



T.C.

**HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**İZOLE HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZM TANILI
ERKEK HASTALARIN TEDAVİ İLE ORTAYA ÇIKAN KLİNİK,
RADYOLOJİK VE LABORATUVAR SONUÇ DEĞİŞİMLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Mustafa Ercan GÜLER
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi. Müge Özsan YILMAZ**

HATAY-2022

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**İZOLE HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZM TANILI
ERKEK HASTALARIN TEDAVİ İLE ORTAYA ÇIKAN KLİNİK,
RADYOLOJİK VE LABORATUVAR SONUÇ DEĞİŞİMLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa Ercan GÜLER
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi. Müge Özsan YILMAZ

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

İZOLE HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZM TANILI
ERKEK HASTALARIN TEDAVİ İLE ORTAYA ÇIKAN KLİNİK,
RADYOLOJİK VE LABORATUVAR SONUÇ DEĞİŞİMLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mustafa Ercan GÜLER

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof.Dr.Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tezin “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Prof. Dr. Hasan KAYA
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Dr.Öğr.Üyesi.Müge Özsan YILMAZ
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Dr. Öğr.Üyesi.Müge Özsan Yılmaz
2. Dr.Öğr.Üyesi. İsa DEDE
3. Dr.Öğr.Üyesi Murat ŞAHİN

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER	iii
IV. TABLO LİSTESİ.....	v
V. ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ	vii
VI. KISALTMA LİSTESİ	viii
VII. TEŞEKKÜR	xi
VIII. ÖZET.....	xii
IX. ABSTRACT.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Erkek Genital Sistem Anatomisi	3
2.1.1.Dış Genital Organlar.....	3
2.2. Hipotalamo-Hipofizer Sistem Anatomisi.....	7
2.2.1. Hipotalamus	7
2.2.2. Hipofiz Bezi.....	8
2.3. Erkek Üreme Sistemi:	10
2.3.1. Gametogenezis ve Ejekulasyon	10
2.3.2. Testis Endokrin Fonksiyonları.....	13
2.3.3. Erkeklerde Reprodüktif Fonksiyonların Hormonal Kontrolü.....	15
2.3.4. Erkeklerde Pubertal Gelişim:.....	17
2.4. Erkek Hipogonadizmi.....	18
2.4.1. Erkek Hipogonadizmin Sınıflandırılması:	20
2.4.2. Klinik	23
2.4.3. Tanı	26
2.4.4. Tedavi:	34
3.GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Hasta Popülasyonu:	39
3.2. Laboratuvar ve Radyolojik Çalışmalar:.....	39
3.3. İstatistik Analiz:	40
3.4. Etik Kurul Onayı:	40

4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	63
7.KAYNAKLAR	65
8.EKLER.....	76
9. ÖZGEÇMİŞ	77



IV. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Erkeklerde Tanner Evreleme Sistemine göre Pubis Kılınması.....	17
Tablo 2. Erkeklerde Tanner Evreleme Sistemine göre Dış Genital Organlarda Gelişim.....	18
Tablo 3. Erkek Hipogonaziminin Sınıflandırılması	22
Tablo 4. Puberte Öncesi ve Sonrası Dönemde Görülen Belirti ve Bulgular.....	24
Tablo 5. Erkeklerde Androjen Yetersizliği ile İlgili Belirti ve Bulgular	24
Tablo 6. Daha Geç Yaşta Oluşan Erkek Hipogonadizmi ile İlgili Belirti ve Bulgular.....	25
Tablo 7. Sperm Analizindeki Terminolojik Kavramlar	31
Tablo 8. Hastaların tam kan sayımı ve biyokimya bulguları	41
Tablo 9. Hastaların hormon tetkik sonuçları.....	42
Tablo 10. Hastaların Skrotal USG bulguları	43
Tablo 11. Tam Kan Sayımı ve Biyokimya Parametreleri Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerler.....	45
Tablo 12. Hormonlar Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerler	46
Tablo 13. Tedavi Öncesi ve Sonrasında Skrotal USG ile Ölçülen Sağ ve Sol Testis Volümleri	46
Tablo 14. Sadece Testesteron Uygulanmış Hastalarda Tam Kan Sayımı ve Biyokimya Parametreleri Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerler	47
Tablo 15. Sadece Testesteron Uygulanmış Hastalarda Hormon Tetkikleri Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerler.....	48
Tablo 16. Sadece Testesteron Uygulanmış Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrasında Skrotal USG ile Ölçülen Sağ ve Sol Testis Volümleri	49
Tablo 17. Sadece hCG Uygulanmış Hastalarda Tam Kan Sayımı ve Biyokimya Parametreleri Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerler	50
Tablo 18. Sadece hCG Uygulanmış Hastalarda Hormon Tetkikleri Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerler.....	51
Tablo 19. Sadece hCG Uygulanmış Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrasında Skrotal USG ile Ölçülen Sağ ve Sol Testis Volümleri.....	51

Tablo 20. Testesteron ve hCG Uygulanmış Hastalarda Tam Kan Sayımı ve Biyokimya Parametreleri Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerler	52
Tablo 21. Testesteron ve hCG Uygulanmış Hastalarda Hormon Tetkikleri Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerler.....	53
Tablo 22. Testesteron ve hCG Uygulanmış Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrasında Skrotal USG ile Ölçülen Sağ ve Sol Testis Volümleri	54
Tablo 23. Tüm hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında Tanner evre oranları	54
Tablo 24. Sadece Testosteron uygulanmış hastalar tedavi öncesi ve sonrasında Tanner evre oranları	54
Tablo 25. Sadece hCG uygulanmış hastalarda tedavi öncesi ve sonrası Tanner evre oranları	55
Tablo 26. Testosteron ve hcg Uygulanmış hastalarda tedavi öncesi ve sonrası Tanner evre oranları	55

V. ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ

Resim 1. Hipotalamuz hipofiz ve gonad aksı	17
Resim 2. Erkek Hipogonadizmi ve Puberte Tarda Tanısal Algoritma.....	29
Resim 3. Androjen Yetersizliği Olan Yetişkin Erkek Olgularda Tanısal Algoritma	30
Şekil 1. Hastaların Hipofiz MR sonuçlarına göre dağılımı.....	43



VI. KISALTMA LİSTESİ

ABP	: Androjen bağlayıcı protein
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ADH	: Antidiüretik hormon
AI	: Aromataz inhibitörleri
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AMH	: Antimüllerian hormon
AST	: Aspartat aminotransferaz
BPH	: Benign Prostat Hiperplazisi
CC	: Klomifen sitrat
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DHT	: Dihidrotestosteron
DM	: Diyabetes Mellitus
FSH	: Folikül stimulan hormon
GGT	: Gama glutamil transferaz
GH	: Growth hormon
GnRH	: Gonadotropin releasing hormon
Hb	: Hemoglobin
HbA1c	: Glikolize hemoglobin
hCG	: Human chorionic gonadotropin
Hct	: Hematokrit
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HH	: Hipogonadotropik hipogonadizm
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
hMG	: Human menopozal gonadotropin
hpFSH	: Yüksek derecede saflaştırılmış FSH
HPG	: Hipotalamus pitüiter gonad

İM	: İntramuskuler
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LH	: Luteinizan hormon
MIS	: Müller inhibe edici madde
MR	: Manyetik rezonans
MSH	: Melanosit uyarıcı hormon
Ort	: Ortalama
PGP	: Pulsatil gonadorelin pompası
Plt	: Platelet
PRL	: Prolaktin
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
R A	: Romatoid Artrit
rhFSH	: Rekombinant human folikül stimulan hormon
SC	: Subkutan
SS	: Standart sapma
S T3	: Serbest triiyodotironin
S T4	: Serbest tiroksin
SHBG	: Seks hormonu bağlayıcı globülin
SRY	: Sex determining region on Y chromosome
TE	: Testosteron esteri
TG	: Testosteron jel
TRT	: Testosteron replasman tedavisi
TSH	: Tiroid stimulan hormon

USG : Ultrasonografi
VKİ : Vücut kite indeksi
WBC : White Blood Cell



VII. TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezi çalışmasında her merhalede bilgi ve deneyimleriyle katkılarını esirgemeyen danışman hocam Dr.Öğr. Üyesi Müge Özsan Yılmaz'a, ihtisas eğitim sürecinde önümüze ışık tutan hocalarımıza, istatistik analiz ve veri girişinde yardımcı olan Dr.Öğr. Üyesi Bircan Kara ve Dr.Öğr. Üyesi Emre Dirican'a, bu zorlu süreçte her zaman yanımda yer alan aileme ve eğitim süresi boyunca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi en kalbi duygularımla sunarım.

Dr.Mustafa Ercan GÜLER

VIII. ÖZET

İZOLE HİPOGONADOTROPIK HİPOGONADİZM TANILI ERKEK HASTALARIN TEDAVİ İLE ORTAYA ÇIKAN KLİNİK, RADYOLOJİK VE LABORATUVAR SONUÇ DEĞİŞİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Hipogonadizm, gonadların yetersiz işlev göstermesidir. Gonadal seviyede olan bozukluklar primer, hipotalamo-hipofizer seviyede olan bozukluklar sekonder (hipogonadotropik) hipogonadizm olarak adlandırılır. Çalışmamızın amacı izole hipogonadotropik hipogonadizm tanısı almış hastaların uygulanan tedavilerin etkinliği ve güvenilirliğini gözlemlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2016-2020 yılları arasında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine başvurmuş olan 19-48 yaş aralığındaki izole hipogonadotropik hipogonadizm tanılı ve tedavi başlanmış 53 erkek hasta alındı. Kayıtlar retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik bilgileri, geliş sıklığı, tedavilerin türü ve süresi, laboratuvar ve radyolojik verileri hasta dosyalarından elde edildi..

Bulgular: Sadece testosteron uygulanan hastalarda tedavi sonrasında hct (hematokrit) ($p=0,041$) ve LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) ($p=0,043$) düzeyinde artış saptandı. Diğer laboratuvar bulguları ve testis volümleri yönünden anlamlı farklılık saptanmadı. Sadece hCG (human chorionic gonadotropin) uygulanan hastalarda tedavi sonrasında testosteron ($p=0,049$) , hct ($p=0,049$) ve ALT (alanin aminotransferaz) ($p=0,049$) düzeyinde artış saptandı. Diğer laboratuvar bulguları ve testis volümleri yönünden anlamlı farklılık saptanmadı. Ardışık ya da farklı zamanlarda testosteron ve hCG uygulanan hastalarda tedavi sonrasında WBC (White Blood Cell) ($p < 0,001$), hb (hemoglobin) ($p=0,041$), trigliserit ($p=0,002$), testosteron ($p=0,006$), FSH (folikül stimülan hormon) ($p=0,02$), LH (luteinizan hormon) ($p <0,001$) düzeyi ve testis volümlerinde ($p<0,001$) artış; LDL($p<0,001$), AST (aspartat aminotransferaz) ($p<0,001$), plt (platelet) ($p<0,001$) düzeyinde azalma saptandı. Diğer laboratuvar bulgularında anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: İzole Hipogonadotropik Hipogonadizimli hastaların tedavisinde ardışık ya da farklı zamanlarda testosteron ve hCG tedavisi uygulanması sonucu daha olumlu etkiler ve daha az oranda yan etkiler görüldü.

Anahtar Kelimeler: İzole HH, Tedavi, Testosteron, Human chorionic gonadotropin .

IX. ABSTRACT

IN MALE PATIENTS WITH ISOLATED HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM EVALUATION OF CLINICAL, RADIOLOGICAL AND LABORATORY OUTCOME CHANGES OCCURING WITH TREATMENT

Purpose: Hypogonadism is insufficient function of the gonads. Disorders at the gonadal level are called primary, while those at the hypothalamo-pituitary level are called secondary (hypogonadotropic) hypogonadism. The aim of our study is to observe the efficacy and safety of treatments applied to patients with isolated hypogonadotropic hypogonadism.

Materials and Methods: The study included 53 male patients aged 19-48 years who applied to Hatay Mustafa Kemal University Research Hospital Endocrinology outpatient clinic, diagnosed with isolated hypogonadotropic hypogonadism and started treatment. Records were reviewed retrospectively. Demographic information of the patients, frequency of admission, type and duration of treatments, laboratory and radiological data were obtained from patient files.

Results: An increase in hct (hematocrit) ($p=0.041$) and LDL (low-density lipoprotein) ($p=0.043$) levels was detected in patients who received only testosterone after treatment. No significant difference was found in terms of other laboratory findings and testicular volumes. After the treatment, testosterone ($p=0.049$), hct ($p=0.049$) and ALT (alanine aminotransferase) ($p=0.049$) levels were increased in patients who were administered only hCG (human chorionic gonadotropin). No significant difference was found in terms of other laboratory findings and testicular volumes. WBC (White Blood Cell) ($p < 0.001$), hb (hemoglobin) ($p=0.041$), triglyceride ($p=0.002$), testosterone ($p=0.006$), FSH (increase in follicle stimulating hormone ($p=0.02$), LH (luteinizing hormone) ($p < 0.001$) level and testicular volumes ($p < 0.001$); LDL ($p < 0.001$), AST (aspartate aminotransferase) ($p < 0.001$), plt (platelet) ($p < 0.001$) levels were decreased. There was no significant difference in other laboratory findings.

Conclusion: In the treatment of patients with isolated hypogonadotropic hypogonadism, more positive effects and less side effects were seen as a result of sequential or different times of testosterone and hCG treatment.

Key words: Isolated HH, Treatment, Testosterone, Human chorionic gonadotropin.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Erkek hipogonadizmi, androjen eksikliği ve buna bağlı olarak testiküler yetmezliğini ifade eder. Gonadal işlevlerin ve gametogenezin yetersizliği görülür. HPG (hipotalamik-pitüiter-gonadal) eksenindeki herhangi bir seviyede patofizyolojiye göre sınıflandırılır (1). Gonadal seviyedeki bozukluklar primer (hipergonadotropik) hipogonadizm olarak adlandırılır. Hipotalamus- hipofiz seviyesindeki bozukluklar sekonder (hipogonadotropik hipogonadizm) olarak sınıflandırılır (2) . Androjen etkinliğindeki bozukluklara bağlı gelişen hipogonadizm de ayrı bir kategoride sınıflandırılır (3).

Yetersiz beslenme, aşırı fizik aktivite, aşırı stres, ilaçlar, kronik hastalıklar edinsel bozukluklar olup bunlara bağlı da hipogonadizm gelişebilir. Bu olgularda gonadotropin hormon eksikliği oluşur. Bu eksiklik geri dönüşümlüdür (4).

Klinik olarak sekonder seks karakterlerinde gelişmeme ya da azalma, oligospermi, azospermi, infertilite, anemi, kas kaybı, azalmış kemik kitlesi (kemik mineral yoğunluğunun azalması), abdominal yağlanma, cinsel işlev ve dürtü bozukluğu, canlılık hissinde azalma, depresif ruh hali, sinirlilik, konsantrasyon güçlüğü, erektil disfonksiyon gibi bulgular görülebilir (3,5).

Tanıda öncelikle ayrıntılı bir öykü ve fizik bakı gereklidir (1,3). Hipogonadizm tanısını doğrulamak için temel laboratuvar testleri serum total ve serbest testosterondur. Serum LH (luteinizan hormon) ölçümleri, birincil ve ikincil hipogonadizm arasında ayırım yapılmasına yardımcı olacaktır (5) . FSH (folikül stimülan hormon), TSH (tiroid stimülan hormon), SHBG (seks hormonu bağlayıcı globülin), GH (growth hormon), ACTH (adrenokortikotropik hormon), prolaktin düzeyine bakılması panhipopitüiterizm ayırıcı tanısı açısından önerilir . Tam kan sayımı, lipid paneli, troid hormonları da ek olarak bakılmalıdır (6,7). HPG eksenini değerlendirmeye yönelik olarak GnRH (gonadotropin releasing hormon) stimülasyon testi, hCG (human chorionic gonadotropin) stimülasyon testi, klomifen sitrat testi

uygulanabilir (1,8). Genetik bozukluk düşünölen olgularda kromozom analizi yapılabilir. İnfertilitenin varlığı, varsa derecesinin değeriendirilmesi için semen analizi yapılabilir. İnfertil olgularda obstruktif patoloji düşünöldüğünde testis biyopsisi planlanabilir. Testis boyutlarını ölçmek için skrotal USG (ultrasonografi) tanıda yardımcıdır .Hipofiz MR (manyetik rezonans) kitle, mikroadenom, hiperprolaktinemi gibi olgularda tanı koymada yardımcıdır (1).

Tedavide puberte öncesi ve erişkin olgularda tedavi ile seksüel işlevler, cinsel dürtüler, ikincil cinsiyet özelliklerinin oluşması ve sürdürölmesi, fertilite sağlanması, kemik yoğunluk artışı, ruhsal yönden ve genel anlamda kendini iyi hissetme amaçlanır.

Daha geç olan olgularda komorbid durumların tedavisi esastır. Primer bozukluklarda testesteron verilir. Sekonder olgularda ise fertilite isteğine göre tedavi planlanır. Şayet fertilite isteğı varsa gonadotropin ya da pulsatil GnRH tedavisi uygulanabilir. Tedavide esas olarak TRT (testosteron replasman tedavisi) ve gonadotropinler kullanılmaktadır. TRT olarak İM (intramuskuler), SC (subkutan), TTS (transdermal terapötik sistem), oral ve bukkal formlar kullanılabilmektedir. Gonadotropinler de tedavide kullanılmaktadır. hCG, hMG (human menopozal gonadotropin) , hpFSH (hızlı purifiye foliköl stimölän hormon), rhFSH (rekombinant human foliköl stimölän hormon), gonadotropin olarak uygulanabilen tedavi örnekleridir. Pulsatil GnRH, klomifen sitrat, tamoksifen ve aromataz inhibitörleri de diğeri tedavi seçenekleri arasında yer alır (9).

Çalışmamızın amacı izole hipogonadotropik hipogonadizm tanısı almış hastaların tedavi öncesinde düşük düzeyde ölçölmüş FSH, LH, testesteron seviyelerinin tedavi sonrasındaki seviyelerinde değışiklik olup olmadığının gözlemlenmesi, tedavi öncesinde düşük düzeyde ölçölmüş olan testis volümünün tedavi sonrasındaki ölçümünde değışiklik olup olmadığının gözlemlenmesi, tedavi öncesi ve sonrası tam kan sayımı, lipid paneli, karaciğeri fonksiyon testlerine bakılarak değışiklik olup olmadığının gözlemlenmesi ve bununla beraber yan etki profili açısından tedavinin güvenilirliğinin incelenmesi ve ardışık ya da farklı zamanlarda testesteron ve hCG tedavisi uygulanmış hastalar ile sadece testesteron ya da sadece hCG uygulanmış hastaların tedavi etkinliği açısından gözlemlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Erkek Genital Sistem Anatomisi

2.1.1. Dış Genital Organlar

Dış genital organları oluşturan yapılar, skrotum ve penistir (11).

2.1.1.1. Skrotum:

Testisi, spermatik kordun alt bölümü ve epididimisi içerir. Fibromuskuler yapı ve deriyi içeren torba şeklinde bir oluşumdur. Penis'in alt– arka kısmındadır. Dış yüzünde deriden oluşmuş bir kabarıntı bulunur. Raphe scroti denilen bu kabarıntı skrotumu sol ve sağ bölümlere ayırır. Bu kabarıntı arkada raphe perinei, önde raphe penis olarak devam eder. Skrotum içten dışa doğru internal spermatik fasiya, kremaster kası, kremaster fasiyası, eksternal spermatik fasiya, tunica dartos ve deriden oluşur. Tunica dartos tabakası, düz kas liflerini içerir. Tunica dartos tabakasından içe doğru bölmeler uzanır. Bu bölmelere septum scroti denir. Bu bölmeler skrotumu ikiye ayırır. Eksternal oblik abdomen kasını çevreleyen fasiyanın devamına eksternal spermatik fasiya denir. Kremaster kası ve fasiyası birlikte bir tabaka oluşturur. Bu tabakayı internal oblik ve transvers abdominal kaslardan çıkan lifler oluşturur. İnternal spermatik fasiya; skrotumda transvers fasiyanın devamı olarak bulunur (10).

Damarlar ve sinirleri: Arteriyel dolaşımı inferior epigastrik, internal ve eksternal pudental aracılığıyla sağlanır. Venleri arterler ile aynıdır. Lenfatikleri superior inguinal lenf nodlarına drene olur. Skrotum, n. cutaneus femoralis posterior, nn. perineales, n. ilioinguinalis ve n. genitofemoralis'ten gelen sinirler ile innerve olur (10).

2.1.1.2. Penis

Erkeklerde çiftleşme organıdır. İki kısımdan oluşur: Corpus penis, radix penis. Bulbus penis, iki adet crus penis ve bunları örten kas ve fasiyalar radix penisini oluşturur. Corpus spongiosum penis ve iki adet corpus cavernosum penis corpus penisini oluşturur. Corpus cavernosumun etrafında fibröz kılıf mevcuttur. Bu kılıfa tunica albuginea denir (10).

Penis'in fascia ve ligamentleri: İçten dışa doğru tunica albuginea, fascia profunda penis, fascia superficialis penis olarak yer alır. Symphysis pubis ve batin ön duvarına lig. Suspensorium penis ve lig. fundiformis penis vasıtasıyla tutunur (10).

Damarlar ve sinirleri: Penis, internal pudental arterden gelen dallarla beslenir. Bu dallar a. urethalis, a. dorsalis penis, a. profunda penis ve a. bulbi penis'tir. Penis cildi eksternal pudental arter tarafından beslenir. Bu dal da femoral arterden gelir. Venleri v. pudenda externa'ya, vv. dorsales superficiales penis aracılığıyla, v. dorsalis profunda penis aracılığıyla da prostatik ven plexusuna ve v. pudenda interna'ya vv. Profunda penis aracılığıyla açılır. Lenfatikleri inguinal lenf nodlarına drene olur. N. dorsalis penis, cilt duyusunu innerve eder. Parasempatik lifler vasıtasıyla ereksiyon fonksiyonu gerçekleşir. Bu lifler medulla spinalis sakral spinal sakral 2-4 spinal kısımlarından çıkar. Ejakulasyon fonksiyonu sempatik lifler vasıtasıyla gerçekleşir. Bu lifler medulla spinalis sakral spinal lumbal 1-2 spinal kısımlarından çıkar (10).

2.1.2. İç Genital Organlar

İç genital organları oluşturan yapılar; testis, epididimis, duktus deferens, seminal vezikül, ejakülatör kanallar, spermatik kord, prostat ve bulboüretral bezdir (11).

2.1.2.1. Testis

Skrotumdadır. Erkekte temel üreme organıdır. Erkek üreme hücreleri, testosteron ve inhibin hormonları burada üretilir. İki adettir. Spermatik kord vasıtasıyla skrotumda asılıdır. Sağa göre sol testis çoğunlukla 1 cm daha aşağıda bulunur (10,12).

Damarlar ve Sinirleri: Testis, testiküler arterler tarafından beslenir. Abdominal aortanın dallarıdır. Testis'in arkasında küçük venler mevcuttur. Bunlar bütünleşerek plexus pampiniformisi oluştururlar. Bunlardan önce ikişer tane, sonra birer tane v. testicularis meydana gelir. V. testicularis sağda v. cava inferior'a, solda ise v. renalis sinistra'ya açılır. Lenfatikleri preaortik ve lateral aortik lenf nodlarına açılır. Testis sempatik sinirlerin medulla spinalis torakal 10-11 kısımlarından ve n. vagus'tan (parasempatik) innerve olur (10).

2.1.2.2. Epididimis:

Testis'lerden sonra epididimis gelir. Testis'in arka tarafında uzanır. Uzanımı aşağı tarafa olacak şekildedir. Spermli depolar. Üç kısımdan oluşur: Cauda, caput ve corpus. Testis ile aynı sinirlerle innerve olurlar. Aynı şekilde damarları da testislerle aynıdır (10).

2.1.2.3. Ductus deferens:

Epididimisten sonra gelir. Dört kısımdan oluşur: Pars epididymis, pars inguinalis, pars pelvina, pars funicularis. Spermatik kordun içinden geçip inguinal kanala girer. Ductus excretorius (seminal vezikülün kanalı) ile birleşir. Böylece ductus ejaculatorius meydana gelir (10).

Damarlar ve Sinirleri: Ductus deferens, a. umbilicalis'ten çıkan a. ductus deferentis ile beslenir. Venleri arterlerle aynıdır. Lenfatiklerini incelediğimizde external iliyak lenf nodlarına drene olduğunu görürüz. İnferior hipogastrik plexus aracılığıyla innerve olur (10).

2.1.2.4. Vesicula seminalis:

İdrar kesesinin arka-alt bölümü ile rektumun ön bölümü arasındadır. İki adettir. Ductus deferens ile seminal vezikülün kanalı birleşir. Böylece ductus ejaculatorius meydana gelir. Ductus ejaculatorius sonuç olarak üretranın pars prostatica bölümüne açılır (10).

Damarlar ve Sinirleri: A. iliaca internanın dalı olan a. rectalis media ve a. vesicalis inferior tarafından beslenir. Venleri, arterlerle aynıdır. External ve internal iliyak lenf nodlarına drene olurlar. Pelvik plexus tarafından innerve olur (10).

2.1.2.5. Ductus Ejaculatorius:

Ductus excretorius ve ductus deferensin bütünleşmesi ile ductus ejaculatorius meydana gelir. Prostatın parankim kısmından geçip colliculus seminalis bölgesinde üretranın prostatik kısmına açılır (11).

2.1.2.6. Funiculus Spermaticus:

Yaklaşık olarak 20 cm uzunluğundadır. Testise ulaşan ve testisten giden bütün yapıları içeren bir kordondur. Annulus inguinalis profundus kısmından başlar. Testis arka kısmına kadar uzanım gösterir. Görevi, testisleri skorunda asılı tutmaktır. İçten dışa eksternal oblik abdomen kas fasiyası ile eksternal spermatik fasiyadan meydana gelir. İnternal oblik abdomen kasının fasiya ve lifleri tarafından kremasterik kas ve fasiyası meydana gelir. Fascia transversalisten internal spermatik fasiya oluşur. Ductus deferens, a. testicularis, plexus testicularis, plexus pampiniformis, a. ductus deferentis, processus vaginalis artıkları, lenf damarları, periton artıkları, n. genitofemoralis (genital kısmı), m. cremaster, a. cremasterica ve v. cremasterica funiculus spermaticus içinde yer alır (11).

Damarlar ve Sinirleri: Abdominal aortadan çıkan a. testicularis, inferior epigastrik arterden çıkan a. cremasterica ve umbilikal arterden çıkan a. ductus deferentis aracılığıyla beslenir. V. testicularis adlı vene dökülür. Lateral aortik ve preaortik lenf nodlarına drene olur. Testiküler ve pelvik pleksustan ile birlikte n. genitofemoralisin genital dalından innerve olur (11).

2.1.2.7. Prostat

Minör pelviste yer alır. İdrar kesesinin alt tarafında, ürogenital diyaframın üst tarafında ve rektumun ön kısmında yer alır. Mediyal ve lateral loblardan oluşur. Lateral lob iki adet, mediyal lob bir adettir. Tabanı idrar kesesiyle arka kısmı rektumla tepe kısmı da ürogenital diyaframı çevreleyen fasiya ile komşuluk yapar. Ductuli prostatici denilen boşaltıcı kanalları mevcuttur. Bu kanallar üretranın prostatik kısmına açılırlar (10).

Damarlar ve Sinirleri: A. vesicalis inferior, a. rectalis media, a. pudenda interna tarafından beslenir. Venöz dolaşımda prostatik ven plexusuna açılır. Lenfatik dolaşımda internal iliyak ve sakral lenf nodlarına drene olurlar. İnnervasyonları inferior hipogastrik plexus tarafından gerçekleşir (10).

2.1.2.8. Cowper bezi (glandula bulbourethralis)

Derin perineal bölgede yer alır. Üretranın her iki tarafında yer alır. İki adettir. M.sphincter urethra'nın oluşturduğu kas lifleri, bu bezleri sarar. Üretranın spongiöz kısmına bu bezlerin salgı kanalları açılır (10).

Damarlar ve Sinirleri: A. rectalis media, a. vesicalis inferior tarafından beslenir. Venöz dolaşımda internal iliyak venlere drene olur. Lenfatik dolaşımda internal iliyak, eksternal iliyak ve sakral lenf nodlarına drene olur. Sempatikler, medulla spinalis'ten Lumbal 1-2, parasempatikler ise Sakral 2-4 kısımlardan çıkar (10).

2.2. Hipotalamo-Hipofizer Sistem Anatomisi

2.2.1. Hipotalamus

Beynin diensefalon kısmında yer alır. Önünde optik kiazma, anterior komissur ve terminal laminadan başlayıp arka tarafta mamiller korpuse uzanım gösterir. Üst kısmında talamus yer alır. İç tarafta üçüncü ventrikül ile çevrilidir. Dış taraf ve arkada

capsula interna ve subthalmus yer alır. Hipotalamusa ait yapılar: Preoptik alan, optik kiazma, optik traktus, tuber cinereum, nörohipofiz, infundibulum, mamiller cisimdir (11).

Hipotalamusun Görevleri:

Endokrin ve otonom sinir sistemi arasında bütünleşme sağlar. Ön kısmı ve preoptik bölüm parasempatik, arka ve dış bölüm sempatik sistemle alakalıdır. Lateral bölümü açlık, ventromedial bölümü tokluk merkezidir. Hipotalamus tarafından salınan hormonlar, diğer organların hormon salgılamasını sağlar. Hipotalamus ısı regülasyonunda, duygu ve davranış kontrolünde, uyku ve uyanıklılığı kontrol etmede, böbreklerden sıvı atılımı ve tutulumunda önemli görevler üstlenir. Sempatik sistem ıslıyı attırır. Parasempatik sistem düşürür (11).

2.2.2. Hipofiz Bezi

Sfenoid kemikte yer alır. Sella turci'da fossa hypophysialis isimli oluşumda bulunur. Dura mater'den gelen bir diaphragma sella adlı bir oluşum ile örtülmüştür. Infundibulum hypophysis, diaphragma sellayı delerek hipotalamus ve hipofizi birbirine bağlar. Ön ve aşağıda sfenoid sinüs, ön kavernoöz sinüs, tuberculum sella, optik kiazma yer alır . Arkada arka kavernoöz sinüs ve dorsum sella yer alır. Yan kısımlarda kavernoöz sinüsler, internal karotik arter, n. oculomotorius, n. abducens ve n. trochlearis yer alır. Üst kısımda hipotalamus yer alır (11).

Damar ve sinirleri:

Arterleri: İnternal karotik arterden gelen superior ve inferior hipofiz arteleri tarafından beslenir. Arterler arasında pek çok anastomoz vardır (11).

Venleri: Superior hipofizal arterler, kapiller ağlar oluştururlar. Bu ağlardan portal venler başlar. Adenohipofiz pars distalis bölümünde sinusoidler bulunur. Bu sinusoidler sekonder ven ağını oluşturur. Portal venler bu ağlarla birleşir. Bu yolla

birlikte hipotalamustaki releasing hormonlar adenohipofize ulaşır. Bu sisteme hipofiz portal sistemi denir. İnferior hipofizal arterlerin ouşturduğu kapiller ağlar sinüs cavernosus'a dökülür. Supraoptik ve para-ventriküler çekirdeklerde nörohipofiz hormonları sentezlenir. Hipotalamo-hipofizer traktı yapan aksonlar aracılığıyla bu hormonlar nörohipofize gelir. Hipotalamus, hipofiz ön lobuna portal sistem aracılığıyla, arka lobuna ise sinir lifleri yoluyla etki eder (11).

Sinirleri: Sempatik sinir sistemi vasıtasıyla gelir (11).

Hipofiz bezi, oral ektoderm menşei adenohipofiz ve nöral ektoderm menşei nörohipofizden gelişir (11).

2.2.2.1. Ön lob (Adenohipofiz)

Damar yapısı fazladır. Bezin %75'ini oluşturur. Sekresyon yapan hücreler bulunur. Üç kısımdan oluşur: pars tuberalis, pars intermedia, pars distalis (11).

TSH, FSH, LH, ACTH, GH, PRL (prolaktin), MSH (melanosit uyarıcı hormon) ön hipofizden salgılanır. TSH; tiroid bezini uyarır, tiroid hormonu salgılatır. FSH; erkeklerde sperm oluşumunu, kadınlarda ovum oluşumu ve öströjen salgısını kontrol eder. LH, erkeklerde leydig adlı hücrelerden testesteron salgılanmasını sağlar. Ayrıca kadınlarda progesteron hormonunun corpus luteum adlı yapıdan salgılanmasını sağlar. ACTH, böbrek üstü bezlerinin kortikal kısmından steroid yapıda hormon salınımını kontrol eder. GH; kemik, kıkırdak, yumuşak doku ve iç organlarda mitotik aktiviteyi uyararak büyümede aktif rol oynar. PRL, kadınlarda sütün salgılanmasını uyarır. MSH, melanin üretimini sağlar (11).

2.2.2.2. Arka lob (Nörohipofiz)

Diensefalondan meydana gelir. Kan-beyin bölmesi yoktur. Sekresyon yapan hücreler yoktur. Üç kısımdan oluşur: Eminentia mediana, lobus nervosus, infundibulum. Arka lobdan oksitosin ve ADH (antidiüretik hormon) salgılanır. Bu hormonlar hipotalamusta üretilir. Portal sistem yoluyla nörohipofize gelir. ADH,

böbreklerden su geri emilimini artırır. Aynı zamanda vazokonstriktör etkisi mevcuttur (vazopressin). Oksitosin, gebelerde doğum esnasında uterus düz kaslarının kasılmasını sağlar. Buna ek olarak memede myoepitelyal hücrelerin kasılmasını sağlar. Laktasyonu hormonudur (11).

2.3. Erkek Üreme Sistemi:

Erkeklerde reproduktif fonksiyonlar; spermatogenez, seksüel performans ve üreme fonksiyonlarının çeşitli hormonlarca düzenlenmesini içerir (14). Erkeklerde gonadların işlevi gametogenez ve sex hormonlarının salgılanmasıdır. Androjenler steroid yapıda maskülenizan sex hormonlarıdır. Testislerden önemli ölçüde androjen salgılanır. Esas olarak bu androjen testesterondur. Az miktarda da östrojen salgılanır. Erkeklerde gonadotropin salınımının döngüsel değildir. Gonadal işlev yaşlanmayla tedricen azalır. Buna karşılık canlı gamet üretimi devam eder (13).

Testisler, kıvrımlı ve halka şeklindeki yapıları içeren seminifer tübüllerden oluşur. Bu tübüller primitif germ hücrelerinden oluşan spermatozoayı (spermatogenez) içerir. Her döngünün başında ve sonunda epididimin başlangıç kısmında içerideki bir kanal ağına boşalır. Spermatozoa epididimden vas deferense geçer. Daha sonra prostatik üretra kısmına gelerek ejakulasyon olur. Tübüller arasında lipid granülleri içeren hücre yuvaları bulunur. İnterstisyel Leydig hücreleri testesteron salgılar (13).

2.3.1. Gametogenezis ve Ejekulasyon

2.3.1.1. Kan Testis Bariyeri

Seminifer tübüllerin duvarları primitif germ hücreleri, sertoli hücreleri, büyük, kompleks glikojen içeren hücreler ve tübül lümeninin bazal laminasından oluşur. Germ hücrelerinin sertoli hücreleriyle teması sitoplazmik köprüler tarafından sağlanır. Bazal laminaya yakın bulunan sertoli hücreleri arasınraki sıkı bağlantılar kan testis bariyerini oluşturur. Bu bariyer zararlı ajanlardan, antijenik ürünlerden germ hücrelerini korur (13).

2.3.1.2. Spermatogenez

Embriyonun oluşumu esnasında primordial germ hücreleri testislere göç ederler (14). Spermatogonia primitif germ hücresidir (13,14). Spermatogonia seminifer tübüllerde yer alır. Spermatogenez aktif cinsel yaşam sırasında ön hipofizden salınan gonadotropik hormonların seminifer tübülleri uyarması sonucu başlar (14). Bu sürecin başlaması ergenlik döneminde (ortalama 13 yaş civarında) vuku bulur (13,14,). Spermatogonia sertoli hücreleri arasından seminifer tübül merkezi lümenine geçer (14). Spermatogonia miyotik bölünme ile seminifer tübül bazal laminasında primer spermatosite olgunlaşır. Primer spermatositler mayotik bölünme geçirir ve kromozom sayısı azalır. Bu iki kademeli süreçte sekonder spermatositlere ve daha sonra spermatidlere bölünür. Bu hücreler haploid yapıda ve 23 kromozomludur.

Spermatidler spermatozoalara olgunlaşır. İnsanlarda spermatogenez ile sperm oluşumu yaklaşık olarak 74 gündür (13,14,). Tek bir hücreden oluşan tahmini spermatid sayısı 512 'dir (13).

Her sperm, DNA'dan zengin, karmaşık, hareketli bir hücredir (13). Baş ve kuyruk kısmından oluşur (14). Baş kısmında buluna akrozom enzimlerce zengin lizozom benzeri bir yapıdır. Fertilizasyon ve penetrasyonda rol alır. Kuyruğun proksimal kısmı sayısız mitokondri içerir (13,14,). Spermatidler spermatozoların sitoplazmasının derin kıvrımlarında olgunlaşırlar. Olgun spermatozoa sertoli hücrelerinden salınır. Tübül lümeninde serbest hale gelir (13). Normal sperm sıvı bir ortamda dakikada 1 ile 4 mm hareket eder (14). Sertoli hücrelerinden androjen bağlayıcı protein (ABP), inhibin ve Müller inhibe edici madde (MIS) salgılanır. Androjen içerirler fakat sentezleyemezler. Aromataz enzimi aracılığıyla östrojenleri üretebilirler. İnhibin, FSH salgılanmasını engeller. FSH ve androjenler gametogenezi sürdürür. Spermatogonyumdan spermatidlere kadar olan aşamalar androjenden bağımsızdır. Buna karşın spermatidlerden spermatozoaya olgunlaşma, androjene bağlıdır. FSH, sertoli hücreleri üzerine etki ederek spermatid olgunlaşmasının son aşamalarını kolaylaştırır. Aynı zamanda ABP üretimini teşvik eder (13).

Testesteron leydig hücreleri intertisyumundan salınır. Germ hücrelerinin bölünme ve büyümesini uyarır. Bu, sperm oluşumunda ilk aşamadır. LH, leydig hücrelerini testesteron salınımı için uyarır. FSH, sertoli hücrelerini spermiyogenez (spermatidlerin olgun sperme dönüşümü) için uyarır. GH, spermatogonianın erken bölünmesini teşvik eder. Testisten ayrılan spermier epididimden geçerken olgunlaşma ve hareketlilik kazanırlar. Spermier vas deferenste depolanırlar. Sperm aktivitesi hafif alkali ve nötr ortamlarda artar, asidik ortamlarda azalır. Isı artışı sperm aktivitesini artırır ancak ömrünü kısaltır. Prostat sıvısı hafif alkali özelliktedir. Vajinal sıvılar asidiktir. Bu da döllenme sırasında spermin hareketi için uygun ortam sağlar (14).

2.3.1.3. Semen

Semeni %10'u vas deferensten gelen sıvı ve spermier, %60'ı seminal veziküllerden gelen sıvı %30'u prostat bezinden gelen sıvı, az miktarda mukus ve bulboüretal bezlerden gelen sıvılar oluşturur. Ortalama pH 7,5 'tir. Spermier vücut dışında en fazla yaklaşık 24-48 saat yaşayabilir. Buna karşılık – 100 derecenin altında yıllarca korunabilir (14). Ejakülat başına ortalama hacim 2,5–3,5 mL'dir. Normal semen yaklaşık 100 milyon sperm içerir. 20 milyonun altı steril olarak kabul edilir (13).

2.3.1.4. Ereksiyon:

Parasempatik sinir sistemi vasıtasıyla oluşur. M. spinalisin sakral kısmından penise ulaşan pelvik sinirler bu görevi görür. Nitrik oksit ve cGMP vazodilatasyon yaparak parasempatik sinir aktivitesinde yardımcı rol oynar. Parasempatik uyarı aynı zamanda üretal ve bulboüretal bezlerden mukus salgılanmasını sağlar (14).

2.3.1.5. Ejekulasyon

İki parçalı spinal bir reflekstir. İnternal pudental sinirin m. spinalise ulaşan afferent lifleri aracılığıyla oluşur. Sempatik bir tepkidir. Bulbokavernöz kasın kasılmasıyla meni üretradan dışarı atılır (13).

2.3.2. Testis Endokrin Fonksiyonları

Testislerden salgılanan androjenler testesteron, dihidrotestesteron ve androstenediondur. Testesteron primer testis hormonudur. Hedef dokuda aktif olan hormon çoğunlukla dihidrotestesterondur (14).

2.3.2.1. Testesteron Biyosentezi

Testesteron leydig hücrelerinde kolesteroldan sentezlenir ve adrenal korteksten salınan androstenodiondan oluşur. Leydig hücrelerinde 11 ve 21 hidroksilaz bulunmaz. 17 alfa hidroksilaz mevcuttur. Pregnenolon 17 alfa hidroksilaz ile dehidroepiandrosterona dönüşür. Dehidroepiandrosteron ve androstenedion daha sonra testosterona dönüştürülür (13).

2.3.2.2. Sekresyon

Normal erişkin erkekler de testosteron salgılama hızı 4–9 mg/d (13,9–31.33 µmol/d)'dir. Kadınlarda az miktarda testosteron overden ve adrenalenden salgılanır (13).

2.3.2.3. Taşınma ve Metabolizma

Plazmadaki testosteronun yüzde doksan sekizi proteine bağlıdır. Bunun %65' i SHBG, %33'ü albumindir. SHBG'ye östradiol de bağlanır. Yetişkin erkeklerde plazma testosteron seviyesi (serbest ve bağlı) 300–1000 ng/dL(10,4–34,7 nmol/L) 'dir. Yetişkin kadınlarda ise 30–70 ng/dL (1.04–2.43 nmol/L)'dir. Dolaşımdaki testosteronun az bir kısmı östradiole dönüştürülür. Testesteronun çoğu 17 ketosteroid (androsterone ve etiocholanolone) olarak idrarla atılır. 17-ketosteroidlerin çoğu zayıf

androjenlerdir. 17-ketosteroidlerin tümü androjendir fakat androjenlerin tümü 17-ketosteroid değildir (13).

2.3.2.4. Fonksiyon

Fetal dönemde plasentadan HCG salgılanır. Bu hormon cinsel organlar üzerinde LH ile hemen hemen aynı etkilere sahiptir. HCG testisi uyarır ve testesteron salınır (4,5). Bu testesteron fetal dönem ve doğumdan sonraki yaklaşık 10 haftalık süre boyunca mevcuttur. Bundan sonra 10-13 yaşına kadar testesteron salınımı olmaz. Ergenlik döneminde gonadotropik hormonların uyarısıyla üretimi hızla artar. 50 yaşından sonra azalmaya başlar (14). Testesteron ve diğer androjenler hipofizden LH salınımı üzerine negatif feed back etkisi vardır. FSH ile birlikte sekonder sex karakterlerini korumak; anabolik protein sentezi ve büyümeyi teşvik edici özelliği vardır (13).

Fetal Dönemdeki Fonksiyonları: Gelişimin ilk 6 haftasında, erkek ve dişilerin üreme dokuları aynıdır. İntrauterin 7. haftada, SRY (sex determining region on Y chromosome) geni testislerin gelişimini başlatır (14,15). Fetal testislerdeki seertoli hücreleri seminifer tübüllere dönüşür. Sertoli hücreleri, Fallop tüplerinin, uterusun ve vajinanın üst segmentinin gerilemesine yol açan bir Müllerian önleyici madde (MIS) üretir. Fetal Leydig hücreleri ve endotel hücreleri gonad içine göç eder. Böylece erkek ürogenital yolu olmaya devam eden Wolffian kanalı (mezonefrik kanal) yapılarının farklılaşmasını destekleyen testosteron üretir. Testosteron ayrıca periferde dihidrotestosterona (DHT) dönüşür (15). DHT prostat ve erkek dış genital organlarının oluşumunu uyarır (14,15). Testosteron ayrıca, fetal gelişimin son 2 ayında inguinal kanaldan testis inişinden de sorumludur. Bir embriyoda Y kromozomu ve dolayısıyla SRY geni bulunmadığında yumurtalıklar gelişir. Fetal yumurtalıklar yeterli miktarda testosteron üretmez. Bu yüzden Wolffian kanalları gelişmez. Bu kişilerde MIS bulunmaz. Bu durumda Mullerian kanallarının ve dişi üreme yapıları gelişir. Testisler genellikle gebeliğin 7. ayı civarında skrotuma inmeye başlar (15).

2.3.2.5. Sekonder Seks Karakterleri

Saç dağılımı, vücut konfigürasyonu ve genital boyuttaki yaygın değişiklikleri içerir. Prostat ve seminal veziküller büyür. Seminal veziküller fruktoz salgılamaya başlar. Spermatozoa için ana besin kaynağı früktozdur (13). Vücutta kıllanma artar ancak saçlı deride azalır (13,14). Penisin boyu ve genişliği artar. Skrotum pigmentli ve buruşuk olur. Seminal veziküller genişler, fruktoz salgılamaya başlar. Prostat ve bulbourethral bezleri genişler ve salgılama fonksiyonları görülür (13). Larinks genişler, ses tellerinin uzunluğu ve kalınlığı artar ve ses derinleşir. Sakal belirir. Saçlı derideki saç çizgisi anterolateral olarak geriler. Kasık, aksillalar, göğüs ve anüs çevresinde genel vücut kılları artar (13,14). Daha agresif tutum ve davranışlar mevcuttur. Karşı cinse ilgi gelişir. Omuzlar genişler; kaslar büyür. Sebasöz bez salgısı artar (13).

2.3.2.6. Anabolik Etkiler

Androjenler protein sentezini artırır, parçalanmasını azaltır. Testosteron, bazı hedef hücrelerde 5 α -redüktaz tarafından DHT'ye dönüştürülür. Dolaşımdaki testesteronun %10' u DHT'dir (13).

2.3.2.7. Testiküler Östrojen üretimi:

Yetişkin erkeklerin plazmasındaki estradiolün %80'den fazlası ve estron'un %95'inden fazlası dolaşımdaki ekstragonadal ve ekstra adrenal aromatzasyon ile oluşur (testosteron ve androstenedion'dan). Kalan kısmı testislerden gelir. Erkeklerde, plazma estradiol seviyesi 20–50 pg/mL (73–184 pmol/L) ve toplam üretim hızı yaklaşık 50 ug/d (184 nmol/d) 'dir. Kadınlardaki durumun aksine, erkeklerde yaş ilerledikçe östrojen üretimi orta derecede artar (13).

2.3.3. Erkeklerde Reprodüktif Fonksiyonların Hormonal Kontrolü

Temel kontrol hipotalamustan GnRH salınımıyla başlar. Bu hormon FSH ve LH'yi uyarır. LH testislerden testesteron salınımını, FSH spermatogenezi uyarır. GnRH 1-3 saatte bir tekrar eden aralıklarla salınır. Salınımı birkaç dakika sürer.

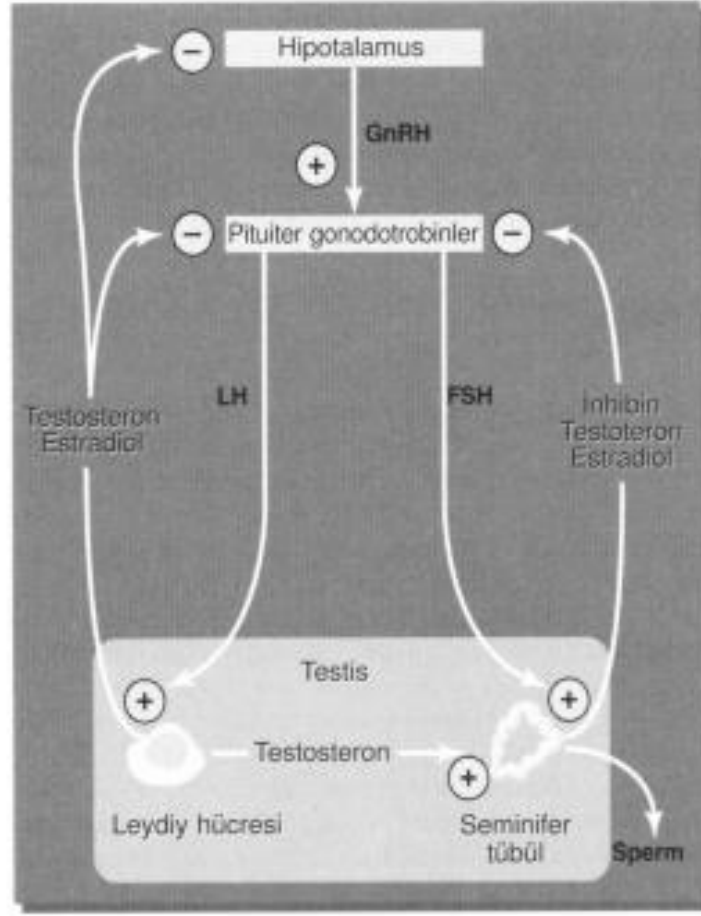
LH'nin ön hipofiz bezinden salınımı da döngüseldir. GnRH'nin döngüsel salınımını takip eder. Buna karşılık GnRH 'nin uzun süreli değişikliklerine yanıt olarak FSH belirli bir süre artıp azalır. GnRH, LH salgılatıcı hormon olarak bilinir. Hipotalamustan GnRH sekresyonu olmadığı takdirde hipofiz bezi hemen hiç LH veya FSH salgılayamaz (14). LH uyarısı olunca testislerde Leydig'in interstisyel hücreleri tarafından testosteron salgılanır (13,14).

Testislerden salgılanan testesteronun ön hipofizden LH salınımını inhibe edici özelliği vardır. Bunu genellikle hipotalamus üzerinden GnRH salınımını inhibe ederek gösterir. Bu da FSH ve LH'yi azaltır. Böylece, testesteron fazla salgılandığında negatif feed back yoluyla hipotalamus ve hipofiz üzerinden testesteron salınımı azalır. Buna karşılık testesteron azlığında hipotalamus üzerinden GnRH salınımı artar. Bu da FSH ve LH'yi artırır. Böylece testesteron salınımı artar (14).

FSH seminifer tübülde sertoli hücrelerindeki özgün reseptörlere bağlanarak bu hücreleri Uyarır (13,14,). Bu durum sertoli hücrelerinin büyümesini ve spermatogenez için gerekli maddelerin salınımını sağlar. Testesteron ve DHT Leydig hücrelerinin interstisyel bölgesinden seminifer tübüllere yayılır. Spermatogenez üzerinde güçlü bir etki gösterir (14). Spermatogenezi başlatmak için hem testesteron hem de FSH gereklidir (13,14).

Seminifer tübüllerde sperm azalırsa ön hipofizden FSH salınımı artar. Aksine spermatogenez hızlı bir şekilde ilerlediği zaman FSH salınımı azalır (14). Ön hipofiz bezindeki bu negatif feed back sertoli hücrelerinden salınan inhibin hormonu aracılığıyla gerçekleşir (13,14). Bu hormon ön hipofiz bezi üzerine doğrudan etki göstererek FSH salınımını azaltır. GnRH salınımını azaltıcı etkisi hafiftir. Testesteron salınımı ve spermatogenez dengesinde önemli rol oynar (14).

Inhibin A ve inhibin B doğrudan etki yoluyla FSH salgılanmasını inhibe eder. İnhibinler erkeklerde Sertoli hücreleri, kadınlarda granüloza hücreleri tarafından üretilir. Testesteron ön hipofiz yoluyla LH sekresyonunu etkileyerek direkt ve GnRH salınımını inhibe ederek indirekt yollarla inhibe eder. Aktivinler FSH sekresyonunu uyarırlar (13). Hipotalamus hipofiz ve gonadlardan oluşan hormonal kontrol mekanizması resim 1'de gösterilmiştir (17).



Resim 1. Hipotalamuz hipofiz ve gonad aksı (Bu resim, 17 numaralı kaynaktan alınmıştır).

2.3.4. Erkeklerde Pubertal Gelişim:

Erkeklerde pubertenin ilk bulgusu testis büyümesidir. Volüm 4 ml üzerine çıkar. Çapı 2,5 cm ‘yi geçer. Testis volümü ölçülürken Prader orşimetresi kullanılır. Pubertenin başlama yaşı alt sınır olarak 9 yaştır. Dokuz yaş altında puberte bulguları görülürse bu, erken pubertedir. Üst sınır ise 14 yaştır. Ortalama başlangıç yaşı 11,6’dır. Pubis kıllanması ile testis büyümesi aynı anda başlar. Testislerde büyüme ve pubiste kıllanma ile ilgili aşamalar tablo 1 ve 2’de gösterilmiştir (27).

Tablo 1. Erkeklerde Tanner Evreleme Sistemine göre Pubis Kıllanması (Bu tablo 27, numaralı kaynaktan alınmıştır).

Aşamalar	Klinik Bulgular
1. Aşama	Puberte öncesi dönem. Pubik kıllanma yok.
2.Aşama	Pubik bölgede ince ve seyrek kıllanma.
3.Aşama	Pubis üzerinde yaygın, kıvrımlı ve kalın kıllanma
4.Aşama	Kıllar sık, koyu, kıvrırcık, daha yaygın. Baldırlarda kıllanma yok.
5.Aşama	Erişkinlerde gözlenen kıllanma.

Tablo 2. Erkeklerde Tanner Evreleme Sistemine göre Dış Genital Organlarda Gelişim (Bu tablo, 27 numaralı kaynaktan alınmıştır).

Aşamalar	Klinik Bulgular
1. Aşama	Puberte öncesi dönem.
2.Aşama	Scrotumda ve testiste büyüme, scrotum cildinin pembeleşmesi
3.Aşama	Testisin büyüme artışı, penisin uzunlamasına büyümesi
4.Aşama	Testis büyümesinin devamı, penisin hem enine hem boyuna büyümesi, glans penisin gelişmesi
5.Aşama	Erişkinlerde gözlenen dış genital yapılar

Erkeklerde boy ortalama 28 cm uzar. Üçüncü aşamada boy büyümesi hızlanır. Bu hızlanma, kızlara göre aşağı yukarı 2 sene sonra görülür. Bu şekilde puberte öncesi boy büyümesi 2 yıl daha sürmüş olur. Puberte süresince yıllık büyümedeki hızlanma, kızlara göre erkeklerde daha sıktır (27).

2.4. Erkek Hipogonadizmi

Giriş:

Hipogonadizm, gonadların yetersiz işlev görmesidir. En sık görülen gonadal işlev bozukluğudur. Gametogenez yetersizliği ve/veya gonadal hormon yetersizliği sonucu meydana gelebilir (9). Genel olarak HPG (hipotalamus pitüiter gonad) ekseninin herhangi bir seviyesindeki konjenital veya edinilmiş bozukluklar, üreme

fonksiyonunda bozulmaya ve klinik olarak hipogonadizme yol açabilir. Erkek hipogonadizmi, androjen, inhibin B, AMH (antimüllerian hormon) ve/veya sperm üretiminde azalma ile seyreden ve testislerin fonksiyonel aktivitesinde azalmasına yol açan bir hastalıktır (18).

Etyopatogenezi:

Hipogonadizm konjenital veya edinsel nedenlere bağlı olabilir (25). Hipofiz hormonlarında yetersizlik sonucu oluşan hipogonadizme hipogonadotropik (sekonder) hipogonadizm denir. Hipotalamik ve/veya hipofiz yetmezliği, genetik bozukluklar, neoplazma veya infiltratif bozuklukların sekonder hipogonadizme (merkezi hipogonadizm veya hipogonadotropik hipogonadizm olarak da adlandırılır) yol açabilir (18). Gonad işlevlerinde yetersizlik sonucu oluşan hipogonadizme hipogonadotropik (primer) hipogonadizm denir (9). Genetik bir neden, travma, inflamasyon veya enfeksiyona bağlı olarak primer testis patolojisinden kaynaklanabilir (18).

Primer hipogonadizm testislerdeki doğal bir kusurdan kaynaklanır. Bu durum biyokimyasal olarak düşük testosteron seviyeleri ve yüksek gonadotropin seviyeleri ile karakterizedir. Spermatogenez genellikle ciddi şekilde bozulur ve hormonal tedaviye yanıt vermez (18). Primer hipogonadizmin bazı nedenleri arasında Klinefelter sendromu, inmemiş testisler, kabakulak orşiti, hemokromatoz, kanser tedavisi ve yaşlanma sayılabilir (25).

Sekonder hipogonadizm hipotalamus ve/veya hipofiz bezindeki bir işlev bozukluğundan kaynaklanır. Bu durum biyokimyasal olarak düşük testosteron ve düşük gonadotropin seviyeleri ile karakterizedir. Spermatogenez bozulmuştur ancak genellikle hormonal tedaviye yanıt verir (18). Sekonder hipogonadizmin nedenleri arasında Kallman sendromu, hipofiz bozuklukları, HIV (Human Immunodeficiency Virus), obezite, cerrahi, travma ve stres kaynaklı hipogonadizm yer alır (25).

Androjen etkinliğindeki bozukluklar da hipogonadizme yol açar (19-22).

Daha geç yaşta oluşan erkek hipogonadizmi düşünülen olgularda tip 2 DM (Diyabetes Mellitus), troid hastalıkları, KOAH (Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı), RA (Romatoit Artrit), KBH (Kronik Böbrek Hastalığı), metabolik sendrom, prolaktin

artışına sebep olan durumlar, HIV enfeksiyonu, obezite, hemokromatozis, D vitamini yetersizliği, stres, ciddi düzeyde çökkün duygudurum ayrıntılı bir şekilde incelenmelidir. Kortikosteroid ve opioid türü ilaç kullanımı geç oluşan olgulara sebep olabilir (9).

2.4.1. Erkek Hipogonadizmin Sınıflandırılması:

2.4.1.1. Primer Hipogonadizm

Primer testiküler yetmezlik hipogonadizmin en sık görülen nedenidir. Spermatogenez bozulur. Düşük testesteron seviyesi ve yüksek gonadotropin seviyesiyle karakterizedir. En bilinen formları Klinefelter sendromu ve testis tümörleridir. Klinefelter sendromu erkek nüfusun %0,2'sinde görülür. Olguların çoğu 47, XXY kromozomal bozukluk şeklinde görülür. Testis tümörleri ergenlik sonrası genç erkeklerde en sık görülen kanser türüdür. Risk faktörleri kontralateral germ hücreli kanser, inmemiş testis, gonadal disgenezi, infertilite, testiküler atrofi ve ailesel germ hücreli kanser öyküsüdür (26).

Ektopik testisler, orşit, edinilmiş anorşi, sekonder testis disfonksiyonu (ilaçlar, toksinler, sistemik hastalıklara bağlı), idiopatik testiküler atrofi, konjenital anorşi, 46, XY cinsiyet gelişim bozuklukları (erkek psödohermafroditizm), gonadal disgenezi, 46, XX erkek sendromu, Noonan syndrome, Leydig hücre hipoplazisi, LH reseptör mutasyonları da primer hipogonadizme yol açan diğer bozukluklardır (26).

2.4.1.2. Sekonder Hipogonadizm

Hipofiz ya da hipotalamus patolojilerine bağlı gelişen testiküler yetmezlik oluşur. Prolaktinoma, izole hipogonadotropik hipogonadizm, Kallmann sendromu en bilinen sekonder hipogonadizm olgularıdır. Bu bozukluklarda GnRH etkisi ve salınımı bozulur. FSH ve LH sekeryonu da bozulur. Buna ek olarak GnRH salgıyan nöronların göç bozukluğu Kallmann sendromunda görülür. Bu bozukluklar ergenlik gecikmesine yol açar (26).

Hipofiz yetmezliği, hipofiz adenomu, Prader-Willi sendromu, konjenital adrenal hipoplazi ile ilişkili hipogonadotropik hipogonadizm sekonder hipogonadizme yol açan diğer bozukluklardır (26).

2.4.1.3. Androjen Etkinliğindeki Bozukluklar

5 alfa-redüktaz enzim eksikliği belirsiz genital yapının önemli nedenlerinden biridir. Fetal gelişim sırasında DHT üretimi azalır. Bu durum kusurlu dış genital gelişime ve belirsiz genital yapıya yol açar. Otozomal ressesif bir hastalıktır. Eksiklik, kromozom 2'nin kısa kolundaki enzimi kodlayan gendeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Bu ocuklarda DHT seviyeleri dışuk olacak ve bu da erkek dış genital organlarının cinsel farklılaşmasını etkileyecektir. Bu ocukların genotipi 46 XY olmasına rağmen fenotipi, az gelişmiş erkek cinsel organından tam bir kadın fenotipine kadar değişebilir. (19).

Androjen duyarsızlık sendromları cinsel geşişim bozukluğuna yol açıp değişik fenotiplerle sonuçlanır. 46 XY kromozomunda bozukluk vardır. Cinsiyet gelişim farklılıkları ortaya çıkar. Fenotipik özellik, kalan androjen reseptör aktivitesine bağlıdır. Tamamen dişi, infetil, yetersiz virilizasyonlu erkek fenotipe kadar değişken fenotipik özellikler gösterir. Androjen duyarsızlığı kısmi ya da tamdır (20). Tam androjen duyarsızlık sendromu X'e bağlı resesif bir genetik bozukluktur. Testisler normal olarak gelişmiş olmasına rağmen inmemiş durumdadır. Hedef dokuların androjenlere tam yanıt vermez. Genotip olarak 46, XY kromozomu içerirken fenotip olarak ise kadın dış genital organları mevcuttur. Pelvik ultrason veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI), Mullerian yapıların mevcut değildir. Kır sonlanan bir vajinanın izlenir (21). Kısmi androjen duyarsızlığı sendromunda fenotipik olarak mikropenis, şiddetli hipospadias (perineoskrotal) ve gonadlar içine alan bifid skrotum görölür. Bazen, genital organların görünümlü klitoromegali derecesi dışında tam androjen duyarsızlığı sendromu ile daha uyumludur (22).

Erkek hipogonaziminin sınıflandırılması tablo 3' te gösterilmiştir (17).

Tablo 3. Erkek Hipogonaziminin Sınıflandırılması (Bu tablo, 17 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

Hipotalamus Hipofiz Hastalıkları (sekonder)
İzole gonadotropik hormon eksikliği
Panhipopitüiterizm
Doğuştan gelen kompleks sendromlar
Hiperprolaktinemi
Hipotalamus disfonksiyonu
Gonad yapıdaki bozukluklar (primer)
Klinefelter sendromu
Kromozomal bozukluklar
İnmemiş testis
Myotonik distrofiler
İki taraflı testis yokluğu
Seminifer tübül hastalıkları
Erişkinde görülen Leyding hücre patolojileri
Androjen senteziyle ilgili yolda görülen enzim defektleri
Androjen etkinliğindeki bozukluklar:
Androjene olan tam duyarsızlık (testiküler feminizasyon)
Androjene olan kısmi duyarsızlık
5 alfa redüktaz enziminde görülen yetersizlik

Edinsel bozukluklarda geri dönüşümlü gonadotropin hormon eksikliği oluşabilir. Beslenme bozukluğu, aşırı egzersiz, yoğun stres, ağır hastalık durumları (HIV enfeksiyonu, KOAH, ileri evre kronik böbrek hastalığı), glukokortikoid kullanımı bu tabloya yol açabilir. FSH, LH seviyeleri yüksek, düşük veya normal olabilir. Hafif ya da orta düzey obesiteli erkeklerde SHBG seviyesi azalır. Total

testesteron azalır. Serbest testesteron normaldir (20). Tip 2 DM RA, hemokromatozis, tiroid fonksiyonlarında bozulmalar, hiperprolaktinemi, metabolik sendrom yine edinsel bozukluklar arasında yer alır. Ayrıca bu tip bozukluklar geç başlangıçlı erkek hipogonadizmine yol açar (9).

2.4.2. Klinik

Klinik belirtiler androjen eksikliğinin başlama zamanına, defektin testosteron üretiminde veya spermatogenezde olup olmadığına, ilişkili genetik faktörlere veya androjen tedavisi öyküsüne bağlı olarak değişir. Hipogonadizmin klinik tanısı, androjen eksikliği ve serumda birçok kez düşük sabah testosteron konsantrasyonları ile uyumlu belirti ve semptomlar esas alınarak konur (23).

Hipogonadizm belirtileri, sekonder sex karakterlerinin olmaması veya gerilemesi, anemi, kas kaybı, azalmış kemik kütlesi, azalmış kemik mineral yoğunluğu, jinekomasti, oligospermi, azospermi ve karın bölgesinde yağlanmadır. Ergenlik sonrasında testis hacminde azalma, cinsel işlev bozukluğu (erektile disfonksiyon, libido azalması, penis hissi azalması, spontan ereksiyonlarda azalma, gece ereksiyonlarında azalma, orgazma ulaşmada zorluk ve ejakülatta azalma), koltuk altı ve kasık kıllarında kayıp, azalmış enerji ve dayanıklılık, depresif ruh hali, artan sinirlilik, konsantrasyon güçlüğü, kolesterol düzeylerinde değişiklikler, anemi, osteoporoz ve sıcak basması yer alır (24,25). Prolaktinoma olgularında galaktore görülebilir (43). Baş ağrısı, görme bozukluğu durumlarında hipofiz adenomu düşünülebilir (44). Koku alma bozukluğu olan durumlar da Kallmann sendromu açısından değerlendirilmelidir (45). Prepubertal erkekte, tedavi başlatılmazsa vücut kıllarında seyreklik ve epifiz kapanmasında gecikme görülür (32).

Puberte öncesi ve sonrası dönemde görülen bulgu ve belirtiler tablo 4'te özetlenmiştir (46). Erkeklerde androjen setersizliği ile ilgili belirti ve bulgular tablo 5'te özetlenmiştir. Daha geç yaşta oluşan erkek hipogonadizmi ile ilgili belirti ve bulgular tablo 6'te özetlenmiştir (9).

Tablo 4. Puberte Öncesi ve Sonrası Dönemde Görülen Belirti ve Bulgular (Bu tablo, 9 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

Puberte Öncesi	Puberte Sonrası
Önikoid yapı	Normal yapı
Küçük testisler (genellikle $<6 \text{ cm}^3$)	Testis hacmi hafif düşük veya normal ($>10\text{cm}^3$)
Küçük penis boyu ($<5 \text{ cm}$)	Normal boyutta penis
Skrotal pigmantasyon ve katlantı eksikliği	Normal skrotal katlantı ve pigmentasyon
Küçük prostat	Normal prostat
Sakal, koltuk altı ve kasık kıllarında yetersizlik	Sakal, koltuk altı ve kasık kıllarında incelme
İnce ses	Normal ses tonu
Jinekomasti	Jinekomasti
İnfertilite	İnfertilite
Azalmış libido	Libido kaybı
Azalmış kemik mineral yoğunluğu	Azalmış kemik mineral yoğunluğu
Kas kitlesinde azalma, yağ oranında artma	Kas kitlesinde azalma, yağ oranında artma
Hafif anemi	Hafif Anemi
	Sıcak basması
	Erkek tipi saç dökülmesi
	Daha az kendini iyi hissetme duygusu

Tablo 5. Erkeklerde Androjen Yetersizliği ile İlgili Belirti ve Bulgular (Bu tablo, 9 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

Spesifik belirti ve bulgular	Daha az spesifik belirti ve bulgular
Tam olmayan veya geciken cinsel gelişim, önikoidizm	Özgüven azalması, motivasyon azalması, güç kaybı
Cinsel dürtü ve cinsel aktivitede azalma	Depresif ruh hali, distimik bozukluk, kendini iyi hissetmeme
Kendiliğinden olan ereksiyonun azalması	Uyuklama artışı ve uyku bozukluğu
Jinekomasti	Anemi
Vücuttaki kıllarda azalma, traş sıklığı azalması	Kas gücünde ve kitlesinde azalma
Testislerde küçülme (5 cm 'nin altında)	VKİ ve yağ oranı artışı
İnfertilite, oligospermi, azospermi	Fiziksel ya da iş performansında düşüklük
Sıcak basması, terleme	

Tablo 6. Daha Geç Yaşta Oluşan Erkek Hipogonadizmi ile İlgili Belirti ve Bulgular (Bu tablo 9 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

Geç Başlangıçlı Erkek Hipogonadizm Belirti ve Bulguları	
Cinsel dürtü azalması	Azalmış sabah ereksiyonu
Erektile disfonksiyon	Çökkün duygudurum ve yorgunluk
Bilişsel bozukluk	Akantozis nigrigans
Kaslarda kuvvet ve kitle kaybı	Obezite, Tip 2 Diyabet, Metabolik sendrom
D vitamini yetersizliği	Kemik dansite kaybı ve osteoporoz
	Kortikosteroid ve opioid türü ilaç kullanımı

2.4.2.1. Öykü:

Öyküde ne zaman başladığı, puberte gelişim evreleri (kılınma durumu ve artışı, testis, skrotum ve peniste büyüme), ereksiyon durumu, libido durumu, cinsel birleşme sıklığı sorgulanmalıdır (27,28). Medeni hali sorgulanmalıdır. Evli ise çocuk sahibi olma durumu sorgulanmalıdır. Ejakulasyon durumu sorgulanmalıdır (9). Ailede genetik bir hastalık öyküsü, travma öyküsü, enfeksiyon öyküsü, ilaç kullanımı sorgulanmalıdır (18). Stres, operasyon öyküsü, sistemik hastalık sorgulanmalıdır (25,26). Memeden süt gelmesi, meme büyümesi, koku alma ve görme ile ilgili sorunlar sorgulanmalıdır (29-32).

2.4.2.2. Fizik Bakı:

Kılınma durumu (özellikle sakal, pubis, göğüs ve koltuk altı bölgesindeki kılınma) testis boyutları (Prader orşidometresi ile ölçülür), skrotum renk değişikliği, penisin hem enine hem boyuna büyümesi, glans penisin geşilmesi, erkek tipi saç dökülmesi, jinekomasti varlığı, bel-kalça oranı, boy, kilo, VKİ, prostat fizik bakıda değerlendirilmelidir (26-28). Hasta ayakta durur pozisyondayken varikozel muayenesi de yapılmalıdır (28). İnmemiş testis yönünden de

ayrıntılı bir muayene yapılmalıdır (33). Bebeklik döneminde inmemiş testise ek olarak mikropenis, mikrofalus da saptanabilir. Muayene de bunlara da dikkat edilmelidir (36). Kas gücü muayene edilmelidir. Kas kitlesi değerlendirilmelidir. Vücutta kas ve yağ oranı değerlendirilmelidir (9). Kulaç mesafesi ölçülmelidir. Önikoid vücut yapısı (kulaç boyunun normal boydan 2 cm daha uzun olması) olup olmadığı değerlendirilmelidir (28). Tepe- pubis ve pubis- topuk aralığı ölçülmelidir. Tepe-pubis aralığının pubis-topuk aralığına oranı 0.92'nin altında olması puberte öncesi dönemde sex hormonları eksikliğinde görülür (34). Görme alanı muayene edilmelidir (35). Koku muayenesi de kallman sendromunu değerlendirme açısından yapılmalıdır (37). Ses tonunda incelme olup olmadığı muayenede değerlendirilmelidir (46). Jinekomasti ile galaktore açısından değerlendirme yapılmalıdır (38). Psikososyal sorunlar açısından ayrıntılı psikiyatrik muayene gereklidir (39). Myotonik distrofi açısından ayrıntılı nörolojik muayene yapılmalıdır (40). Belirgin yüz özellikleri, kısa boy, göğüs deformitesi bize noonan sendromu için ipucu verebilir (41). Androjen duyarsızlık sendromlarında belirgin olmayan dış genital yapılar fizik muayenede karşımıza çıkabilir (42). Kısmi androjen duyarsızlık sendromlarında hipospadias görülebilir (22).

2.4.2.3. Prognoz

Tanı aldığı yaş, klinik olarak görülme şekline göre yakınmalar değişkenlik gösterebilir. Prepubertal dönemde Tanner puberde evrelerinde gerileme gözlenir. 30-40 yaş arasında infertilite gözlenebilir. Neonatal dönemde seksüel farklılaşma bozuklukları görülebilir. Bunun dışında seksüel dürtü azalması, kemik mineral yoğunluğunda azalma ile başvuran olgular görülebilir (17).

2.4.3. Tanı

2.4.3.1. Laboratuvar testleri:

Total testesteron seviyesi sabah iki kez ölçülmelidir (9). Tercihen saat 10'dan önce bakılmalıdır (46). Total testesteron seviyesi alt sınırlarda olduğu durumlarda ve SHBG seviyesinde farklılığa sebep olan durumlarda serbest testesteron seviyesine bakılmalıdır (9). Albumin ve SHBG düzeyine de bakılarak serbest ve total testesteron seviyesine bakılabilir (46). Sağlıklı genç erişkin erkeklerde total testosteron düzeyi 300-1000 ng/dL (10,4-34,7 nmol/L) arasındadır (28,47). Bunun %0,5-3 oranındaki kısmı serbest testesterondur (28). Yaşlanmayla birlikte total testesteron düzeyi azalır (9)

Nefrotik sendrom, hipotroidizm, obezite, hormonal ilaç kullanımı (testesteron, glukokortikoid, progestin) durumlarında SHBG azalır. Karaciğer sirozu, HIV enfeksiyonu, yaşlanma, hipertroidizm, antikonvülzan ilaç kullanımı, östrojen kullanımı durumlarında SHBG artar . Tip 2 DM, orta ve ileri seviyede KOAH, son evre KBH ve hemodiyaliz, zayıf travmalı kırık, osteoporoz, HIV enfeksiyonu nedeniyle oluşan kilo kaybı, ilaçlar (opioide, glukokortikoid), hipofiz bezinde kitle, bu bezde radyoterapi alım öyküsü ve bu bezin sella kısmının hastalıkları gibi durumlarda total testesteron istenmesi gerekir (9). Düşük testosteron seviyeleri bulunduğu durumlarda gonadotropin (FSH ve LH) seviyeleri analiz edilmelidir (46). 50 yaş sonrası her yıl %0,4-1 oranında azalma olur.60 yaş sonrası bu oran daha da artar ve %20'ye çıkar. Yaşlı erkeklerde total testesteron 319 ng/dL, serbest testesteron 6,5 ng/dL, biyoaktif testesteron 110 ng/dL sınır değerler kabul edilebilir (47).

GnRH hipofiz portal sistemi içinde sınırlı olması ve 2 ila 4 dakikalık kısa bir yarı ömre sahip olması nedeniyle doğrudan laboratuvar testleri ile ölçülemez. GnRH ölçümü için dolaylı testler (örn. GnRH uyarı testi) uygulanır (46).

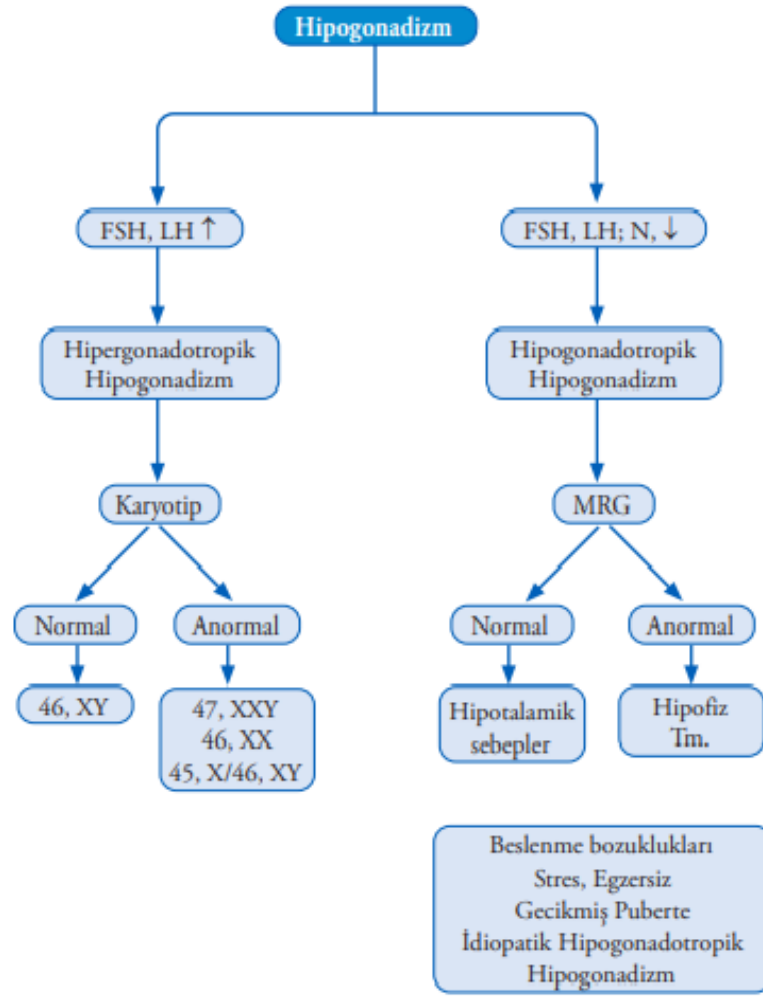
Gonadotropik hormon seviyeleri ölçülerek primer ya da sekonder hipogonadizm ayrımı yapılır (9). LH ve FSH, hipofizden salınan diğer glikoprotein yapılı hormonlar ve hCG ile düşük çapraz reaksiyon gösterir. İmmünoradyometrik, immüno florometrik ya da kemilüminesans tetkiklerle ölçülür. Hipogonadotropik hipogonadizmli hastalarda duyarlı bir test yöntemidir (28). Erişkin erkek bireylerde FSH normal değerleri 1.7-12 mIU/ml LH normal değerleri 1.1-7.0 mIU/ml'dir (48). Testesteron seviyesi düşük olduğu zaman LH düzeyi yükselmiş ise hipergonadotropik hipogonadizmden (primer) bahsedilir. Buna karşılık düşük veya normal LH düzeyi

varsa hipogonadotropik hipogonadizmden (sekonder) bahsetmek mümkündür. Sekonder hipogonadizm düşünülen olgularda hipotalamus-hipofiz bölgesinde bir kusur vardır. Erkeklerde normal şartlarda 1-3 saatlik periyotlarla LH pulsarı görülür. FSH yarı ömrü kısadır. LH'ye nazaran pulsatil salgılanma özelliği daha azdır. Gonadotropik hormonlarda görülen bu dalgalı seyirden dolayı numunelerin ortalama düzeyi ölçülmelidir. Sonuçlar uygun olmadığı takdirde tekrar numune almak gerekir. Seminifer tübüllerde patoloji olduğu zaman FSH düzeyi artar. Bu durumda inhibin B düzeyi de düşüktür. Bu hormon alfa ve beta alt birimi olan ikili yapıya sahiptir. İki bölge içeren immunoassay testleri yapılarak ölçülür (28).

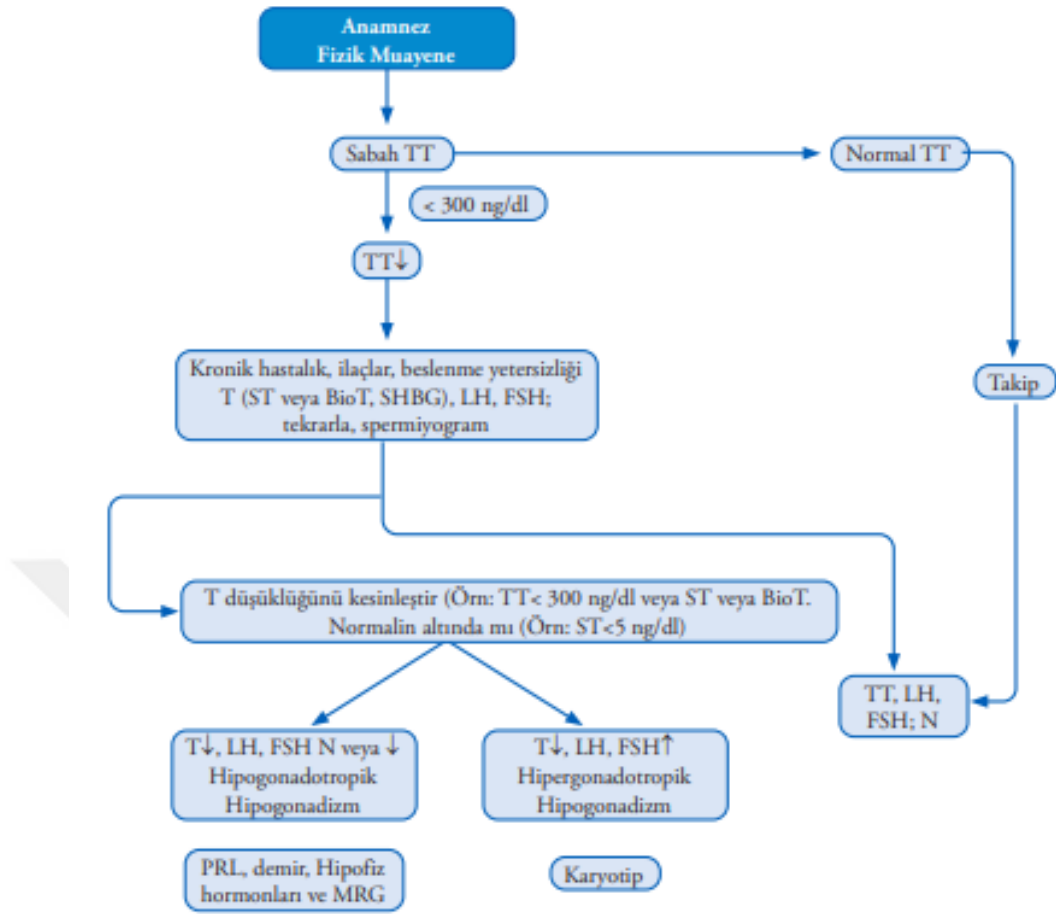
DHT ölçümü 5 alfa redüktaz düşünülen olgularda bakılabilir. Testesteronun DHT'ye oranı bu olgularda artmıştır (56). Androjen duyarsızlığına bağlı infertilite saptanan erkek olgularda hipotalamik-hipofiz-testis ekseninin duyarlılığında ve yüksek LH seviyelerinde düzensizliğe yol açar. Aromatizasyon indüklenmesi sonucu östrojen seviyesi artar. Androjen duyarsızlık sendromlarında östrojen düzeyine bakılabilir (57). Yine karaciğer sirozunda, obezitede, leydig hücre tümörlerinde ve jinekomasti olgularında plazma östrojen seviyesi artmıştır. Bu durumlarda da östrojen seviyesine bakılmalıdır (59-61,67,68). Normal sağlıklı erkeklerde östradiol düzeyleri 62 pg/ml'nin altındadır (48).

Panhipopütiüterizm düşünülen olgularda FSH, LH, TSH, ACTH, GH ve prolaktin düzeylerinde azalma mevcuttur. Arka hipofizde de hasar olmuşsa oksitosin ve ADH salınımı da azalır. Bu tip olgularda bu hormonların düzeyine bakılabilir (62). Hemokromatozis düşünülen olgularda ferritin, serum demir düzeyi, serum demir bağlama kapasitesi ve transferrin saturasyonu bakılmalıdır (63,64). Hipogonadizmde anemi, hiperlipidemi, troid fonksiyon bozukluğu görülebilmektedir. Tam kan sayımı, lipid profili, troid hormonları da rutin olarak istenmelidir. (46,65,66). Prolaktinoma düşünülen olgularda serum prolaktin düzeyine bakılmalıdır. İki kez yapılan ayrı ayrı ölçümlerde 20-25 ng/mL veya 400-500 mU/L üzerinde saptanması halinde hiperprolaktinemiden bahsetmek mümkündür (58).

Resim 2'de erkek hipogonadizmi ve puberte tarda tanısal algoritması, resim 3'te androjen yetersizliği olan yetişkin erkek olgularda tanısal algoritma özetlenmiştir (9).



Resim 2. Erkek Hipogonadizmi ve Puberte Tarda Tanısal Algoritma (Bu resim, 9 numaralı kaynaktan alınmıştır.)



Resim 3. Androjen Yetersizliği Olan Yetişkin Erkek Olgularda Tanısal Algoritma (Bu resim, 9 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

2.4.3.2. Kromozom Analizi:

Hipergonadotropik hipogonadizimli ve özellikle 6 ml altında testis hacmi olan olgularda kromozom analizi yapılmalıdır (17). Klinefelter sendromu 47, XXY karyotipi ile erkeklerde görülen kromozomal bir bozukluktur (49). Klinefelter sendromu ve bu sendromun varyantlarına (47, XY gibi) tanı koymak için kromozom analizi yararlıdır (50).

2.4.3.3. Semen İncelemesi:

DSÖ'nün 2010 senesinde belirlemiş olduğu kriterlere göre sperm sayısı normal değerler olarak mililitrede 15 milyon, toplam 39 milyondur. İleri hareketlilik yüzdesi

en az %32, toplamda %40 olmalıdır. Lökosit sayısı normal bir semende mililitrede 1 milyonun altında olmalıdır . Sperm analizindeki terminolojik kavramlar tablo 7’de özetlenmiştir (16).

Tablo 7. Sperm Analizindeki Terminolojik Kavramlar (Bu tablo, 16 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

Tanım	Açıklama
Normozoospermi	DSÖ parametrelerine göre uygun (fertil) sperm örneği
Oligozoospermi	Spermatozoa konsantrasyonunun mililitrede 15 milyondan daha az olması
Astenozoospermi	%32’den daha az oranda ileri doğru hareketli spermatozoa olması
Teratozoospermi	%4 ‘ten daha az oranda normal şekilli spermatozoa oranının olması
Azospermi	Ejakülatta spermatozoa olmaması
Kriptoospermi	Taze numunede spermatozoa bulunmayıp, yüksek hızla yapılan santrifüj sonrası gözlenmesi
Nekrozoospermi	Ejekulat sıvısında canlı spermatozoanın yetersiz, hareketiz spermatozoanın fazla olması
Lökospermi	Ejekulat sıvısında referans olarak gösterilen değerlerden daha fazla miktarda lökosit bulunması
Aspermi	Ejakulat yokluğu.

2.4.3.4. Testis Biyopsisi:

Azospermi veya ejakülatta sperm olmadığı durumlarda erkek infertilite araştırması yapılırken kullanılır. Seminalda yolda tıkanıklık veya vas deferens yokluğu (obstrüktif azospermi) ile normal spermatogenezden spermatojenik sürecin kendisiyle ilgili çeşitli problemlere (nonobstrüktif azospermi) kadar çeşitli testikülopatiler araştırılır. Biyopsinin temel rolü, duktal obstrüksiyona bağlı azospermiyi ablatif testis patolojisinden ayırt etmektir (51).

2.4.3.5. HPG Eksenini Değerlendirmeye Yönelik Testler:

2.4.3.5.1. GnRH Stimülasyon Testi:

Hipofizden salınan gonadotropik hormonların işlevsel kapasitesi ölçülür. Bununla birlikte işlevsel cevap değerlendirilir. Hipogonadizm tanısı konmuş hastalarda etyoloji araştırmada işe yarar. Aynı zamanda puberte gecikmesi ayrımı yapılırken kullanılır. Puberte prekoks tanısı koyarken teyit amaçlı kullanılır. Bazal FSH ve LH düzeyleri ölçülür. İV yolla 15 saniyede 100 mcg GnRH uygulanır. Otuzuncu ve altmışıncı dakikalarda FSH ve LH düzeyine tekrar bakılır. Puberte gecikmesi ayrımı yapılacağı zaman kateter vasıtasıyla 90 dakika aralıklarla 5 mcg GnRH 36 saat sürecek şekilde uygulanır (infüzyon şeklinde) (9).

Normal şartlarda LH seviyesinde 3-6 kat artma görülür. FSH artışı düşük ve yavaştır (%20-50). Hipogonadotropik hipogonadizmde LH cevabı körelmiştir. Aynı şekilde uzun süren tersiyer hipogonadizimli olgularda da körelmiştir. Hipergonadotropik hipogonadizmde beklentilerin aksine daha yüksek seviyede FSH ile LH saptanır. Seminifer tübül patolojilerinde FSH cevabı abartılı ancak LH cevabı normaldir. GnRH infüzyonu uygulandıktan sonra maximum FSH'nin maximum LH'ye oranı 0.55'in üzerinde olması sekonder hipogonadizmi destekler. 0.55'in altında olması ise puberte gecikmesi lehinedir. Puberte öncesinde normal şartlarda GnRH'ye yanıt olarak FSH ile LH artışı beklenen bir durum değildir. Bunun tersi bir durum gerçekleşirse puberte prekoks lehinedir (9).

2.4.3.5.2. HCG Stimülasyon Testi:

Leydig hücre işlevi değerlendirilir. İki taraflı inmemiş testis ya da hermafroditli olgularda testis araştırılması için kullanılır. Ayrıca testis agenezi tanısı alan olguların teyit edilmesi için de kullanılır. Puberte tarda ile hipogonadizm ayırımında da kullanılır (9). Total testesteron seviyesi belirlenir. Puberte sonrası erkeklerde tek seferlik doz 5000 IU intramuskuler olarak uygulanır. Diğer bir seçenek 4 gün boyunca 4000 IU intramuskuler olarak ya da sıfırıncı ve ikinci günlerde subkutan yolla 2000 IU şeklinde de uygulanabilir. Tek dozdan 72-96 saat geçtikten sonra total testesteron bakılır.

Ardışık uygulama sonrası en son doz ne zaman yapılmış ise o dozdan sonra da total testesteron bakılır (17).

Normal şartlarda total testesteron seviyesi bazal seviyenin iki katına çıkar. Puberte öncesi erkek olgularda testisin skrotumda bulunmadığı durumlarda hCG'ye cevap alınması durumunda ektopik testis düşünülmelidir. Cevabın alınmadığı durumlarda ise işlevsel bir testis yapısı yoktur. HCG'ye cevap olarak testesteron salınımı olmadığı durumlarda hipergo - nadotropik hipogonadizm düşünülür. Abartılı cevap alınırsa sekonder hipogonadizm ya da puberte tarda düşünülür. Ancak puberte tarda olgularında testesteron artış düzeyi daha barizdir (17).

2.4.3.5.3. Klomifen Sitrat Testi:

Klomifen sitrat farmakolojik bir ajandır. Hiptalamus-hipoz bölgesindeki estrogen reseptörleri üzerinden etki gösterir. Estrojenin oluşturduğu (-) feedback etki azalmıştır. Bununla beraber gonadotropik hormon salınımı stimüle edilmiş olur. Bu test gonadotropik hormon eksikliğinin teyit edilmesinde kullanılır. Aynı zamanda hipogonadizm ile puberte tarda ayırımında da kullanılır. FSH ile LH düzeyleri ölçülür. Erkek bireylerde 7 ile 10 gün boyunca günlük 100 mg CC (klomifen sitrat) oral yolla verilir. Daha sonraki aşamada LH ile FSH düzeylerine tekrar bakılır (17).

Normal şartlarda bu test uygulandıktan sonra LH seviyesi 2 kat artar. FSH seviyesi %20-50 oranında artış gösterir. Bu artışın olmaması sekonder hipogonadizmi düşündürür (17).

2.4.3.6. Radyolojik İncelemeler:

2.4.3.6.1. Hipofiz MR:

Hipofiz adenomlarında 3 mm'den küçük mikroadenomların (pikoadenom) teşhisine olanak sağlamıştır. Makroadenom için tanıya katkıda bulunmaz, aynı zamanda yayılmayı değerlendirmek ve olası komplikasyonları saptamak için özellikle

önemlidir (54). Hiperprolaktinemi olgularında da hipofiz MR yöntemine başvurulur (58). Kallmann sendromu düşünülen olgularda beyin MR çekilmelidir. Koronal plandaki görüntülerde iki taraflı olfaktör sulkusta aplazi gözlenir. Frontal bölge incelendiği zaman olfaktör traktın olmadığı gözlenir (55).

2.4.3.6.2. Skrotal Usg:

Testis boyutlarını değerlendirmede, inmemiş testis ve varikozel tanısında kullanılır. Testis boyutları uzunluk 3-5 cm, önden arkaya olan çap 3 cm, boyutları 2-4 cm'dir. Ağırlığı aşağı yukarı 12-19 gramdır (53).

2.4.3.6.3. Kemik Dansitometre:

Testosteronun kemik sağlığı üzerinde etkisi doğrudan ve açıktır. Testosteron sinyali, osteoblastları trabeküler kemik oluşturmak için uyarır ve osteositlerin trabeküler kemik kaybını önlemesine yardımcı olur. Bu, hem primer hem de sekonder hipogonadizmi olan erkeklerde görülen KMD (Kemik Mineral Dansitometre)'nin azalmasına ve artan kırık riskine yol açar. Testosteronun ayrıca aromataz yoluyla östrojene dönüşerek kemik üzerinde dolaylı etkileri vardır (52). Bu etkilerden dolayı hipogonadizmli bireylerde özellikle düşük travmalı kırık riski ve şiddetli androjen eksikliği olanlarda kemik dansitometre ölçümü gereklidir (17,52).

2.4.4. Tedavi:

Puberte öncesi ve erişkin hipogonadizmli olgularda tedavinin amacı seksüel işlev, cinsel dürtü, sekonder sex karakterlerin oluşumu ve devamı, kemik yoğunluğunda artış, fertilitiyi sağlamak (testis büyümesi ve spermatogenezin uyarılması), osteoporoz riskine karşı korunma, kalp damar hastalık riskine karşı korunmak, ruh sağlığı ve genel anlamda kendini iyi hissetmenin sağlanmasıdır (17,69,70). Daha geç yaşlarda oluşan edinsel hipogonadizmde ek hastalıkların tedavisi ana unsurdur. Primer bozukluk varsa testesteron tedavisi uygulanır. Sekonder

olgularda fertilite isteği dikkate alınır (17,69). Fertilite düşünülüyorsa tedavide gonadotropin ya da pulsatil GnRH düşünülebilir (17.69.74).

HH'li erkek hastalarda testosteron ile hormonal replasman, ikincil cinsel özellikleri ve psiko-cinsel işlevi başlatmayı ve/veya sürdürmeyi amaçlar (17). Obez hastalarda veya TRT için yüksek risk taşıyan hastalarda, aromataz inhibitörleri (AI) ve klomifen sitratın (CC) LH, FSH ve T seviyelerini uyardığı düşünülebilir. Prostat hastalığı yüksek riski olan hastalarda, seçici androjen reseptör modölatörleri alternatif bir tedavi olabilir (69).

2.4.4.1. Testesteron Preparatları:

Erkek hipogonadizminin ana tedavisi (özellikle fertilite isteği yoksa) testosteron replasman tedavisidir (TRT) (17.69.70). TRT'nin amacı, androjen eksikliğini düzeltmek, semptomlarını hafifletmek ve uzun süreli sekelleri önlemek için fizyolojik olarak normal bir serum testosteron konsantrasyonu oluşturmaktır. Yerine koyma tedavisi genellikle ömür boyu sürer ve hazırlık seçimi yaşa, uygunluk, maliyet, yan etkiler, bulunabilirlik ve hasta ve/veya doktor tercihine bağlıdır (73). Ancak bazı hastalar için alternatif ilaçlar daha uygun olabilir (70).

Transdermal yamalar veya jeller, oral preparatlar, bukkal formölasyonlar, kas içi enjeksiyonlar, deri altı implantlar, burun jelleri ve kapsüller gibi farklı formölasyonlarda mevcuttur (70,73). Testosteron jellerinin transdermal uygulaması, testosteron uygulamasının en yaygın olarak kullanılan yoludur (69). Transdemal yamalar düşük, orta ya da normal aralıkta günde 5-6 mg testosteron verirler. Bu nedenle bu preparat, prostatla ilgili yan etkiler gelişirse tedavisinin aniden kesilmesi gerekebilecek yaşlı erkekler için idealdir. Bu yamalarda Cilt reaksiyonları gelişirse alternatif olarak transdermal testosteron jelleri kullanılabilir (73). Bazı oral testosteron preparatları ya hepatik toksisite (örn. metiltestosteron) ya da kısa yarı ömürleri (örn. oral testosteron undekanoat) ve düşük biyoyararlanımı olduğu için günde birden fazla doz gereksiniminden dolayı tercih edilmeyebilir (69,73).

Parenteral preparatlar ucuzdur ve uzun süredir TRT'nin temel dayanağı olmuştur. Bu müstahzarlar, testosteron enanthate, testosteron cypionate ve karışık

testosteron esterlerini içerir. 2-3 haftada bir derin kas içi enjeksiyonla verilirler (73). Kısa etkili, enjekte edilebilir T preparatları da mevcuttur. Hasta günlük ilaç kullanımını veya kısa etkili enjekte edilebilir preparatları kullanmayı tercih etmiyorsa, enjekte edilebilir testosteron undekanoat (TU) gibi depo formülasyonları iyi bir seçenek olabilir (69).

TRT'nin bazı dezavantajları vardır. Jinekomasti, akne, testis atrofisi ve eritrositoz gibi sonuçlar ortaya çıkabilir (70,72). Testesteron replasman tedavisi alan yaşlı erkeklerde hematokrit ve hemoglobin seviyeleri yakından izlenmelidir. (72) Spermatogenezi baskıladığı için yakın zamanda çocuk sahibi olmak isteyen hastalarda kullanılamaz (70). Testosteron tedavisi alan erkeklerde PSA (Prostat Spesifik Antijen) düzeyi önemli ölçüde artış göstermiştir. Tedavi öncesi hastanın kendi özel durumuna göre hasta değerlendirilmesi gerekir. Hastaya potansiyel yararları ve riskleri iyi anlaması gerekir. Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık, hiperkoagülopati, prostat kanseri, BPH (Benign Prostat Hiperplazisi) öyküsü tedavi öncesi dikkatlice sorgulanmalıdır (72). TRT ayrıca prostat kanseri (yüksek risk) , meme kanseri öyküsü, trombofili, yüksek hematokrit, tedavi edilmemiş şiddetli obstrüktif uyku apnesi, kontrolsüz kalp yetmezliği ve son 6 ay içinde miyokard enfarktüsü veya inme öyküsü olan kişilerde kontrendikedir (70).

Oral preparatların hepatotoksisiteye yol açan yan etkileri mevcuttur. Bukkal formülasyonların lokal irritasyon, gingiva iltihabı, inflamasyon gibi yan etkileri vardır. Transdermal formülasyonlar da yine lokal irritasyon yapabilir. Enjekteable preparatlarda polistemi riski yüksektir. İmplant formdaki preparatlarda (pellet) enfeksiyon riski mevcuttur. (17).

2.4.4.2. Gonadotropinler:

Rekombinant veya üriner (hCG), Leydig hücreleri tarafından testosteron üretimini uyaran bir LH analogu olarak işlev görür (70,74). İnsan menopozal gonadotropini (hMG), insan idrarından ekstrakte edilir. Hem FSH hem de LH içerir (70). FSH, bir üriner türevi (yüksek derecede saflaştırılmış FSH (hpFSH)), sentetik rekombinant insan FSH'si (rhFSH) ve uzun etkili bir FSH-analogu olan korifollitropin

alfa olarak mevcuttur (70,74). İdrar türevleri daha ucuzdur. Üriner türevler ile karşılaştırıldığında FSH'nin rekombinant formlarının avantajları arasında sınırsız kullanılabilirlik, kontamine edici üriner bileşiklerin yokluğu, daha yüksek konsantrasyon stabilitesi ve hipogonadizimli erkeklerde doğurganlığın geri kazanılmasında daha büyük etkinlik yer alır. rhFSH'nin yarı ömrü kısadır. Bu da haftada 3 kez enjekte edilmesi gerektiği anlamına gelir. Corifollitropin alfa, rhFSH ile benzer farmakodinamik profile sahip ancak daha uzun bir yarı ömre sahip bir FSH analogudur. Bu nedenle, korifollitropin alfa enjeksiyonlarının sıklığı haftada bire düşürülebilir (70). antral hipogonadizmi olan erkeklerde fertilite istendiğinde gonadotropinlerin kullanımını desteklemektedir. Prepubertal erkek çocuklarda gonadotropinler, testis büyümesi ve olgunlaşması ile birlikte puberteyi indüklemek için kullanılabilir. Gonadotropinler bu nedenle hem organik hem de fonksiyonel merkezi hipogonadizmde tedavi edici bir seçenektir (70).

HCG im veya sc uygulanabilirken, FSH/hMG sadece sc formülasyonu mevcuttur. HCG dozları haftada 2 veya 3 kez 1000 ila 2000 IU arasında değişir. FSH preparatlarının dozları genellikle haftada 2 veya 3 kez 75 ila 150 IU arasında değişir. Bir miktar testis olgunlaşması mevcut olan hastalarda (testis hacmi > 4 mL), genellikle önce tek başına hCG ile tedaviye başlanır. Daha sonra 3 ila 6 aylık tedaviden sonra semen analizi yapılır. O anda semen analizinde sperm saptanmazsa FSH veya hMG eklenir. Konjenital hipogonadotropik hipogonadizm, olgunlaşmamış testisleri (testis hacmi <4 mL) olan ve kriptorşidizm öyküsü olmayan hastalarda dört ay boyunca FSH ile yapılan ön tedavinin (FSH hazırlama olarak adlandırılır.) ardından 2 yıl boyunca pulsatil GnRH tedavisinin verilmesi faydalı olduğu göstermiştir. FSH hazırlama tedavisi, Sertoli hücre proliferasyonunu, gonadal olgunlaşmayı ve testis hacminde iki kat artışı ile indükledi. Ayrıca, FSH ön tedavisi alan tüm erkeklerin ejakülatlarında sperm gözlendi (70).

hCG tedavisi östrojen sekresyonunu ve daha az sıklıkla yüksek hematokriti uyarak jinekomastiye neden olabilir. Bu yan etkileri en aza indirmek için, hCG tedavisinin dozu, testosteron düzeylerini düşük-normal aralıkta hedefleyerek mümkün olduğu kadar düşük tutulmalıdır Ayrıca tam kan sayımı ve PSA izlenmelidir (70).

2.4.4.3. Pulsatil GnRH:

Pulsatil GnRH tedavisi, hipofiz fonksiyonu bozulmamış santral hipogonadizmlı hastalarda doğurganlığı düzeltmek için kullanılmıştır (70,74). GnRH'nin fizyolojik sekresyonu epizodik olduğundan, sürekli GnRH uygulaması hipofizde desensitizasyona ve gonadotropin sekresyonunun baskılanmasına yol açar. GnRH tedavisi bu nedenle subkutan bir pompa ile pulsatil bir şekilde uygulanmalıdır. Pulsatil GnRH tedavisi erkeklerin %80'inde spermatogenezi indüklemeyi başarır. Bu, GnRH tedavisinin ve gonadotropinlerle tedavinin sonucunun benzer olduğu anlamına gelir. Pulsatil GnRH tedavisi pahalıdır ve deneyim ve spesifik pompa materyali gerektirir ve artık rutin klinik uygulamada kullanılmamaktadır (70).

2.4.4.4. Klomifen Sitrat ve Tamoksifen:

MSS'de östrojen reseptörüne antagonist olarak işlev görürler. Böylece östrojenin hipotalamus ve hipofiz bezine negatif geri bildirimini engeller. Bu, testosteron üretimini uyaran artan endojen gonadotropin seviyeleri ile sonuçlanır. Klomifen sitrat ve tamoksifen, fonksiyonel santral hipogonadizmi olan erkeklerde sıklıkla endikasyon dışı kullanılmaktadır. Cc ve tamoksifen kullanımına bağlı görülen en yaygın yan etkiler duygudurum değişiklikleri, bulanık görme, meme hassasiyeti ve kilo alımıdır (70).

2.4.4.5. Aromataz İnhibitörleri:

Aromataz inhibitörleri testosteronun estradiole dönüşümünü bloke eder. Böylece estradiol seviyelerini düşürür ve estradiolün hipotalamik-hipofiz-gonadal eksen üzerindeki negatif geri beslemesini sınırlandırır. Bununla birlikte aromataz inhibitörlerinin her yaştan erkeğin serum testosteron düzeylerini önemli ölçüde artırması ve oral biyoyararlanımları onları testosteron tedavisine alternatif haline getirir. Aromataz inhibitörlerinin yan etkileri sıcak basması, kilo artışı, uykusuzluk ve eklem ağrıları, kemik mineral yoğunluğunda azalmadır (71).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Popölasyonu:

Bu çalışmaya 2016-2020 yılları arasında Hatay Mustafa Kemal Üniveristesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğine başvurmuş olan 19-48 yaş aralığındaki izole hipogonadotropik hipogonadizm tanısı almış ve tedavi başlanmış 53 erkek hasta alındı. Bu hastaların hastane veri sistemindeki dosyalarındaki kayıtları retrospektif olarak incelendi. Edinsel olgular, primer hipogonadizm ve panhipopitüitarizm tanılı hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Laboratuvar ve Radyolojik Çalışmalar:

Çalışmaya alınan hastaların demografik (yaş, cinsiyet, vb.) bilgileri, laboratuvar tetkikleri ve radyolojik görüntüleme verileri incelendi. Hastaların ne kadar sıklıkla kontrollere geldiği, hastalara ne çeşit tedavi uygulandığı ve tedavilerin ne kadar sürdüğü hasta dosyalarından elde edildi.

Çalışmaya alınan hastalarda laboratuvar tetkikleri olarak tam kan sayımı, AST(aspartat aminotransferaz), ALT(alanin aminotransferaz), LDL(düşük yoğunluklu lipoprptein), trigliserid, testesteron, FSH, LH, T 3, T 4, TSH, kortizol, prolaktin, ACTH, GH düzeyi, radyolojik görüntüleme yöntemi olarak skrotal USG ve hipofiz MR incelendi. Tam kan sayımında wbc, hemoglobin düzeyi, hematokrit ve platelet sayısı olacak şekilde 4 parametre incelendi. Tam kan sayımı, AST, ALT, LDL, trigliserid, testosteron, FSH, LH düzeyi ve skrotal USG tedavi öncesinde ve sonrasında da bakıldı. Hipofiz MR, mikroadenom, hipoplazi vb durumların ayırıcı tanısında kullanıldı. Skrotal USG’ de hem sağ hem de sol testisler volüm ve ek patoloji açısından değerlendirildi.

Tam kan sayımı, Mindray BC- 6800 marka makine ile optik lazer yöntemi kullanılarak ölçüldü. AST, ALT, LDL, HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein),

triggiserit, total kolesterol Siemens Atellica ve Siemens Advia 1800 marka cihazlarla spektrofotometrik yöntem kullanılarak ölçüldü. FSH, LH, GH, kortizol, testesteron, prolaktin, T 3, T 4, TSH Siemens Atellica ve Siemens Advia Certaur XP cihazları kullanılarak immünometrik yöntemle ölçüldü. ACTH Immulite 2000 XPi cihazı kullanılarak immünometrik yöntemle ölçüldü.

Skrotal usg için Siemens Acuson 2000 marka usg cihazı, hipofiz MR için 1,5 Tesla Philips cihazı kullanıldı.

3.3. İstatistik Analiz:

Çalışmamızda veriler SPSS 21 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerde tanımlayıcı değerler için ortalama, SS (standart sapma), minimum ve maksimum istatistikleri kullanılmıştır. Normallik değerlendirmesi Shapiro Wilk testi ile yapıldıktan sonra Paired-t testi ve Wilcoxon testleri kullanılmıştır testleri kullanılmıştır. Tüm testler için anlamlılık sınırı 0,05 olarak belirlenmiştir.

3.4. Etik Kurul Onayı:

Çalışma için Mustafa Kemal Üniversitesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kuruluna yazılı başvuru yapılmış olup Helsinki bildirgesine uygun olarak onay alınmıştır. (Karar no:06. Tarih: 26.08.2021).

4. BULGULAR

Çalışmamıza katılan erkek izole hipogonadotropik hipogonadizimli 53 hastanın yaşları ortalama $28,92 \pm 7,4$ idi. Hastaların en küçüğü 19, en büyüğü ise 48 yaşındaydı. Hastaların ortalama takip süresi 36 aydı. Hastaların 10 tanesine tedavi olarak sadece testesteron im olarak, sekiz tanesine sadece hCG im olarak, 35 tanesine testesteron ve hCG im olarak uygulanmıştı. İlaç temininde sıkıntılar olması ve/veya tedaviye yanıt alınamamasından dolayı testosteron ve hCG uygulanan gruptaki hastalarda tedaviler ardışık olarak ya da farklı zamanlarda uygulanmıştı.

Çalışmaya katılan hastalarda incelenen tam kan sayımı, biyokimya tetkiklerine bakılmış olup anormal bir sonuç saptanmamıştır. Bulgular Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Hastaların tam kan sayımı ve biyokimya bulguları

Değişkenler (Referans Aralıkları)	N	En Düşük	En Yüksek	Ortanca	Ort $\pm$ SS
WBC ($4,5-11 \cdot 10^3 /mm^3$)	53	3,66	11	6,65	$6,91 \pm 1,77$
Hb ($11,7-15,5$ g/dl)	53	8,9	16,7	13,9	$13,7 \pm 1,48$
Hct (% 35-45)	53	29,6	50,8	41,3	$41,3 \pm 4,01$
Plt ($150-400 \cdot 10^3 /mm^3$)	53	121	417	250	$267,9 \pm 72,06$
Glukoz (70-100 mg/dl)	53	71	117,91	89,2	$90,9 \pm 9,32$
Kreatinin (0,5-1,3 mg/dl)	53	0,24	1,05	0,73	$0,74 \pm 0,13$
Sodyum (135-145 mEq/L)	50	134	147	139	$139,3 \pm 2,3$
Potasyum (3,5-5,5 mEq/L)	50	3,7	5,4	4,6	$4,52 \pm 0,32$
Kalsiyum (8,5-10,3 mg/dl)	46	8,6	10,35	9,62	$9,61 \pm 0,32$
Fosfor (2,5-4,5) mg/dl	36	2,7	5,13	3,93	$3,9 \pm 0,7$
Albumin (3,4-5,4 g/dl)	43	2,1	5,5	4,7	$4,64 \pm 0,47$
ALP (40-130 IU/ml)	33	46	220	99	$105,4 \pm 45,2$
LDH (90-250 U/L)	37	108	266,8	209	$201,5 \pm 35,3$
Ürik Asit (2-7 mg/dl)	29	2,1	7	4,6	$4,8 \pm 1,2$
AST (15-50 IU/L)	53	13	87	21	$23,9 \pm 13,08$
ALT (29-33 IU/L)	52	6	67	19	$22,2 \pm 12,08$
LDL (60-100 mg/dl)	42	52	182	93	$95,32 \pm 33,33$
Trigliserit (50-150 mg/dl)	42	36,9	351	73,75	$112,6 \pm 76,35$
HDL(37-79 mg/dl)	28	29	58	41	$42,75 \pm 7,74$
Total Kolesterol (<200 mg/dl)	28	103	264	148,5	$157,1 \pm 35,7$

Tüm hastalar izole hipogonadotropik hipogonadizimli olgular olup incelenen hormon tetkiklerinde ortalama FSH: $0,76 \pm 1,01$ mIU/ml, LH: $0,72 \pm 3,16$ mIU/ml, Testesteron: $0,91 \pm 2,09$ ng/ml olarak saptandı. Diğer hormon tetkiklerine

baktığımızda; S T3: $3,72 \pm 0,3$ pg/ml, S T4: $1,23 \pm 0,4$ ng/dl , TSH: $2,03 \pm 1,05$ mIU/ml, Prolaktin: $6,22 \pm 2,26$ ng/ml, ACTH: $25,2 \pm 6,62$ pg/ml, Kortizol: $10,53 \pm 4,12$ mcg/dl olarak tespit edildi. Bu değerlerin normal referans sınırları içerisinde olduğu görüldü (tablo 9). GH düzeyi 40 hastada normal referans sınırları içerisindeydi. Somatomedin-C düzeyleri yaşa göre değişkenlik gösterdiği için ortalaması alınmadı ve tabloda belirtilmedi.

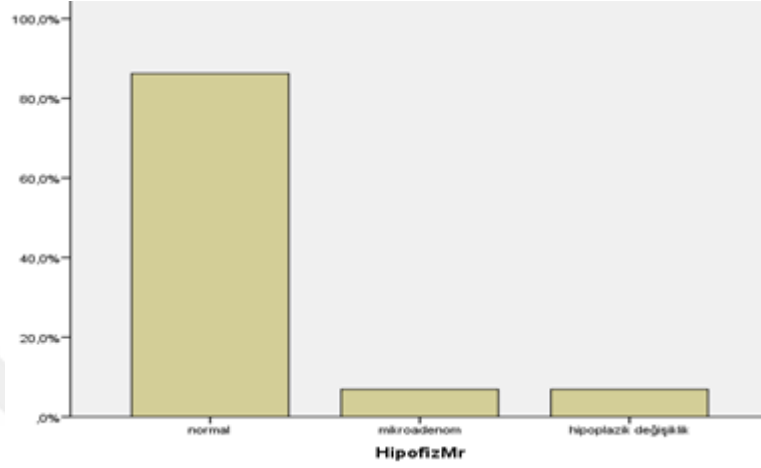
Tablo 9. Hastaların hormon tetkik sonuçları

Değişkenler (Referans Aralıkları)	N	En Düşük	En Yüksek	Ortanca	Ort $\pm$ SS
Testosteron (2,18-9,05 ng/ml)	53	0	14,3	0,25	$0,91 \pm 2,09$
FSH (1,5-12,4 mIU/ml)	53	0	4,56	0,38	$0,76 \pm 1,01$
LH (1,24-8,62 mIU/ml)	53	0	23	0,09	$0,72 \pm 3,16$
S T3 (2,5-5 pg/ml)	43	3,07	4,2	3,68	$3,72 \pm 0,3$
S T4 (0,6-1 ng/dl)	53	0,75	3,85	1,2	$1,23 \pm 0,4$
TSH (0,35-4,5 uIU/ml)	53	0,44	4,5	1,68	$2,03 \pm 1,05$
Prolaktin (4-15 ng/dl)	50	1,69	11,2	5,95	$6,22 \pm 2,26$
ACTH (7,2-63,2 pg/ml)	20	16,1	44,5	24,15	$25,2 \pm 6,62$
Kortizol (6,2-19,3 mcg/dl)	46	3,11	20	9,51	$10,53 \pm 4,12$

Çalışmaya katılan 29 hastanın hipofiz MR sonuçlarına ulaşıldı. Hastaların büyük çoğunluğunda normal hipofiz bulguları görüldü. 25 hastada normal (%86,2), iki hastada mikroadenom (%6,9) , iki hastada da hipoplazik değişiklikler (% 6,9) görüldü. Mikroadenom ve hipoplazik değişiklikler saptanan dört hastanın laboratuvar sonuçları

değerlendirildiğinde nonfonksiyone olduğu görüldü. Şekil 1’de MR sonuçları özetlenmiştir.

Yüzde (%)



Şekil 1. Hastaların Hipofiz MR sonuçlarına göre dağılımı

Çalışmaya katılan 44 hastanın tedavi öncesinde skrotal usg bulgularına ulaşıldı. Sağ testis volümü ortalama $2,7 \pm 2,91$ cc, sol testis volümü ortalama $2,66 \pm 2,65$ cc olarak ölçüldü. Hem sağ hem de sol testis volümü düşük volümde olduğu görüldü. Tablo 10’da hastaların skrotal usg sonuçlarına göre testis volümleri özetlenmiştir.

Tablo 10. Hastaların Skrotal USG Bulguları

Değişkenler (Referans Aralıkları)	N	En Düşük	En Yüksek	Ortanca	Ortalama $\pm$ SS
Sağ Testis Volümü (15-20 ml)	44	0,3	15	1,75	$2,7 \pm 2,91$
Sol Testis Volümü (15-20 ml)	44	0,4	12	1,75	$2,66 \pm 2,65$

Çalışmaya katılan hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerlerine baktığımızda 53 hastada tam kan sayımı, AST,ALT, testesteron ,FSH,LH ; 25 hastada LDL, trigliserit sonuçlarında hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrasında ulaşıldı (tablo 11, tablo 12). HDL ve total kolesterol tetkik sonuçlarına tedavi sonrasında ulaşılamadı . O yüzden analizde bu testlere yer verilmedi. Hastaların 27’sinde skrotal usg ile saptanan sağ ve sol testis volümlerine hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrasında ulaşıldı (tablo 13).

Sadece testesteron almış 10 hastada tam kan sayımı, AST, testesteron, FSH, LH; dokuz hastada ALT; beş hastada LDL, triglliserit sonuçlarına hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrasında ulaşıldı (tablo 14, tablo15). Yine sadece testosteron almış iki hastanın skrotal usg ile saptanan sağ ve sol testis volümlerine hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrasında ulaşıldı (tablo 16).

Sadece hCG almış sekiz hastada tam kan sayımı, AST, ALT, testesteron, FSH, LH; üç hastada LDL, triglliserit sonuçlarına hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrasında ulaşıldı (tablo 17, tablo 18). Yine sadece hCG almış iki hastanın skrotal usg ile saptanan sağ ve sol testis volümlerine hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrasında ulaşıldı (tablo 19).

Testesteron ve hCG almış 35 hastada tam kan sayımı, AST, ALT, testesteron, FSH, LH; 17 hastada LDL, triglliserit sonuçlarına hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrasında ulaşıldı (tablo 20, tablo 21). Yine testesteron ve hCG almış 23 hastanın skrotal usg ile saptanan sağ ve sol testis volümlerine hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrasında ulaşıldı (tablo 22).

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası tam kan sayısı ve biyokimyasal parametrelerini incelediğimizde, 53 hastanın tedavi öncesi ortalama WBC düzeyi $6,9 \pm 1,8 \cdot 10^3 / \text{mm}^3$, tedavi sonrası ortalama WBC düzeyi $7,1 \pm 2,7 \cdot 10^3 / \text{mm}^3$ olarak gözlenmiş olup az miktarda artış saptandı ($p = 0,562$). 53 hastanın tedavi öncesi ortalama hb düzeyi $13,7 \pm 1,5 \text{ gr/dl}$, tedavi sonrası ortalama hb düzeyi $14,5 \pm 1,6 \text{ gr/dl}$ olarak gözlenmiş olup artış saptandı ($p < 0,001$). 53 hastanın tedavi öncesi ortalama hct düzeyi $\%41,3 \pm 4$, tedavi sonrası ortalama hct düzeyi $\%43,6 \pm 4,2$ olarak gözlenmiş olup artış saptandı ($p < 0,001$). 53 hastanın tedavi öncesi ortalama plt düzeyi $268 \pm 72,1 \cdot 10^3 / \text{mm}^3$, tedavi sonrası ortalama plt düzeyi $252,8 \pm 59,4 \cdot 10^3 / \text{mm}^3$ olarak gözlenmiş olup azalma saptandı ($p = 0,02$). 53 hastanın tedavi öncesi ortalama AST düzeyi $24 \pm 13,1 \text{ U/L}$, tedavi sonrası ortalama AST düzeyi $20,6 \pm 8,9 \text{ U/L}$ olarak gözlenmiş olup az miktarda azalma saptandı ($p = 0,141$). 52 hastanın tedavi öncesi ortalama ALT düzeyi $22,2 \pm 12,08 \text{ U/L}$, tedavi sonrası ortalama ALT düzeyi $24,6 \pm 20,6 \text{ U/L}$ olarak gözlenmiş olup az miktarda artış saptandı ($p = 0,336$). 25 hastanın tedavi öncesi ortalama LDL düzeyi $99,8 \pm 31,8 \text{ mg/dl}$, tedavi sonrası

ortalama LDL düzeyi $98,1 \pm 34,3$ mg/dl olarak gözlenmiş olup az miktarda azalma saptandı ($p=0,683$). 25 hastanın tedavi öncesi ortalama trigliserit düzeyi $112,6 \pm 80,3$ mg/dl, tedavi sonrası ortalama trigliserit düzeyi $113,8 \pm 53,5$ mg/dl olarak gözlenmiş olup az miktarda artış saptandı ($p=0,339$). Tedavi sonrasında ortalama hb ve hct düzeyi anlamlı olarak artmış, ortalama plt düzeyi anlamlı olarak azalmış olarak gözlemlendi. Ortalama wbc ve trigliserit düzeyi az miktarda artmış, ortalama LDL, AST ve ALT düzeyi ise az miktarda azalmış olarak gözlemlendi. Tedavi sonrasında ortalama wbc, trigliserit, LDL, AST ve ALT düzeyindeki bu değişikliklerin anlamlı olmadığı görüldü (Tablo 11).

Tablo 10. Tam Kan Sayımı ve Biyokimya Parametreleri Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerler

Değişkenler (Referans Aralıkları)	N	Tedavi Öncesi (Ort $\pm$ SS)	Tedavi Sonrası (Ort $\pm$ SS)	p
WBC (4,5-11 $10^3/mm^3$)	53	$6,9 \pm 1,8$	$7,1 \pm 2,7$	0,562
Hb (11,7-15,5 g/dL)	53	$13,7 \pm 1,5$	$14,5 \pm 1,6$	<0,001
Hct (%35-45)	53	$41,3 \pm 4$	$43,6 \pm 4,2$	<0,001
Plt (150-400 $10^3/mm^3$)	53	$268 \pm 72,1$	$258,2 \pm 59,4$	0,02
AST (15-50 IU/L)	53	$24 \pm 13,1$	$20,6 \pm 8,9$	0,141
ALT (29-33 IU/L)	52	$22,2 \pm 12,08$	$24,6 \pm 20,6$	0,336
LDL (60-100 mg/dl)	25	$99,8 \pm 31,8$	$98,1 \pm 34,3$	0,683
Trigliserit (50-150 mg/dl)	25	$112,6 \pm 80,3$	$113,8 \pm 53,5$	0,339

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası hormon parametrelerini incelediğimizde, 53 hastanın tedavi öncesi ortalama testesteron düzeyi $0,9 \pm 2,1$ ng/ml, tedavi sonrası ortalama testesteron düzeyi $3,53 \pm 3,3$ ng/ml olarak gözlenmiş olup artış saptandığı görüldü ($p < 0,001$). 53 hastanın tedavi öncesi ortalama FSH düzeyi $0,76 \pm 1,01$ mIU/ml, tedavi sonrası ortalama FSH düzeyi $3,34 \pm 14,9$ mIU/ml gözlenmiş olup artış saptandığı görüldü ($p = 0,006$). 53 hastanın tedavi öncesi ortalama LH düzeyi $0,72 \pm 3,16$ mIU/ml, tedavi sonrası ortalama LH düzeyi $0,78 \pm 1,7$ mIU/ml gözlenmiş olup artış saptandığı görüldü ($p = 0,049$). Tedavi sonrasında ortalama testesteron, FSH, LH düzeyleri anlamlı olarak arttığı görüldü (tablo 12).

Tablo 11. Hormonlar Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerler

Değişkenler (Referans Aralıkları)	N	Tedavi Öncesi (Ort ±SS)	Tedavi Sonrası (Ort ±SS)	P
Testosteron (2,18-9,05 ng/ml)	53	0,9 ± 2,1	3,53 ± 3,3	<0,001
FSH (1,5-12,4 mIU/ml)	53	0,76 ± 1,01	3,34 ± 14,9	0,006
LH (1,24-8,62 mIU/ml)	53	0,72 ± 3,16	0,78 ± 1,7	0,049

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası skrotal USG ile ölçülen sağ ve sol testis volümlerini incelediğimizde 27 hastanın tedavi öncesi ortalama sağ testis volümü $2,08 \pm 2,03$ cc, tedavi sonrası ortalama sağ testis volümü $3,72 \pm 3,41$ cc olarak ölçülmüş olup artış gözlemlendi ($p < 0,001$). 27 hastanın tedavi öncesi ortalama sol testis volümü $2 \pm 1,8$ cc, tedavi sonrası ortalama sağ testis volümü $3,76 \pm 3,62$ cc olarak ölçülmüş olup artış gözlemlendi ($p < 0,001$). Tedavi sonrasında ortalama sağ ve sol testis volümleri anlamlı olarak arttığı görüldü (Tablo 13)

Tablo 12. Tedavi Öncesi ve Sonrasında Skrotal USG ile Ölçülen Sağ ve Sol Testis Volümleri

Değişkenler (Referans Aralıkları)	N	Tedavi Öncesi (Ort ±SS))	Tedavi Sonrası (Ort ±SS)	P
Sağ Testis Volümü (15-20 ml)	27	$2,08 \pm 2,03$	$3,72 \pm 3,42$	<0,001
Sol Testis Volümü (15-20 ml)	27	$2 \pm 1,8$	$3,76 \pm 3,62$	<0,001

Sadece testesteron alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası tam kan sayısı ve biyokimyasal parametrelerini incelediğimizde, 10 hastanın tedavi öncesi ortalama WBC düzeyi $7,05 \pm 1,38 \cdot 10^3 / \text{mm}^3$, tedavi sonrası ortalama WBC düzeyi $6,93 \pm 2,43 \cdot 10^3 / \text{mm}^3$ olarak gözlenmiş olup az miktarda azalma saptandı ($p = 0,878$). 10 hastanın tedavi öncesi ortalama hb düzeyi $13,8 \pm 1,42$ gr/dl, tedavi sonrası ortalama hb düzeyi $14,83 \pm 0,54$ gr /dl olarak gözlenmiş olup az miktarda artış saptandı ($p = 0,066$). 10 hastanın tedavi öncesi ortalama hct düzeyi $\%41,33 \pm 4,39$, tedavi sonrası ortalama hct düzeyi $\%44,33 \pm 1,68$ olarak gözlenmiş olup artış saptandı ($p = 0,041$). 10 hastanın

tedavi öncesi ortalama plt düzeyi $254 \pm 73,8 \text{ } 10^3 / \text{mm}^3$, tedavi sonrası ortalama plt düzeyi $267,4 \pm 71,7 \text{ } 10^3 / \text{mm}^3$ olarak gözlenmiş olup az miktarda artış saptandı ($p=0,333$). 10 hastanın tedavi öncesi ortalama AST düzeyi $31,76 \pm 22,09 \text{ U/L}$, tedavi sonrası ortalama AST düzeyi $19,8 \pm 5,71 \text{ U/L}$ olarak gözlenmiş olup az miktarda azalma saptandı ($p=0,202$). Dokuz hastanın tedavi öncesi ortalama ALT düzeyi $23,3 \pm 10,8 \text{ U/L}$, tedavi sonrası ortalama ALT düzeyi $26,4 \pm 12,6 \text{ U/L}$ olarak gözlenmiş olup az miktarda artış saptandı ($p=0,362$). Beş hastanın tedavi öncesi ortalama LDL düzeyi $105,1 \pm 29,2 \text{ mg/dl}$, tedavi sonrası ortalama LDL düzeyi $120,6 \pm 26,47 \text{ mg/dl}$ olarak gözlenmiş olup artış saptandı ($p=0,043$). Beş hastanın tedavi öncesi ortalama trigliserit düzeyi $155,9 \pm 129,6 \text{ mg/dl}$, tedavi sonrası ortalama trigliserit düzeyi $107,2 \pm 45,14 \text{ mg/dl}$ olarak gözlenmiş olup az miktarda azalma saptandı ($p=0,5$). Testosteron tedavisi sonrasında ortalama hct ve ortalama LDL düzeyinin anlamlı olarak artmış, ortalama hb ve hct düzeyinin az miktarda artmış ve ortalama wbc, AST, ALT, trigliserit düzeyinin de az miktarda azalmış olduğu görüldü. Tedavi sonrasında ortalama hb, hct, wbc, AST, ALT ve trigliserit düzeyindeki bu değişikliklerin anlamlı olmadığı görüldü (Tablo 14).

Tablo 13. Sadece Testesteron Uygulanmış Hastalarda Tam Kan Sayımı ve Biyokimya Parametreleri Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerler

Değişkenler (Referans Aralıkları)	N	Tedavi Öncesi (Ort $\pm$ SS)	Tedavi Sonrası (Ort $\pm$ SS)	P
WBC ($4,5-11 \text{ } 10^3 / \text{mm}^3$)	10	$7,05 \pm 1,38$	$6,93 \pm 2,43$	0,878
Hb ($11,7-15,5 \text{ g/dL}$)	10	$13,8 \pm 1,42$	$14,83 \pm 0,54$	0,066
Hct (%35-45)	10	$41,33 \pm 4,39$	$44,33 \pm 1,68$	0,041
Plt ($150-400 \text{ } 10^3 / \text{mm}^3$)	10	$254 \pm 73,8$	$267,4 \pm 71,7$	0,333
AST ($15-50 \text{ IU/L}$)	10	$31,76 \pm 22,09$	$19,8 \pm 5,71$	0,202
ALT ($29-33 \text{ IU/L}$)	9	$23,3 \pm 10,8$	$26,4 \pm 12,6$	0,362
LDL ($60-100 \text{ mg/dl}$)	5	$105,1 \pm 29,2$	$120,6 \pm 26,47$	0,043
Trigliserit ($50-150 \text{ mg/dl}$)	5	$155,9 \pm 129,6$	$107,2 \pm 45,14$	0,500

Sadece testesteron alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası hormon parametrelerini incelediğimizde, 10 hastanın tedavi öncesi ortalama testesteron düzeyi $2,23 \pm 4,3$ ng/ml, tedavi sonrası ortalama testesteron düzeyi $3,39 \pm 3,47$ ng/ml olarak gözlenmiş olup az miktarda artış saptandı ($p=0,06$). 10 hastanın tedavi öncesi ortalama FSH düzeyi $0,74 \pm 0,98$ mIU/ml, tedavi sonrası ortalama FSH düzeyi $0,79 \pm 1,05$ mIU/ml olarak gözlenmiş olup az miktarda artış saptandı ($p=0,86$). 10 hastanın tedavi öncesi ortalama LH düzeyi $0,25 \pm 0,28$ mIU/ml, tedavi sonrası ortalama LH düzeyi $0,62 \pm 1,42$ mIU/ml olarak gözlenmiş olup az miktarda artış saptandı ($p=0,89$). Testesteron tedavisi sonrasında ortalama testesteron, FSH, LH düzeyi az miktarda artmış olduğu görüldü. Tedavi sonrasında ortalama testesteron, FSH ve LH düzeyindeki bu değişikliklerin anlamlı olmadığı görüldü (Tablo 15).

Tablo 14. Sadece Testesteron Uygulanmış Hastalarda Hormon Tetkikleri Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerler

Değişkenler (Referans Aralıkları)	N	Tedavi Öncesi (Ort $\pm$ SS)	Tedavi Sonrası (Ort $\pm$ SS)	P
Testosteron (2,18-9,05 ng/ml)	10	$2,23 \pm 4,3$	$3,39 \pm 3,47$	0,06
FSH (1,5-12,4 mIU/ml)	10	$0,74 \pm 0,98$	$0,79 \pm 1,05$	0,86
LH (1,24-8,62 mIU/ml)	10	$0,25 \pm 0,28$	$0,62 \pm 1,42$	0,89

Sadece testesteron alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası skrotal USG ile ölçülen sağ ve sol testis volümlerini incelediğimizde iki hastanın tedavi öncesi ortalama sağ testis volümü $1,1 \pm 0,14$ cc, tedavi sonrası ortalama sağ testis volümü $1,85 \pm 0,91$ cc olarak ölçülmüş olup az miktarda artış saptandı ($p=0,18$). İki hastanın tedavi öncesi ortalama sol testis volümü $1,1 \pm 0,28$ cc, tedavi sonrası ortalama sol testis volümü $1,95 \pm 0,91$ cc olarak ölçülmüş olup az miktarda artış saptandı ($p=0,18$). Testesteron tedavisi sonrasında ortalama sağ ve sol testis volümleri az miktarda artmış olduğu görüldü. Tedavi sonrasında ortalama sağ ve sol testis volümlerindeki bu değişikliklerin anlamlı olmadığı görüldü (Tablo 16).

Tablo 15. Sadece Testesteron Uygulanmış Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrasında Skrotal USG ile Ölçülen Sağ ve Sol Testis Volümleri

Değişkenler (Referans Aralıkları)	N	Tedavi Öncesi (Ort ±SS)	Tedavi Sonrası (Ort± SS)	P
Sağ Testis Volümü (15-20 ml)	2	1,1 ± 0,14	1,85 ± 0,91	0,18
Sol Testis Volümü (15-20 ml)	2	1,1 ± 0,28	1,95 ± 0,91	0,18

Sadece hCG alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası tam kan sayısı ve biyokimyasal parametrelerini incelediğimizde, sekiz hastanın tedavi öncesi ortalama WBC düzeyi $7,75 \pm 1,53 \times 10^3 / \text{mm}^3$, tedavi sonrası ortalama WBC düzeyi $7,31 \pm 1,52 \times 10^3 / \text{mm}^3$ olarak gözlenmiş olup az miktarda azalma saptandı ($p=0,207$). Sekiz hastanın tedavi öncesi ortalama hb düzeyi $13,46 \pm 1,3 \text{ gr/dl}$, tedavi sonrası ortalama hb düzeyi $14,08 \pm 1,67 \text{ gr /dl}$ olarak gözlenmiş olup az miktarda artış saptandı ($p=0,091$). Sekiz hastanın tedavi öncesi ortalama hct düzeyi $\%40,22 \pm 3,48$, tedavi sonrası ortalama hct düzeyi $\%42,56 \pm 4,38$ olarak gözlenmiş olup artış saptandı ($p=0,049$). Sekiz hastanın tedavi öncesi ortalama plt düzeyi $295,7 \pm 87,8 \times 10^3 / \text{mm}^3$, tedavi sonrası ortalama plt düzeyi $279,2 \pm 59,2 \times 10^3 / \text{mm}^3$ olarak gözlenmiş olup az miktarda azalma saptandı ($p=0,061$). Sekiz hastanın tedavi öncesi ortalama AST düzeyi $19,75 \pm 22,09 \text{ U/L}$, tedavi sonrası ortalama AST düzeyi $20,25 \pm 6,02 \text{ U/L}$ olarak gözlenmiş olup az miktarda artış saptadı ($p=0,674$). Sekiz hastanın tedavi öncesi ortalama ALT düzeyi $19,25 \pm 7,92 \text{ U/L}$, tedavi sonrası ortalama ALT düzeyi $24,25 \pm 12,7 \text{ U/L}$ olarak gözlenmiş olup artış saptandı ($p=0,049$). Üç hastanın tedavi öncesi ortalama LDL düzeyi $97,66 \pm 49,9 \text{ mg/dl}$, tedavi sonrası ortalama LDL düzeyi $102 \pm 55,6 \text{ (mg/dl)}$ olarak gözlenmiş olup az miktarda artış saptandı ($p=0,285$). Üç hastanın tedavi öncesi ortalama trigliserit düzeyi $125 \pm 111,07 \text{ mg/dl}$, tedavi sonrası ortalama trigliserit düzeyi $134 \pm 66,3 \text{ mg/dl}$ olarak gözlenmiş olup az miktarda artış saptandı ($p=0,593$). hCG tedavisi sonrasında ortalama hct ve ortalama ALT düzeyi anlamlı olarak artmış olduğu görüldü. Ortalama hb, trigliserit, AST, LDL düzeyi az miktarda artmış; ortalama wbc ve plt düzeyi de az miktarda azalmış olarak görüldü. Tedavi sonrasında ortalama wbc, hb, plt ,AST, LDL ve trigliserit düzeyindeki bu değişikliklerin anlamlı olmadığı görüldü (Tablo 17).

Tablo 16. Sadece hCG Uygulanmış Hastalarda Tam Kan Sayımı ve Biyokimya Parametreleri Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerler

Değişkenler (Referans Aralıkları)	N	Tedavi Öncesi (Ort ±SS)	Tedavi Sonrası (Ort± SS)	P
WBC (4,5-11 $10^3/mm^3$)	8	7,75 ± 1,53	7,31 ± 1,52	0,207
Hb (11,7-15,5 g/dL)	8	13,46 ± 1,3	14,08 ± 1,67	0,091
Hct (%35-45)	8	40,22 ± 3,48	42,56 ± 4,38	0,049
Plt (150-400 $10^3/mm^3$)	8	295,7 ± 87,8	279,2 ± 59,2	0,161
AST (15-50 IU/L)	8	19,75 ± 3,65	20,25 ± 6,02	0,674
ALT (29-33 IU/L)	8	19,25 ± 7,92	24,25 ± 12,7	0,049
LDL (60-100 mg/dl)	3	97,66 ± 49,9	102 ± 55,6	0,285
Trigliserit (50-150 mg/dl)	3	125 ± 111,07	134 ± 66,3	0,593

Sadece hCG alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası hormon parametrelerini incelediğimizde, sekiz hastanın tedavi öncesi ortalama testosteron düzeyi $0,38 \pm 0,33$ ng/ml, tedavi sonrası ortalama testosteron düzeyi $1,97 \pm 1,93$ ng/ml olarak gözlenmiş olup artış saptandı ($p=0,049$). Sekiz hastanın tedavi öncesi ortalama FSH düzeyi $0,83 \pm 0,86$ mIU/ml, tedavi sonrası ortalama FSH düzeyi $1,34 \pm 1,55$ mIU/ml olarak gözlenmiş olup az miktarda artış saptandı ($p=0,16$). Sekiz hastanın tedavi öncesi ortalama LH düzeyi $0,46 \pm 0,79$ mIU/ml, tedavi sonrası ortalama LH düzeyi $1,4 \pm 3,07$ mIU/ml, olarak gözlenmiş olup az miktarda artış saptandı ($p=0,89$). HCG tedavisi sonrasında ortalama testosteron düzeyi anlamlı olarak artmış olduğu görüldü. Ortalama FSH ve LH düzeyi ise az miktarda artmış olarak görüldü. Tedavi sonrasında ortalama FSH ve LH düzeyindeki bu değişikliklerin anlamlı olmadığı görüldü (Tablo 18).

Tablo 17. Sadece hCG Uygulanmış Hastalarda Hormon Tetkikleri Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerler

Değişkenler (Referans Aralıkları)	N	Tedavi Öncesi (Ort ±SS)	Tedavi Sonrası (Ort± SS)	p
Testosteron (2,18-9,05 ng/ml)	8	0,38 ± 0,33	1,97 ± 1,9	0,049
FSH (1,5-12,4 mIU/ml)	8	0,83 ± 0,86	1,34 ± 1,55	0,16
LH (1,24-8,62 mIU/ml)	8	0,46 ± 0,79	1,4 ± 3,07	0,89

Sadece hCG alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası skrotal USG ile ölçülen sağ ve sol testis volümlerini incelediğimizde iki hastanın tedavi öncesi ortalama sağ testis volümü $1,45 \pm 0,35$ cc, tedavi sonrası ortalama sağ testis volümü $2,2 \pm 0,56$ cc olarak ölçülmüş olup az miktarda artış saptandı ($p=0,18$). İki hastanın tedavi öncesi ortalama sol testis volümü $1,35 \pm 0,12$ cc, tedavi sonrası ortalama sol testis volümü $2,2 \pm 0,56$ cc olarak ölçülmüş olup az miktarda artış saptandı ($p=0,18$). hCG tedavisi sonrasında ortalama sağ ve sol testis volümleri az miktarda artmış olduğu görüldü. Tedavi sonrasında ortalama sağ ve sol testis volümlerindeki bu değişikliklerin anlamlı olmadığı görüldü (Tablo 19).

Tablo 18. Sadece hCG Uygulanmış Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrasında Skrotal USG ile Ölçülen Sağ ve Sol Testis Volümleri

Değişkenler (Referans Aralıkları)	N	Tedavi Öncesi (Ort ±SS)	Tedavi Sonrası (Ort± SS)	p
Sağ Testis Volümü (15-20 ml)	2	$1,45 \pm 0,35$	$2,2 \pm 0,56$	0,18
Sol Testis Volümü (15-20 ml)	2	$1,35 \pm 0,12$	$2,2 \pm 0,56$	0,18

Testesteron ve hCG alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası tam kan sayısı ve biyokimyasal parametrelerini incelediğimizde, 35 hastanın tedavi öncesi ortalama WBC düzeyi $6,7 \pm 1,9 \times 10^3 / \text{mm}^3$, tedavi sonrası ortalama WBC düzeyi $7,06 \pm 3,02 \times 10^3 / \text{mm}^3$ olarak gözlenmiş olup artış saptandı ($<0,001$). 35 hastanın tedavi öncesi ortalama hb düzeyi $13,7 \pm 1,57$ gr/dl, tedavi sonrası ortalama hb düzeyi $14,57 \pm 1,73$ gr/dl olarak gözlenmiş olup artış saptandı ($p=0,041$). 35 hastanın tedavi öncesi ortalama hct düzeyi $\%41,56 \pm 4,09$, tedavi sonrası ortalama hct düzeyi $\%43,7 \pm 4,72$

olarak gözlenmiş olup az miktarda artış saptandı ($p=0,313$). 35 hastanın tedavi öncesi ortalama plt düzeyi $265,6 \pm 65,4 \text{ } 10^3 / \text{mm}^3$, tedavi sonrası ortalama plt düzeyi $242,5 \pm 54 \text{ } 10^3 / \text{mm}^3$ olarak gözlenmiş olup azalma saptandı ($p<0,001$). 35 hastanın tedavi öncesi ortalama AST düzeyi $22,7 \pm 10,3 \text{ U/L}$, tedavi sonrası ortalama AST düzeyi $20,9 \pm 10,3 \text{ U/L}$ olarak gözlenmiş olup azalma saptandı ($p<0,001$). 35 hastanın tedavi öncesi ortalama ALT düzeyi $22,57 \pm 13,26 \text{ U/L}$, tedavi sonrası ALT düzeyi $24,3 \pm 23,8 \text{ U/L}$ olarak gözlenmiş olup az miktarda artış saptandı ($p=0,971$). 17 hastanın tedavi öncesi ortalama LDL düzeyi $98,54 \pm 31,3 \text{ mg/dl}$, tedavi sonrası ortalama LDL düzeyi $90,8 \pm 31,4 \text{ mg/dl}$ olarak gözlenmiş olup azalma saptandı ($p<0,001$). 17 hastanın tedavi öncesi ortalama trigliserit düzeyi $97,6 \pm 55,5 \text{ mg/dl}$, tedavi sonrası ortalama trigliserit düzeyi $112,2 \pm 56 \text{ mg/dl}$ olarak gözlenmiş olup artış saptandı ($p=0,002$). Testesteron ve hCG tedavisi sonrasında ortalama plt, AST, LDL düzeyi anlamlı olarak azalmış olduğu görüldü. Ortalama wbc, hb, trigliserit düzeyi anlamlı olarak artmış olduğu görüldü. Ortalama hct, ALT düzeyi az miktarda artmış olduğu görüldü. Tedavi sonrasında ortalama hct ve ALT düzeyindeki bu değişikliklerin anlamlı olmadığı görüldü (Tablo 20).

Tablo 19. Testesteron ve hCG Uygulanmış Hastalarda Tam Kan Sayımı ve Biyokimya Parametreleri Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerler

Değişkenler (Referans Aralıkları)	N	Tedavi Öncesi (Ort $\pm$ SS)	Tedavi Sonrası (Ort $\pm$ SS)	p
WBC ($4,5-11 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$)	35	$6,7 \pm 1,9$	$7,06 \pm 3,02$	$<0,001$
Hb ($11,7-15,5 \text{ g/dL}$)	35	$13,7 \pm 1,57$	$14,57 \pm 1,73$	0,041
Hct (%35-45)	35	$41,56 \pm 4,09$	$43,7 \pm 4,72$	0,313
Plt ($150-400 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$)	35	$256,6 \pm 68,34$	$242,5 \pm 54,6$	$<0,001$
AST ($15-50 \text{ IU/L}$)	35	$22,7 \pm 10,3$	$20,9 \pm 10,3$	$<0,001$
ALT ($29-33 \text{ IU/L}$)	35	$22,57 \pm 13,26$	$24,3 \pm 23,8$	0,971
LDL ($60-100 \text{ mg/dl}$)	17	$98,54 \pm 31,3$	$90,8 \pm 31,4$	$<0,001$
Trigliserit ($50-150 \text{ mg/dl}$)	17	$97,6 \pm 55,5$	$112,2 \pm 56$	0,002

Testesteron ve hCG alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası hormon parametrelerini incelediğimizde, 35 hastanın tedavi öncesi ortalama testesteron

düzeyi $0,65 \pm 1,07$ ng/ml, tedavi sonrası ortalama testesteron düzeyi $3,9 \pm 3,44$ ng/ml olarak gözlenmiş olup artış saptandı ($p<0,001$). 35 hastanın tedavi öncesi ortalama FSH düzeyi $0,75 \pm 1,07$ mIU/ml, tedavi sonrası ortalama FSH düzeyi $4,52 \pm 18,3$ mIU/ml olarak gözlenmiş olup artış saptandı ($p=0,006$). 35 hastanın tedavi öncesi ortalama LH düzeyi $0,91 \pm 3,87$ mIU/ml, tedavi sonrası ortalama LH düzeyi $0,7 \pm 1,33$ mIU/ml olarak gözlenmiş olup azalma saptandı ($p=0,02$). Testesteron ve HCG tedavisi sonrasında ortalama testesteron ve FSH düzeyinin anlamlı olarak artmış olduğu görüldü. Ortalama LH düzeyinin ise anlamlı olarak azalmış olduğu görüldü (Tablo 21).

Tablo 20. Testesteron ve hCG Uygulanmış Hastalarda Hormon Tetkikleri Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerler

Değişkenler (Referans Aralıkları)	N	Tedavi Öncesi (Ort $\pm$ SS)	Tedavi Sonrası (Ort $\pm$ SS)	P
Testosteron (2,18-9,05 ng/ml)	35	$0,65 \pm 1,07$	$3,9 \pm 3,44$	$<0,001$
FSH (1,5-12,4 mIU/ml)	35	$0,75 \pm 1,07$	$4,52 \pm 18,3$	0,006
LH (1,24-8,62 mIU/ml)	35	$0,91 \pm 3,87$	$0,7 \pm 1,33$	0,02

Testesteron ve hCG alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası skrotal USG ile ölçülen sağ ve sol testis volümlerini incelediğimizde 23 hastanın tedavi öncesi ortalama sağ testis volümü $2,21 \pm 2,17$ cc, tedavi sonrası ortalama sağ testis volümü $4,01 \pm 3,62$ cc olarak ölçülmüş olup artış saptandı ($p<0,001$). 23 hastanın tedavi öncesi ortalama sol testis volümü $2,13 \pm 1,9$ cc, tedavi sonrası ortalama sol testis volümü $4,05 \pm 3,85$ cc olarak ölçülmüş olup artış saptandı ($p<0,001$). Testesteron ve hCG tedavisi sonrasında ortalama sağ ve sol testis volümleri anlamlı olarak artmış olduğu görüldü (Tablo 22).

Tablo 21. Testesteron ve hCG Uygulanmış Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrasında Skrotal USG ile Ölçülen Sağ ve Sol Testis Volümleri

Değişkenler (Referans Aralıkları)	N	Tedavi Öncesi (Ort ±SS)	Tedavi Sonrası (Ort± SS)	P
Sağ Testis Volümü (15-20 ml)	23	2,21 ± 2,17	4,01 ± 3,62	<0,001
Sol Testis Volümü (15-20 ml)	23	2,13 ± 1,9	4,05 ± 3,85	<0,001

Klinik evrelere göre baktığımızda 49 hastanın başlangıçta, 27 hastanın da hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrasında Tanner sınıflandırmasına göre klinik evresine ulaşılmıştır. Başlangıçta 43 hasta evre 1, üç hasta evre 2, üç hasta da evre 3 aşamasındaydı. Hastaların tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası Tanner evre oranları Tablo 23,24,25 ve 26’da özetlenmiştir.

Tablo 22. Tüm hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında Tanner evre oranları

Tanner Evre	Tedavi Öncesi Sayı ve Yüzde	Tedavi Sonrası Sayı ve Yüzde
Evre 1	1 (%100)	1 (% 3,7)
Evre 2	0	6 (%11,3)
Evre 3	0	9 (%17)
Evre 4	0	7 (%13,2)
Evre 5	0	4(%7,5)
Toplam Hasta (N)	27	27

Tablo 23. Sadece Testosteron uygulanmış hastalar tedavi öncesi ve sonrasında Tanner evre oranları

Tanner Evre	Tedavi Öncesi Sayı ve Yüzde	Tedavi Sonrası Sayı ve Yüzde
Evre 1	2 (%100)	0
Evre 2	0	0
Evre 3	0	1 (%50)
Evre 4	0	0
Evre 5	0	1 (%50)
Toplam Hasta (N)	2	2

Tablo 24. Sadece hCG uygulanmış hastalarda tedavi öncesi ve sonrası Tanner evre oranları

Tanner Evre	Tedavi Öncesi Sayı ve Yüzde	Tedavi Sonrası Sayı ve Yüzde
Evre 1	2 (%100)	1 (% 50)
Evre 2	0	1 (% 50)
Evre 3	0	0
Evre 4	0	0
Evre 5	0	0
Toplam Hasta (N)	2	2

Tablo 25. Testosteron ve hcg Uygulanmış hastalarda tedavi öncesi ve sonrası Tanner evre oranları

Tanner Evre	Tedavi Öncesi Sayı ve Yüzde	Tedavi Sonrası Sayı ve Yüzde
Evre 1	23 (%100)	0
Evre 2	0	5 (%21,7)
Evre 3	0	8 (%34,8)
Evre 4	0	6 (%26,1)
Evre 5	0	4(%17,4)
Toplam Hasta (N)	23	23

5. TARTIŞMA

Hipogonadizm, testiküler fonksiyonların bozukluğu ile seyreden, spermatogenez ve/veya testosteron sentezini etkileyen yaygın bir endokrin bozukluktur. Testiküler (primer) veya hipotalamik-hipofiz (sekonder) işlev bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bu bozuklukta libido azalması, erektil fonksiyonda bozulma, kas zayıflığı, artan yağlanma, depresif ruh hali ve azalmış canlılık semptomları görülebilir. Puberte öncesi ve sonrasında farklı klinik bulgular gösterebilir. Tedavi, hastanın doğurganlık isteğine göre şekillenir. Doğurganlık isteği olmayan hastalarda TRT, semptom ve bulguları iyileştirmeye yönelik uygulanabilir. GnRH veya gonadotropin tedavileri doğurganlık isteği olan hastalarda öncelikli olarak düşünülebilir (5).

TRT kullanımına bağlı olarak jinekomasti, akne, testis atrofi ve eritrositoz gibi yan etkiler görülebilir (70,72). Özellikle oral preparatlarda hepatotoksisiteye yol açan yan etkiler görülebilir. Enjekteable formlarda da polistemi riski yüksektir (17). hCG tedavisine bağlı olarak jinekomasti ve daha az sıklıkla hematokrit artışı görülebilir (70).

Hipogonadizm tanısı almış hastalarla ilgili olarak literatürde; uygulanan tedavi seçenekleri, tedavi sonrası klinik, radyolojik, laboratuvar sonuç değişiklikleri, yan etki profili, tedavinin etkinliği ve güvenilirliğine yönelik birçok çalışma mevcuttur.

Young ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TRT'nin hem testosteron seviyesini artırmada hem de hipogonadizm semptomlarının düzelmesinde etkili olduğu gösterildi (73). Hipogonadizm semptomları bulunan 44 erkek hastadan oluşan retrospektif bir çalışmada hCG tedavisi sonrasında testosteron düzeyinde anlamlı artış saptandığı gözlemlendi. hCG monoterapisinin, başlangıç testosteron düzeyi 300 ng/dL'den düşük olan ve hipogonadizm semptomları gösteren hastalar için güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olabileceği ve testosteron düzeylerini önemli ölçüde iyileştirdiği gösterildi. hCG monoterapisinin rolü bu hastaların tedavisinde umut verici olarak görüldü (75). Metabolik sendromlu hipogonadal erkeklerde yapılan bir çalışmada İM TRT sonrası testosteron düzeyinde anlamlı bir artış saptandı. Tedaviye bağlı önemli bir yan etki görülmedi (76). Bizim çalışmamızda sadece hcg uygulanan ya da testosteron ve hcg

uygulanan hastalarda testosteron düzeyinde anlamlı artış saptandı. Sadece testosteron uygulanan hastalarda anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Tedaviye başlama yaşının erken olmasıyla daha olumlu sonuçlar alınabilir.

Chen ve arkadaşlarının izole HH tanılı erkek hastalarda yaptığı retrospektif bir çalışmada TRT ve hCG kombine olarak uygulanan hastalarda testosteron düzeyinin normal seviyeye gelmesi ve Tanner evre 3 ve 4 'e ulaşma süresi tek başına hCG uygulanan hastalara kıyasla daha kısa sürede olduğu gözlemlendi (77). Japonya'da 2020 yılında yapılan bir olgu sunum çalışmasında kliniğe gecikmiş puberte yakınması ile başvuran erkek bir hastanın fizik muayenesinde solda inmemiş ve sağda atrofik testis tespit edildi. Hastaya uygulanan hCG tedavisi sonrasında abdominal MR görüntüleme sonucunda sol testis hacminde artış saptandığı gözlemlendi (78). İdiyopatik HH tanılı erkek hastalarda hCG ve hMG uygulanması sonucu tedavi yanıtının gonadal fonksiyonlara olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada testis büyümesi ve serum testosteron düzeyinin normal sınırlara gelmesi için hCG tedavisinin zayıf etki gösterdiği görüldü. Son testis hacmi başlangıçtaki testis boyutuna bağlandı (79). Çin'de Sun Yat-sen Üniversitesi'nde 2018'de HH tanılı erkek hastalarda yapılan bir çalışmada pulsatil gonadorelin pompası (PGP) ve döngüsel gonadotropin (hCG/hMG kombinasyonu) tedavisi karşılaştırıldı. Her iki tedavide testis hacmi önemli ölçüde artmış olduğu gözlemlendi. Testis hacmi artışında birbirlerine üstünlüğü olmadığı görüldü (80). hCG ve FSH tedavisi etkinliğinin araştırıldığı HH tanılı erkek hastalarda yapılan bir çalışmada FSH ve hCG kombinasyonu 6 ay süre boyunca uygulandı. Tedavi sonrasında başlangıçta düşük olan testosteron düzeyi ve testis volümü anlamlı bir artış gösterdiği gözlemlendi (81). HH tanılı erkeklerle primer hipogonadizmi olan erkeklerin karşılaştırıldığı bir çalışmada; HH'li hastalarda testosteron replasmanı sonrası testosteron hormonunda artış, FSH ve LH'de azalma gözlemlendi. Bu durum bize HH'li erkeklerde hipofiz-testiküler hormonal eksen, testosteron ve gonadotropinler arasındaki fizyolojik negatif geri beslemesinin korunduğunu gösterdi. Bu nedenle, HH'li erkeklerde gonadotropin seviyeleri, androjen replasmanının yeterliliğini değerlendirmek için testosteron konsantrasyonları ile birlikte değerlendirmek gerektiği sonucuna varıldı (82). Hipogonadizm semptomları bulunan infertil erkeklerde yapılan bir çalışmada hastalara TRT uygulanmasından yaklaşık 8,5 ay sonra başlangıçta düşük olan FSH düzeyi normale geldiği görüldü. Cinsel işlevi

zayıf olan infertil erkeklerde TRT'nin doğru endikasyonlarda uygulanmaması sonucu, geçici spermatojenik işlev bozukluğuna neden olarak kısırlığı ağırlaştırabileceği düşünüldü. TRT'nin, biyokimyasal bir tanı ile desteklenen klinik belirtileri olan hastalarda uygun bir tedavi seçeneği olabileceği ileri sürüldü (83). İdiyopatik HH tanılı bir olgu sunum çalışmasında endokrinoloji polikliniğine başvuran 34 yaşında erkek hastaya 9 ay boyunca TRT uygulanması sonrası; başlangıçta düşük olan LH ve testesteron seviyesi normale geldiği, testis boyutlarında anlamlı artış saptandığı gözlemlendi (84). Kallmann sendromlu bir olgu sunum çalışmasında endokrinoloji polikliniğine başvuran 22 yaşında HH tanılı erkek bir hastada hCG enjeksiyonları ve ardından TRT 2 yıl boyunca uygulandı. Tedavi sonrası testis volümü ve gonadotropin seviyeleri normale geldiği görüldü. hCG tedavisinin pubertal gelişimi uyarmada ,gonadal olgunlaşmada etkili olduğu ve böylece TRT'ye göre avantajlı olabileceği düşünüldü. GnRH eksikliğinin etkilerinin geçmesinin zamanında saptanması için, serum inhibin B ve gonadotropinlerin ölçülmesi de dahil olmak üzere, testis hacminin ve biyokimyasal sürveyansın düzenli olarak değerlendirilmesi gerekli olduğu sonucuna varıldı (85). Çin'de Pekin Çocuk Hastanesi'nde 2021 yılında HH tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada hCG/hMG ve GnRH tedavisi alan iki grup karşılaştırıldı. Altı aylık tedavi sonrası testosteron düzeyi hCG/hMG grubunda anlamlı olarak daha yüksek olarak görüldü. Üç aylık tedavi sonrası testis volüm artışı hCG/hMG grubunda daha yüksekti. Bu çalışmada, hCG/hMG rejiminin GnRH rejimine kıyasla daha etkili olduğu bulundu. Bu çalışmada hCG/hMG rejiminin, HH'li erkek ergenleri tedavi etmek için güvenli, etkili ve uygun bir tedavi olarak uygulanabileceği sonucuna varıldı (86). HH'li adolesan erkeklerde hCG ve FSH ile pubertenin uyarılmasının araştırıldığı prospektif bir çalışmada izole HH tanılı hastalarda uzun süreli kombine hCG ve FSH tedavisi uygulanması sonucunda testosteron seviyesi ve testis volümü normal düzeylere ulaştığı görüldü. Uzun süreli kombine hCG ve FSH tedavisi, izole HH'li adolesan erkeklerde puberteyi uyarmada, testis hacmini arttırmada ve spermatogenezi uyarmada etkili olduğu gözlemlendi (87). ABD'de 2020 yılında Texas Çocuk Hastanesi'nde HH'li erkek hastalarda yapılan bir çalışmada ortalama 13 ay uygulanan hCG ve TRT karşılaştırıldı. Tedavi sonrası testis volümü hCG uygulananlarda anlamlı olarak daha fazla artış gösterdiği görüldü. Testosteron düzeylerinde her iki tedavide anlamlı bir olmadığı saptandı. Bu çalışmada,

testis büyümesi ve fertilite sonuçları açısından gonadotropin kullanımının faydalı olabileceği vurgulandı. HH'li erkek hastalarda adolesan evresinden itibaren tedavi hem androjenizasyona hem de fertiliteye yönelik olması gerektiği görüldü (88). HH tanısı almış adolesan erkek çocuklarda testis büyümesi ve pubertal gelişimin uyarılması için insan koryonik gonadotropin (hCG) ile kombine korifollitropin alfanın (CFA) etkinliği ve güvenilirliğinin araştırıldığı bir hastaların hCG ile kombine CFA tedavisi sonrasında testis büyümesi, hormon seviyeleri ve Tanner evrelerinde artışlar görüldü. Bu sonuçlar pubertenin başlaması ve ilerlemesi ile tutarlı olarak bulundu (89). Çinli erkek HH'li hastalarda 2014 yılında yapılan retrospektif bir çalışmada HH tanılı erkek hastalarda hCG ile kombine hMG tedavisi sonrası hipotalamus-hipofiz gonadal aks hormonları, penis boyutları ve Tanner evreleri önemli ölçüde artış gösterdiği görüldü. hCG ve hMG kombinasyonu uygulanarak yapılan erken tamamlayıcı tedavi, gonadal hormon seviyelerinin normale gelmesi ve ikincil cinsel özelliklerin gelişimi için faydalı olduğu görüldü (90). İdiyopatik HH tanılı erkek hastalarda TE (testosteron esteri), TG (testosteron jel) ve hCG'den oluşan üç farklı tedavi stratejisinin hormon düzeyi, testis volümü ve Tanner evresi üzerine olan etkilerini gözlemlemek için yapılan bir çalışmada üç farklı gruba bu tedaviler uygulandı. TE ile tedavi edilen grupta toplam testosteron (TT) seviyesi, Tanner evresi ve testis volümünün arttığı görüldü. hCG ile tedavi edilen grupta LH seviyesi, Tanner evresi ve testis volümünün önemli ölçüde arttığı görüldü. TG ile tedavi edilen grupta TT seviyesi, Tanner evresi ve testis volümünün arttığı görüldü. hCG tedavisinin özellikle testis volümü üzerinde olumlu etkileri olduğu gözlemlendi (91). Bizim yaptığımız çalışmada sadece testosteron uygulanan hastalarda tedavi sonrasında testosteron, FSH, LH düzeyinde ve testis volümlerinde anlamlı değişiklik saptanmadı. Sadece hCG uygulanan hastalarda testosteron düzeyi anlamlı olarak artmış olduğu, diğer hormon parametreleri ve testis volümlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadığı gözlemlendi. Testosteron ve hCG uygulanan hastalarda ise tedavi sonrasında testosteron, FSH düzeyi ve testis volümlerinin anlamlı olarak arttığı görüldü. LH düzeyinin anlamlı olarak azaldığı görüldü. Farklı zamanlarda ya da ardışık olarak uygulanan TRT ve hCG tedavisi uygulanan hastalarda semptomlar, fizik muayene bulguları, hormon seviyeleri ve USG bulguları yönünden olumlu sonuçlar görülebilir. Çalışmamızda hasta sayısının az olması, çalışmanın geriye dönük olması, her hastada her veriye ulaşamamasından

dolayı sonuçların bu şekilde ortaya çıktığını düşünebiliriz. Daha geniş hasta grubunda, daha fazla sayıda ve mümkünse randomize kontrollü çalışmalar yapılabilirse daha iyi sonuçlar alınabilir.

David ve arkadaşlarının bir yaptığı çalışmada TRT ile eritrositoz arasında pozitif bir ilişki bulundu (92). Hipogonadizimli hastalarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada TRT uygulanan hastalara kıyasla hCG uygulanan olgularda hematokrit değeri anlamlı olarak daha düşük düzeyde saptandı (93). Testosteron pellet tedavisi uygulanan hastalardan oluşan retrospektif bir çalışmada testosteron pellet implantasyonu sonrası hematokrit düzeyinde anlamlı artış saptandı. Bu artış %2,2 düzeyinde olduğu için klinik olarak anlamlı olmadığı saptandı ve polistemi açısından güvenli görüldü. Ayrıca bu çalışmada tedavi öncesi hematokrit düzeyi, tedavi sonrası hematokrit artışını tahmin etmede belirleyici olabildiği sonucuna ulaşıldı (94). ABD’de Miriam Hastanesi’nde yapılan bir çalışmada subkutan testosteron pellet tedavisi sonrası polistemi insidansı daha önceki çalışmalara göre daha yüksek oranda saptandı (95). Bizim yaptığımız çalışmada sadece testosteron ve sadece hCG uygulanan hastalarda hct düzeyinde anlamlı artış saptandı. Hb düzeyinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Testosteron ve hCG uygulanan hastalarda ise hb düzeyinde anlamlı bir artış saptandı. Hct düzeyinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Bu sonuçların yine hasta sayısının az olmasından kaynaklı olabileceğini düşünebiliriz. Daha geniş hasta grubunda, daha fazla sayıda ve mümkünse prospektif çalışmalar yapılabilirse daha iyi sonuçlar alınabilir Bununla birlikte tedavi uygulanan hastalara tam kan sayımı takibi yönünden yakın izlem gerekebilir.

Georgios ve arkadaşlarının hipogonadizmin metabolik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada İM TRT uygulama öncesi ve sonrasında lipid profilinin etkilenmediği gözlemlendi (96). Enjekte edilebilir TRT’nin uygulandığı 33 araştırmayı içeren bir derleme çalışmasında tedavi sonrası lipid profilinde düzelme saptandığı gözlemlendi. Bu uygulamanın erkek hipogonadizimli hastalarda etkili ve güvenli olduğu sonucuna varıldı (97). Androjen tedavisinin metabolik ve inflamatuvar profiller üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada TRT’nin hiperlipidemiye karşı koruyucu etki gösterdiği gözlemlendi (98). Hipogonadizimli erkek hastalarda uzun süreli enjekte edilebilir TRT uygulanması sonucu antropometrik ve metabolik parametreler

üzerindeki farklı etkilerinin araştırıldığı bir çalışma sonucunda lipid profilinde iyileşme olduğu sonucuna varıldı (99). Hipogonadal erkeklerde çeşitli testosteron uygulamaları sonucu serum lipid profili üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada TRT sonrası LDL kolesterol ve trigliserit düzeyinde anlamlı artış, HDL düzeyinde de anlamlı bir azalma saptandı (100). İdiyopatik HH tanılı erkek hastalarda gonadotropin replasman tedavisinin metabolik parametreler ve vücut kompozisyonu üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada hCG tedavisi sonrası LDL kolesterol düzeyinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Trigliserit düzeyinde azalma görüldü (101). Hipogonadal erkeklerde testosteron replasmanının etkileri ile ilgili yapılan bir çalışmada testosteron replasmanı sonrası lipid profilinde değişiklik saptanmadı (102). Bizim yaptığımız çalışmada sadece testosteron uygulanan hastalarda LDL düzeyi anlamlı olarak artmış olduğu görüldü. Trigliserit düzeyinde ise anlamlı bir değişiklik görülmedi. Sadece hCG uygulanan hastalarda lipid profilinde anlamlı bir değişiklik görülmedi. Testosteron ve hCG uygulanan hastalarda LDL düzeyinin anlamlı olarak azaldığı, trigliserit düzeyinin ise anlamlı olarak arttığı görüldü. Burada da, çalışmamızda hasta sayısının az olması, her hastada lipid profili ile ilgili verilerin kısıtlı olmasından dolayı sonuçların bu şekilde ortaya çıktığını düşünebiliriz. Gerek literatürdeki çalışmalar gerek bizim çalışmamızın sonuçları dikkate alındığında uygulanan sonuçlarına göre hastalarda metabolik sendroma yatkınlık ya da metabolik sendrom riskinin azalması görülebilir. Bu yüzden hastaların lipid profiliyle birlikte VKİ, HbA1c (glikolize hemoglobin) ve kan basıncı takipleri de gerekebilir.

Cangüven ve arkadaşlarının hipogonadal erkeklerde TRT'nin antropometrik ölçümler ve metabolik sendrom bileşenlerine olan etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada TRT sonrası karaciğer enzimlerinde önemli bir artış olmadığı saptandı (103). Hipogonadizmli 117 erkek hastayı içeren bir kohort çalışmasında 1 yıl boyunca sadece testosteron undekanoat uygulanması sonrasında AST ve ALT düzeylerinde önemli ölçüde düşüşler saptandı (104). Uzun süreli TRT uygulanan hipogonadal erkeklerde karaciğer yağlanması ve karaciğer fonksiyon testlerindeki değişikliklerin araştırıldığı prospektif bir çalışmada uzun süreli testosteron undekanoat tedavisi sonrasında AST ve ALT düzeyleri anlamlı olarak düşüş görüldü. Uzun süreli TRT uygulanan hipogonadal erkeklerde karaciğer yağlanmasında ve fonksiyonlarında iyileşme gösterildi (105). TRT'nin VKİ, kan basıncı ve laboratuvar profili üzerindeki

etkilerinin araştırıldığı sistematik bir derleme çalışmasında testosteron tedavisi sonrası karaciğer fonksiyonlarında değişiklik gözlenmedi (106). Bizim yaptığımız çalışmada sadece hCG uygulanan hastalarda ALT düzeyi anlamlı olarak artmış olduğu görüldü. AST düzeyinde anlamlı bir değişiklik görülmedi. Sadece testosteron uygulanan hastalarda AST ve ALT düzeylerinde anlamlı değişiklikler gözlenmedi. Testosteron ve hCG uygulanan hastalarda AST düzeyi anlamlı olarak azalmış olduğu görüldü. ALT düzeyinde anlamlı bir değişiklik görülmedi. Sonuçlar hasta sayısının az olmasından kaynaklanabilir. Daha geniş hasta grubunda yapılabilecek prospektif çalışmalarla daha aydınlatıcı sonuçlar alınabilir. Tedavi sonrası hepatotoksiteyi değerlendirmek için hastalara albümin, total bilirubin, direkt bilirubin, ALP (alkalen fosfataz) , GGT (gama glutamil transferaz), koagülasyon testleri ve batin USG uygulanabilir. Tedaviye başlamadan önce hasta ve ailesi, tedavinin olumlu ve olumsuz yanları açısından bilgilendirilmelidir.

Bolu ve arkadaşlarının idiyopatik HH tanılı erkek hastaların hipofiz MR sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada % 18.2 mikroadenom ve % 10.7 düzensiz kontrastlı hipofiz sonuçlarına ulaşıldı. HH tanılı erkek hastalarda hipofiz MR görüntüleme sonuçlarında olağandışı hipofiz anormalliklerinin insidansı artmış olduğu görüldü. MR görüntülemenin , bazı endokrin bozukluklarda hipotalamo-hipofiz bölgesinin morfolojik yönlerini tanımlamada özellikle yararlı olduğu gözlemlendi (107). Erişkin başlangıçlı idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizmi olan infertil erkeklerde erkeklerde spermatogenezi uyarmak için uygulanan, insan koryonik gonadotropin (hCG) ve rekombinant insan folikül uyarıcı hormon (rhFSH) kombinasyonunun etkinliğini ve güvenliğini araştırıldığı bir çalışmada hastaların hipofiz MR bulgularında lezyon görülmemiştir (108). Bizim yaptığımız çalışmada hipofiz MR sonucuna ulaşılan hastaların %86,2'sinde MR sonucu normal olduğu görüldü. % 6,9 hastada mikroadenom, % 6,9 hastada hipoplazik değişiklikler saptandı. Mikroadenom saptanan 2 hastanın laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde nonfonksiyone olduğu görüldü. İzole HH düşünülen olgularda hipofiz MR , ayırıcı tanıda yardımcı bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda hastalara uygulanan tedaviler, olumlu etkiler ve yan etki profili açısından değerlendirildi. Sadece testosteron uygulanan hastalarda tedavi sonrasında testosteron, FSH, LH düzeyi, ve testis volümleri yönünden anlamlı farklılık saptanmadı. Sadece hCG uygulanan hastalarda tedavi sonrasında testosteron düzeyinde anlamlı artış saptandı. FSH, LH düzeyi ve testis volümleri yönünden anlamlı farklılık saptanmadı. Testosteron ve hCG uygulanan hastalarda tedavi testosteron, FSH ve testis volümlerinde anlamlı artış saptandı. LH düzeyinde anlamlı azalma saptandı. Ardışık ya da farklı zamanlarda testosteron ve hCG tedavisi uygulanan hastalarda daha olumlu etkiler görüldü. Bu durum, tedaviye başlarken göz önünde bulundurulabilir.

Sadece testosteron uygulanan hastalarda tedavi sonrasında hct düzeyinde anlamlı artış saptandı. Sadece hCG uygulanan hastalarda tedavi sonrasında hct düzeyinde anlamlı artış saptandı. Testosteron ve hCG uygulanan hastalarda tedavi sonrasında hb düzeyinde anlamlı artış saptandı. Tedavi uygulanan hastalara polistemi riski yönünden yakın tam kan sayımı takibi yapılmalıdır. Sadece hCG uygulanan hastalarda tedavi sonrasında ALT düzeyinde anlamlı artış sağlandı. Testosteron ve hCG uygulanan hastalarda tedavi sonrasında AST düzeyinde anlamlı azalma saptandı. Sadece testosteron uygulanan hastalarda tedavi sonrasında AST ve/veya ALT düzeyinde anlamlı değişiklikler görülmedi. Uygulanan tedaviler sonucunda karaciğer fonksiyon bozukluğu görülmedi. Sadece testosteron uygulanan hastalarda tedavi sonrasında LDL düzeyinde anlamlı artış saptandı. Testosteron ve hCG uygulanan hastalarda tedavi sonrasında LDL düzeyinde anlamlı azalma , trigliserit düzeyinde anlamlı artış saptandı. Sadece hCG uygulanan hastalarda tedavi sonrasında lipit profili yönünden anlamlı değişiklikler görülmedi. Hastaların takiplerinde geniş lipid profili bakılması hem yan etki hem de metabolik sendrom riski açısından önemlidir. Ardışık ya da farklı zamanlarda testosteron ve hCG tedavisi uygulanan hastalarda genel olarak daha az oranda yan etkiler görüldü. Bu durum da tedaviye başlarken göz önünde bulundurulabilir.

Çalışmaya katılan hasta sayısı kısıtlı olması, yeterli veri sayısına ulaşamamasından dolayı geniş hasta grubunda; ayrıntılı ölçümler, laboratuvar çalışmaları ve görüntüleme yöntemleri içeren daha fazla sayıda çalışmalara ihtiyaç vardır.



7.KAYNAKLAR

- 1- Isidori M A, Giannetta E, Lenzi A. Male hypogonadism. Pituitary.2008;11(2):171-80.
- 2- F-M Köhn. Diagnosis and therapy of hypogonadism in adult males. Urologe A 2004 ;43(12):1563-81; quiz 1582-3.
- 3- G.R. Dohle (Chair), S. Arver, C. Bettocchi, T.H. Jones, S. Kliesch. EAU Guidelines on Male Hypogonadism. European Association of Urology 2019. s: 5-13
- 4- Belchetz P E, Barth J H, Kaufman J M. Biochemical endocrinology of the hypogonadal male. Ann Clin Biochem. 2010 ;47(Pt 6):503-15.
- 5- Fraietta R, Zylberstejn D S , Esteves C S. Hypogonadotropic hypogonadism revisited. Clinics (Sao Paulo) . 2013;68 :81-8.
- 6- Şişman P, Gül Ö Ö. Erişkinde Hipopituitarizmin Tanı ve Tedavisi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2019 ; 45 (2) 225-229 .
- 7- Carnegie C. Diagnosis of hypogonadism: clinical assessments and laboratory tests. Reviews in Urology. 2004; 6: S3–S8.
- 8- Kefi A, E Mammadov E. İnmemiş Testiste Tanısal Yaklaşımlar. Türk Ürol Sem 2010; 1: 60-2
- 9- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu 2020 s: 111-127.
- 10- Cumhuriyet M, Yener N, Tuncel M. Temel Anatomi. ODTÜ Geliştirme Vakfı. Ankara 2001. Sayfa: 287-292.
- 11- Karakaş S. Sağlık Bilimleri Fakülte ve Yüksek Okulları İçin Anatomi. Nobel Tıp Kitabevleri. Ankara 2019.Sayfa: 283-347.
- 12- Yıldırım M. Topografik Anatomi. Nobel Tıp Kitabevleri.İstanbul 2004. Sayfa :326 -336

- 13- Barrett K E, Susan M B, Heddwen L B, Jason X, Yuan J. Ganongs Review of Medical Physiology 26 th Edition 2019. SS: 961-984.
- 14- Hall J.H. Guyton and Hall Texbook of Medical Physiology 12 th Edition 2011.SS:973-986.
- 15- George N. Nassar; Stephen W. Leslie. Physiology, Testosterone. 2021
- 16- Tapırsız Ö L, Altınbaş Ş K, Abike F, Göktolga Ü. Jinekolog Gözü ile Semen Analizi ve Son Gelişmeler. Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, 2012; Cilt: 9 Sayı: 1 Sayfa: 25- 31
- 17- Benjamin I J, Robert C G, Edward J W, Greg F. Cecil Essentials of Medicine 9 th Edition 2016.SS:653
- 18- Salonia A, Rastrelli G, Hackett G, Seminara S B, Huhtaniemi I T, Rey R A, Hellstrom W J G, Palmert M R, Corona G, Khera M, Chan Y M, Maggi M. Paediatric and adult-onset male hypogonadism. Nat Rev Dis Primers.2019 ; 5 (1) :38
- 19- Kumar G, Joshuan j, Barboza M. 5 Alpha Reductase Deficiency. 2021.
- 20- Singh S, Ilyayeva s. Androgen Insensitivity Syndrome. 2021.
- 21- Lanciotti L, Cofini M, Leonardi A, Bertozzi M, Penta L, Esposito S. Different Clinical Presentations and Management in Complete Androgen Insensitivity Syndrome (CAIS). Int J Environ Res Public Health. 2019; 16(7): 1268
- 22- Hughes L A, Davies D J, Bunch T I, Patterski V, Mastroyannopoulou K, MacDougall J. Androgen insensitivity syndrome. Lancet. 2012 ;380(9851):1419-28.
- 23- Basaria S. Male hypogonadism. Lancet. 2014 ;383(9924):1250-63.
- 24- Kumar P, Kumar N, Thakur S D, Patidar A. Male hypogonadism: Symptoms and treatment. J Adv Pharm Technol Res. 2010 ; 1(3): 297–301.
- 25- Sizar O, Schwartz J. Hypogonadism. 2021

- 26- G.R. Dohle (Chair), S. Arver, C. Bettocchi, T.H. Jones, S. Kliesch, M. Punab. Guidelines on Male Hypogonadism. European Association of Urology 2015. s :7-12
- 27- Akpınar E, Bayoğlu D S. Aile hekimliğinde güncel yaklaşımlar. Akademisyen Kitabevi. Ankara 2019. Sayfa:325-329.
- 28- Fauci A S, Kasper D L, Longo D L, Braunwald E, Hauser S L, Jameson J L, Loscalzo J. Harrison's Internal Medicine 17 th Edition 2008. SS: 2310-2324
- 29- Sonne J, Ojeda L W. Kallmann Syndrome. 2021.
- 30- Møller M W, Andersen M S, Glinborg D, Pedersen C B, Halle B, Kristensen B W, Poulsen F R. Pituitary adenoma. Ugeskr Laeger. 2019 ;181(20): V05180331.
- 31- Shimon I. Giant Prolactinomas. Neuroendocrinology. 2019;109(1):51-56.
- 32- Jin Y, Fan M. Treatment of gynecomastia with prednisone: case report and literature review. J Int Med Res. 2019 ;47(5):2288-2295.
- 33- Longui C A. Cryptorchidism: diagnosis and treatment. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2005 ;49(1):165-71.
- 34- Wang C, Eyre D R, Clark R, Kleinberg D, Newman C, Iranmanesh A, Veldhuis J, Dudley R E, Berman N, Davidson T, Barstow T J, Sinow R, Alexander G, Swerdloff R S. Sublingual testosterone replacement improves muscle mass and strength, decreases bone resorption, and increases bone formation markers in hypogonadal men--a clinical research center study. J Clin Endocrinol Metab . 1996 ;81(10):3654-62.
- 35- Grigsby P W. Pituitary adenoma. Front Radiat Ther Oncol. 2001; 35:48-56.
- 36- Stamou M, Georgopoulos G A. Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism. Metabolism. 2018; 86:124-134.
- 37- Smith N, Quinton R. Kallmann syndrome. BMJ. 2012 ;345: e6971.

- 38- Krysiak R, Okopien B. Hyperprolactinemia unrelated to prolactinoma. *Wiad Lek.* 2014 ; 67(2 Pt 1):101-11.
- 39- Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, Balercia G, Jannini E A, Ferlin A, KING. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism, Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *Endocrinol Invest.* 2017 ;40(2):123-134.
- 40- Takeshima K, Ariyasu H, Ishibashi T, Kawai S, Uraki S, Koh J, Ito H, Akamizu T. Myotonic dystrophy type 1 with diabetes mellitus, mixed hypogonadism and adrenal insufficiency. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2018 ; 2018:17-0143.
- 41- Romano A A, Allanson J E, Dahlgren J, Gelb B D, Hall B, Pierpont M E, Roberts A E, Robinson W, Takemoto C M, Noonan J A. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics* . 2010 ;126(4):746-59.
- 42- Çetinkaya M, Özen S, Uslu S, et al. Diagnosis and treatment approach in newborn infants with ambiguous genitalia with sex development disorder: Turkish Neonatal and Pediatric Endocrinology and Diabetes Societies consensus report. *Türk Pediatri Ars* 2018; 53 : S198-S208
- 43- Güzel Ö, Atan A, Aslan Y. Hyperprolactinemia and erectile dysfunction. *Androl Bul* 2018; 20:90–0:9
- 44- Berker M, Hazer D B. Hipofiz Makroadenomları. *Türk Nöroşir Derg* 2014, Cilt: 24, Ek Sayı: 3, 20-25
- 45- Kotan L D, Dilek S Ö, Akkuş G, TURAN İ, Yüksel B, Topaloğlu A K. Novel DCC/NTN1 Mutations in Patients with Hypogonadotropic Hypogonadism/Kallmann Syndrome. *Int. J. Adv. Eng. Pure Sci.* 2020; 1: 68-72
- 46- Fraietta R, Zylberstejn D S, Esteves S C. Hypogonadotropic hypogonadism revisited. *Clinics (Sao Paulo).* 2013;68 :81-8.
- 47- Kadioğlu A, Atan A, Cangüven Ö, Gürkan L, Özgök Y. Yaşlanan Erkeklerde Geç Başlayan Hipogonadizm Tanı, Tedavi ve Takip Klavuzu. *Türk androloji derneği. İstanbul* 2005. s :3-7.

- 48- Bjerner J, Biernat D, Fosså S D, Bjørø T. Reference intervals for serum testosterone, SHBG, LH and FSH in males from the NORIP project. *Scand J Clin Lab Invest* . 2009; 69(8):873-9.
- 49- Kanakis G A, Nieschlag E. Klinefelter syndrome: more than hypogonadism. *Metabolism*. 2018; 86:135-144.
- 50- Kondo T, Kuroda S, Usui K, Mori K, Asai T, Takeshima T, Kawahara T, Hamanoue H, Uemura H, Yumura Y. A case of a rare variant of Klinefelter syndrome, 47, XY, i(X)(q10). *Andrologia*. 2018 ;50(7): e13024.
- 51- Cerilli A L, Kuang W, Rogers D. A practical approach to testicular biopsy interpretation for male infertility. *Arch Pathol Lab Med*. 2010 ;134(8):1197-204.
- 52- Golds G, Heudek D, Arnason T. Male Hypogonadism and Osteoporosis: The Effects, Clinical Consequences, and Treatment of Testosterone Deficiency in Bone Health. *Int J Endocrinol*. 2017; 2017:4602129.
- 53- Kantarcı F, Mihmanlı İ. Skrotal görüntüleme. *Trd Sem* 2015; 3: 59-70.
- 54- L Harzallah, S Boudabbous, H Migaw, F Harzallah, K Ach, I Hamdi, D Bakir, L Chaieb, C Kraiem. MRI and pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2006 ;67(4):325-30.
- 55- Duran S, Çavuşoğlu M, Elverici E, Yüksel E. Kallmann sendromu: MRG bulguları. *Kocaeli Tıp Dergisi* 2013; 3:34-37
- 56- Cancio M F, Rodó J, Andaluz P, Osaba M J M, Hierro F R, Esteban C, Carrascosa A, Audi L. Clinical, biochemical and morphologic diagnostic markers in an infant male pseudohermaphrodite patient with compound heterozygous mutations (G115D/R246W) in SRD5A2 gene. *Horm Res*. 2004; 62(5):259-64.
- 57- Hiort O, Holterhus P M. Androgen insensitivity and male infertility. *Int J Androl*. 2003 ; (1):16-20.
- 58- Somunkıran A, İş M, Yücel O. Hiperprolaktinemi; Tanı ve Tedavideki Güncel Yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst*. 2006, 16:137-146.

- 59- Kley H K. Plasma-estrogens and liver cirrhosis. *Z Gastroenterol.* 1979 ;17(7):406-12.
- 60- Heráček J, Sobotka V, Urban M. Obesity and male infertility. *Ceska Gynekol.* 2012 ;77(5):450-6.
- 61- Shimp W S, Schultz A L, Hastings J R, Anderson W R. Leydig-cell tumor of the testis with gynecomastia and elevated estrogen levels. *Am J Clin Pathol.* 1977 ;67(6):562-6.
- 62- Brown F M, DiLeo R S. Managing panhypopituitarism in adults. *Nursing.* 2017 ;47(12):26-31.
- 63- Rishaug U, Bell H, Haug H. Hemochromatosis--a rare cause of hypogonadism. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1999 ;119(19):2818-9.
- 64- Türk Hematoloji Derneği Yetişkinde Demir Eksikliği Anemisi Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2011 s:23-33.
- 65- Dandona P, Dhindsa S, Chaudhuri A, Bhatia V, Topiwala S, Mohanty P. Hypogonadotrophic hypogonadism in type 2 diabetes, obesity and the metabolic syndrome. *Curr Mol Med.* 2008 ;8(8):816-28.
- 66- Balercia G, Bonomi M, Giagulli V A, Lanfranco F, Rochira V, Giambersio A, Accardo G, Esposito D, Allasia S, Cangiano B, Vincentis S, Condorelli R, Calogero A, Pasquali D, KING group. Thyroid function in Klinefelter syndrome: a multicentre study from KING group. *J Endocrinol Invest.* 2019 ;42(10):1199-1204.
- 67- Hammoud A O, Gibson M, Peterson C M, Hamilton B D, Carrell D T. Obesity and male reproductive potential. *J Androl.* 2006; 27(5):619-26.
- 68- Yoshitsugu M, Ihori M. Endocrine disturbances in liver cirrhosis--focused on sex hormones. *Nihon Rinsho.* 1997 ;55(11):3002-6.
- 69- Aydoğan A, Swerdloff R S. Emerging medication for the treatment of male hypogonadism. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2016 ;21(3):255-66.

- 70- Ide V, Vanderschueren D, Antonio L. Treatment of Men with Central Hypogonadism: Alternatives for Testosterone Replacement Therapy. *Int J Mol Sci.* 2020 ;22(1):21.
- 71- Eric M L, Rodriguez K M, Pastuszak A W, Khera M. Alternatives to Testosterone Therapy: A Review. *Sex Med Rev.* 2018 ;6(1):106-113.
- 72- Yabluchanskiy A, Tsitouras P D. Is Testosterone Replacement Therapy in Older Men Effective and Safe? *Drugs Aging.* 2019 ;36(11):981-989.
- 73- Ko H Y, Kim J J. Testosterone replacement therapy for late-onset hypogonadism: current trends in Korea. *Asian J Androl.* 2011 ;13(4):563-8.
- 74- Rohayem J, Sinthofen N, Nieschlag E, Kliesch S, Zitzmann M. Causes of hypogonadotropic hypogonadism predict response to gonadotropin substitution in adults. *Andrology.* 2016 ;4(1):87-94.
- 75- Vinayak M, Premal P, Thiago F N L, Jabez G, Eric L, Nannan T, Larry I L, Ranjith R. Human Chorionic Gonadotropin monotherapy for the treatment of hypogonadal symptoms in men with total testosterone > 300 ng/dL. *Int Braz J Urol .* 2019 ;45(5):1008-1012.
- 76- Aversa A , Bruzziches R, Francomano D, Spera G, Lenzi A. Efficacy and safety of two different testosterone undecanoate formulations in hypogonadal men with metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest .* 2010 ;33(11):776-83.
- 77- Chen Y W, Niu Y H, Xu H , Wang D Q , Jiang H Y, Pokhrel G, Wang T , Wang S G , Liu J H . Testosterone undecanoate supplementation together with human chorionic gonadotropin does not impair spermatogenesis in males with isolated hypogonadotropic hypogonadism: a retrospective study. *Asian J Androl.* 2019;21(4):413-418.
- 78- Matsumura S, Nagahara A, Fukuhara S , Fujita K, Uemura M, Kiuchi H, Imamura R, Otsuki M, Nonomura N. An Adult Male Case Of Cryptorchidism Concomitant with Hypogonadotropic Hypogonadism who Underwent hCG Therapy and Showed a Spontaneous Descent of the testis. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi .* 2020; 111(1):30-33
- 79- Kirk J M, Savage M O, Grant D B, Bouloux P M, Besser G M. Gonadal function and response to human chorionic and menopausal gonadotrophin therapy in male patients with idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf) .* 1994 ;41(1):57-63.

- 80- Zhang L, Cai K , Wang Y , Ji W , Cheng Z , Chen G , Liao Z. The Pulsatile Gonadorelin Pump Induces Earlier Spermatogenesis Than Cyclical Gonadotropin Therapy in Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism Men. *Am J Mens Health*.2019 ;13(1): 1557988318818280.
- 81- S Burgués , M D Calderón. Subcutaneous self-administration of highly purified follicle stimulating hormone and human chorionic gonadotrophin for the treatment of male hypogonadotrophic hypogonadism. Spanish Collaborative Group on Male Hypogonadotropic Hypogonadism. *Hum Reprod* . 1997 ;12(5):980-6.
- 82- Shimon I, Lubina A, Gorfine M , Ilany J. Feedback inhibition of gonadotropins by testosterone in men with hypogonadotropic hypogonadism: comparison to the intact pituitary-testicular axis in primary hypogonadism. *J Androl* . 2006;27(3):358-64.
- 83- Bang J K, Lim J J, Choi J, Won H J , Yoon T K, Hong J Y , Park D S , Song S H. Reversible infertility associated with testosterone therapy for symptomatic hypogonadism in infertile couple. *Yonsei Med J* . 2013 ;54(3):702-6.
- 84- Rashid O, Ram N, Farooq S, Kiran Z. Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism reversal after testosterone replacement in a 34-year-old male. *BMJ Case Rep* . 2017 ; 2017: bcr2016218729.
- 85- Pierzchlewska M M , Robaczyk M G, Vogel I. Induction of puberty with human chorionic gonadotropin (hCG) followed by reversal of hypogonadotropic hypogonadism in Kallmann syndrome. *Endokrynol Pol* . 2017;68(6):692-696.
- 86- Liu Y , Ren X Y, Peng Y G , Chen S K , Cheng X R , Qin M, Wang X L, Song Y N, Fan L J , Gong C X. Efficacy and safety of human chorionic gonadotropin combined with human menopausal gonadotropin and a gonadotropin-releasing hormone pump for male adolescents with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Chin Med J (Engl)* . 2021 ;134(10):1152-1159.
- 87- R Barrio , D de Luis, M Alonso, A Lamas, J C Moreno. Induction of puberty with human chorionic gonadotropin and follicle-stimulating hormone in adolescent males with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* . 1999 ;71(2):244-8.

- 88- Agarwal S, Tu D D, Austin P F, Scheurer M E S, Karaviti L P. Testosterone versus hCG in Hypogonadotropic Hypogonadism - Comparing Clinical Effects and Evaluating Current Practice. *Glob Pediatr Health* . 2020 ;(7): 2333794X20958980.
- 89- Shankar R R , Shah S, Joeng H K, Mendizabal G, DiBello J R, Guan Y, Stegmann B J, Nieschlag E, Behre H M, Swerdloff R S, Fox M C , Kaufman K D. Corifollitropin Alfa Combined with Human Chorionic Gonadotropin in Adolescent Males with Hypogonadotropic Hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* . 2022 ;dgac145.
- 90- Wang Q, Jiang W, Li G, Tang L, Hu Y. Comparison of therapeutic response to gonadotropin therapy between chinese male adolescents and young adults with hypogonadotropic hypogonadism caused by pituitary stalk interruption. *Horm Metab Res* . 2014 ;46(9):668-73.
- 91- Aydogdu A, Bolu E, Sonmez A, Tasci İ, Haymana C, Acar R, Meric C, Taslipinar A, Ozgurtas T, Azal O. Effects of three different medications on metabolic parameters and testicular volume in patients with hypogonadotropic hypogonadism: 3-year experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* . 2013 ;79(2):243-51.
- 92- David K T , Alexander W P, Mohit K. Controversies in Testosterone Therapy. *Sex Med Rev* . 2021 ;9(1):149-159.
- 93- Vignera S L, Condorelli R A, Cimino L , Russo G I, Morgia G, Calogero A E. Late-onset hypogonadism: the advantages of treatment with human chorionic gonadotropin rather than testosterone. *Aging Male* . 2016;19(1):34-9.
- 94- Hayden R P, Bennett N E , Tanrikut C. Hematocrit Response and Risk Factors for Significant Hematocrit Elevation with Implantable Testosterone Pellets. *J Urol* . 2016 ;196(6):1715-1720.
- 95- Rotker L K ,Alavian M , Nelson B, Baird G L , Miner M M ,Sigman M , Hwang K. Association of subcutaneous testosterone pellet therapy with developing secondary polycythemia. *Asian J Androl* . 2018;20(2):195-199.
- 96- Georgios K D , Harpal S R, Saboor A, Asad A, John G H, S P, Dimitris K G, Georgios V, Georgios M, T Hugh J, Thomas M B. Metabolic phenotype of male obesity-related secondary hypogonadism pre-replacement and post-

replacement therapy with intra-muscular testosterone undecanoate therapy. *Endocrine* . 2018 ;60(1):175-184.

- 97- Giovanni C , Elisa M, Mario M. Injectable testosterone undecanoate for the treatment of hypogonadism. *Expert Opin Pharmacother* . 2014 ;15(13):1903-26.
- 98- Khansa C , Manel N, Nabila M, Amina L, Mariem M, Aida E, Mouna T, Kamel J, Mohamed A, Fatma A. Impact of androgen therapy on metabolic and inflammatory profiles in male hypogonadism. *Ann Biol Clin (Paris)* . 2014 ;72(6):731-4.
- 99- F Saad, G Doros, K S Haider, A Haider. Differential effects of 11 years of long-term injectable testosterone undecanoate therapy on anthropometric and metabolic parameters in hypogonadal men with normal weight, overweight and obesity in comparison with untreated controls: real-world data from a controlled registry study. *Int J Obes (Lond)*. 2020 ;44(6):1264-1278.
- 100- F Jockenhövel , C Bullmann, M Schubert, E Vogel, W Reinhardt, D Reinwein, D Müller-Wieland, W Krone. Influence of various modes of androgen substitution on serum lipids and lipoproteins in hypogonadal men. *Metabolism* . 1999 ;48(5):590-6.
- 101- F Bayram , G Elbuken , C Korkmaz , A Aydogdu , Z Karaca , I Cakır. The Effects of Gonadotropin Replacement Therapy on Metabolic Parameters and Body Composition in Men with Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *Horm Metab Res* . 2016 ;48(2):112-7.
- 102- P J Snyder , H Peachey, J A Berlin, P Hannoush, G Haddad, A Dlewati, J Santanna, L Loh, D A Lenrow, J H Holmes, S C Kapoor, L E Atkinson, B L Strom. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* . 2000 ;85(8):2670-7.
103. Canguven O, Talib R A, Ansari W E , Yassin D-J, Salman M, Ansari A A. Testosterone therapy has positive effects on anthropometric measures, metabolic syndrome components (obesity, lipid profile, Diabetes Mellitus control), blood indices, liver enzymes, and prostate health indicators in elderly hypogonadal men. *Andrologia* . 2017 ;49(10).
104. A Haider , L J G Gooren, P Padungtod, F Saad. Improvement of the metabolic syndrome and of non-alcoholic liver steatosis upon treatment of hypogonadal

elderly men with parenteral testosterone undecanoate. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* . 2010 ;118(3):167-71.

105. Yassin A A, Alwani M , Talib R, Almehmadi Y, Nettleship J E, Alrumaihi K, Albaba B , Kelly D M , Saad F. Long-term testosterone therapy improves liver parameters and steatosis in hypogonadal men: a prospective controlled registry study. *Aging Male* . 2020 ;23(5):1553-1563.
106. I Velho , T M Figuera , P K Ziegelmann , P M Spritzer. Effects of testosterone therapy on BMI, blood pressure, and laboratory profile of transgender men: a systematic review. *Andrology* . 2017 ;5(5):881-888.
107. S E Bolu , M Tasar, G Uçkaya, E Gönül, F Deniz, I C Ozdemir. Increased abnormal pituitary findings on magnetic resonance in patients with male idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism. *J Endocrinol Invest* . 2004 ;27(11):1029-33.
108. Kobori Y, Suzuki K, Iwahata T, Shin T, Sato R, Nishio K, Yagi H, Arai G, Soh S, Okada H. Hormonal therapy (hCG and rhFSH) for infertile men with adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Syst Biol Reprod Med* . 2015 ;61(2):110-2.

8.EKLER

HMKÜ

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL

KARAR FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 06	Tarih: 26/08/2021
	KARAR 06- Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı Dr.Öğr.Üyesi Müge ÖZSAN YILMAZ'ın (Dr.Mustafa Ercan GÜLER'in Uzmanlık Tezi) "İzole Hipogomadotropik erkek hastalarımızda tedavi ile ortaya çıkan klinik, radyolojik ve laboratuvar sonuç değişimlerinin değerlendirilmesi" isimli çalışması görüşülmüş olup; çalışma gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurallara uygun bulunmuş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL ÜYELERİ		
Çalışma Esası:	İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
Etik Kurul Başkanı	Prof.Dr.İbrahim Halil ÇERÇİ	

ETİK KURUL ÜYELERİ						
Ünvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki		K
Prof.Dr.İbrahim Halil ÇERÇİ Başkan	Veteriner	HMKÜ Veteriner Fakültesi	E	E ☐	H ☒	E ☒
Prof.Dr.Hülya YALÇIN Başkan Yrd.	Nükleer Tıp	HMKÜ Tıp Fakültesi	K	E ☐	H ☒	E ☒
Prof.Dr. A.Güler OKYAY Başkan Yrd.	Kadın Hast. Ve Doğum	HMKÜ Tıp Fakültesi	E	E ☐	H ☒	E ☐
Prof.Dr.Alper ASLAN Üye	Beden Eğitimi	HMKÜ BESYO	E	E ☐	H ☒	E ☐
Prof.Dr.Tümay ÖZGÜR Üye	Patoloji	HMKÜ Tıp Fakültesi	K	E ☐	H ☒	E ☒
Doç.Dr.Cengiz ARLI Üye	Kulak Burun Boğaz	HMKÜ Tıp Fakültesi	E	E ☐	H ☒	E ☒
Dr.Öğr.Üyesi Fatma ÖZ Üye	Anatomi	HMKÜ Tıp Fakültesi	K	E ☒	H ☐	E ☒
Dr.Öğr.Üyesi F. B. ZORTUK Üye	Diş Hekimi	HMKÜ Diş Hekimliği Fakültesi	K	E ☐	H ☒	E ☒
Doç.Dr. Oğuzhan ÖZCAN Üye	Tıbbi Biyokimya	HMKÜ Tıp Fakültesi	E	E ☐	H ☒	E ☐
Doç.Dr. Oğuz AKKUŞ Üye	Kardiyoloji	HMKÜ Tıp Fakültesi	E	E ☐	H ☒	E ☒
Doç.Dr.Sibel SEVİNÇ Üye	Hemşirelik	HMKÜ Sağlık Hiz. YO.	K	E ☐	H ☐	E ☐

9. ÖZGEÇMİŞ

Haydar Mursaloğlu İlkokulu'nda ilkokul, Atatürk Ortaokulu'nda ortaokul, Merkez 23 Temmuz Lisesi'nde lise eğitimimi tamamladım. 1997 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi eğitime başladım. 2004 yılında üniversite eğitimimi tamamladım. Erzincan Otlukbeli Devlet Hastanesi, Hatay Altınözü Boynuyoğun Sağlık Ocağı, Çanakkale Toplum Sağlığı Merkezi, Manisa Selendi Devlet Hastanesi, Aksaray Devlet Hastanesi, Kahramanmaraş Göksun Devlet Hastanesi, Hatay Yayladağı Devlet Hastanesi'nde pratisyen hekim olarak görev yaptım. Haziran 2018'de Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi doktor olarak göreve başladım. Halen buradaki görevime devam etmekteyim.