castrated men exhibit bone loss: effect of calcitonin treatment on biochemical indices of bone remodeling. J Clin Endocrinol Metab1989;69:523-7.
49. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Holmes JH et al. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:1966-72.
50. Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, Nakhai Pour HR, Aleman A, Lock TM, Bosch JL, et al. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: arandomized controlled trial. JAMA 2008;299:39-52.
51. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, Gianfrilli D, Bonifacio V, Isidori A, et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a metaanalysis.Clin Endocrinol (Oxf) 2005;63:280-93
52. Tracz MJ, Sideras K, Bolona ER, Haddad RM, Kennedy CC, Uraga MV, et al. Testosterone use inmen and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2011-6.
53.Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM, et al. Adverse events associated with testosterone administration. N Engl J Med 2010;363:109-22.
54. Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, O'Connell MD, Adams JE, Oldham JA, et al. Effects of testosterone on muscle strength, physicalfunction, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:639-50.
55. Vermeulen A, Kaufman JM, Goemaere S, van Pottelberg I. Estradiol in elderly men. Aging Male 2002;5:98-102.

56. Kapoor D, Aldred H, Clark S, Channer KS, Jones TH. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceraladiposity. Diabetes Care 2007;30:911-7.

57. Jones TH, Arver S, Behre HM, Buvat J, Meuleman E, Moncada I, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study).Diabetes Care 2011;34:828-37.

58. Gopal RA, Bothra N, Acharya SV, Ganesh HK, Bandgar TR, Menon PS, et al. Treatment of hypogonadism with testosterone in patients with type 2 diabetes mellitus. Endocr Pract 2010;16:570-6.

59. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. Eur J Endocrinol 2006;154:899-906.

60. Brunton SA, Sadovsky R. Late-onset male hypogonadism and testosterone replacement therapy in primary care. J Fam Pract 2010;59:1-8.

61. Soysal P, Isik AT, Buyukaydin B, Kazancioglu R A comparison of end-stage renal disease and Alzheimer's disease in the elderly through a comprehensive geriatric assessmentInt Urol Nephrol. 2014 Aug;46(8):1627-32

62. Soysal P, Yay A, Isik AT. Does vitamin D deficiency increase orthostatic hypotension risk in the elderly patients? Arch Gerontol Geriatr. 2014 Jul-Aug;59(1):74-7.

63. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. Endocr Rev 2005;26:833–76.

64. Ogawa S. Role of androgen in the elderly. Frailty and androgen. Clin Calcium. 2013 Aug;23(8):1117-22

65. Bhattacharya RK, Bhattacharya SB. Late-Onset Hypogonadism and Testosterone Replacement in Older Men. Clin Geriatr Med. 2015 Nov;31(4):631-44.

66. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:4241–7

67. Kritzer MF, McLaughlin PJ, Smirlis T, Robinson JK: Gonadectomy impairs T-maze acquisition in adult male rats. Horm Behav 2001;39:167–174.

68. Lau CF, Ho YS, Hung CH, Wuwongse S, Poon CH, Chiu K, Yang X, Chu LW, Chang RC. Protective effects of testosterone on presynaptic terminals against oligomeric β-amyloid peptide in primary culture of hippocampal neurons. Biomed Res Int. 2014;2014:103906.

69. Greenlee MW. Human cortical areas underlying the perception of optic flow: brain imaging studies. Int Rev Neurobiol 2000;44:269–92.

70. Hogervorst E, Bandelow S, Combrinck M, et al. Low free testosterone is an independent risk factor for Alzheimer's disease. Exp Gerontol 2004;39:1633–9.

71. Bassil N, Morley JE. Late-life onset hypogonadism: a review Clin Geriatr Med. 2010 May;26(2):197-222).(Lin KA, Rundel C, Doraiswamy PM; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Serum SHBG Levels are not Associated with Longitudinal Cognitive Decline in Mild Cognitive Impairment. J Alzheimers Dis. 2016 Oct 20.

72. Beauchet O. Testosterone and cognitive function: current clinical evidence of a relationship. Eur J Endocrinol 2006;155:773–81.

73. Haren, M. T., Wittert, G. A., Chapman, I. M., Coates, P. & Morley, J. E. Effect of oral testosterone undecanoate on visuospatial cognition, mood and quality of life in elderly men with low-normal gonadal status. Maturitas 50, 124–133 (2005).

74. Maki, P. M. et al. Intramuscular testosterone treatment in elderly men: evidence of memory decline and altered brain function. J.Clin. Endocrinol. Metab. 92, 4107–4114 (2007)

75. Wahjoepramono, E. J. et al. The Effects of Testosterone Supplementation on Cognitive Functioning in Older Men. CNS Neurol. Disord. Drug Targets (2015).

76. Matsumoto AM. Andropause: clinical implications of the decline in serum testosterone levels with aging in men. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2002;57:M76–99.

77. Malkin CJ, Pugh PJ, West JN, van Beek EJ, Jones TH, Channer KS. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. Eur Heart J. 2006 Jan;27(1):57-64.

78. Collamati A, Marzetti E, Calvani R, Tosato M, D'Angelo E, Sisto AN, Landi F. Sarcopenia in heart failure: mechanisms and therapeutic strategies. J Geriatr Cardiol. 2016 Jul;13(7):615-24)(Borda MG, Celis-Preciado CA, Pérez-Zepeda MU, Ríos-Zuluaga JD, Cano-Gutiérrez CA. Sarcopenia in the elderly with a history of COPD/asthma: Results of the SABE-Bogotá study. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2016 Sep 15. pii: S0211-139X(16)30102-0

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**
AÇIK ADRES	**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR**
TELEFON	**0 232 412 22 54-0 232 412 22 58**
FAKS	**0 232 412 22 43**
E-POSTA	**etikkurul@deu.edu.tr**

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	2510-GOA	
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐	AKADEMİK AMAÇLI ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**60 Yaş Üstü Erkek Hastalarda Geç Başlangıçlı Hipogonadizm'in Ayrıntılı Geriatrik Değerlendirme Parametreleri Üzerine Olan Etkilerinin Araştırılması**	
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Ahmet Turan IŞIK Geriatri B.D	
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:2016/11-28**	**Tarih:21.04.2016**
	Prof.Dr.Ahmet Turan IŞIK'ın sorumlusu olduğu **"60 Yaş Üstü Erkek Hastalarda Geç Başlangıçlı Hipogonadizm'in Ayrıntılı Geriatrik Değerlendirme Parametreleri Üzerine Olan Etkilerinin Araştırılması"** isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	katılmadı
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	katılmadı
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sevinç ERASLAN	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Mukaddes GÜMÜŞTEKİN	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	katılmadı
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	katılmadı
Prof.Dr.Müge KİRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Şeyda SEREN İNTEPELER	Hemşirelik Yönetimi	DEU Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Yönetimi A.D	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Sefa KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	katılmadı
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	