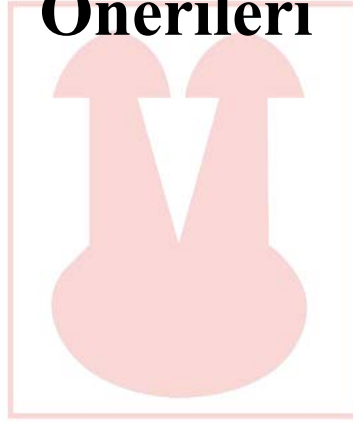


Erkeklerde Geç Başlayan Hipogonadizmin Değerlendirilmesi, Tedavisi ve Takibi:

ISA, ISSAM, EAU, EAA ve ASA

Önerileri



**TÜRK
ANDROLOJİ DERNEğİ
(İSTANBUL – 1992)**

**Christina Wang, Eberhard Nieschlag, Ronald Swerdloff, Hermann M. Behre,
Wayne J. Hellstrom, Louis J. Gooren, Jean M. Kaufman, Jean-Jacques Legros,
Bruno Lunenfeld, Alvaro Morales, John E. Morley, Claude Schulman, Ian M.
Thompson, Wolfgang Weidner and Frederick C.W. Wu**

Çeviri : Türk Androloji Derneği adına Doç.Dr. Sadık Görür

1. Giriş

Demografik veriler ileri yaş grubunun popülasyondaki oranının arttığını açıkça göstermektedir. Yaşlı erkeklerdeki androjen eksikliği giderek ilgi gösterilen ve tüm dünyada tartışılan bir konu haline gelmiştir. Kesitsel ve longitudinal veriler testosteronun yaş ile birlikte progresif olarak düştüğünü ve 60 yaş üzerindeki erkeklerin önemli bir yüzdesinde serum testosteron düzeylerinin genç yetişkin erkeklerin (20-30 yaş) alt limitlerinin de altında olduğunu göstermiştir [1-4]. Bu gözlemler ile ortaya çıkan ana sorular yaşlı hipogonadal erkeklerin testosteron tedavisinden fayda görüp görmeyeceği ve bu yaklaşım ile ilgili risklerin ne olacağıdır.

Geçen dekatta hipogonadal erkeklerdeki androjen tedavisinin multipl hedef organlardaki yararlarının kanıtları elde edildi ve son zamanlardaki çalışmalar yaşlı erkeklerde testosteronun kısa dönem yararlı etkilerinin genç erkeklerdekiyle benzer olduğunu göstermektedir. Bu Tıp Enstitüsü tarafından “Testosteron ve Yaşlanma: Klinik Araştırma Yönleri” yazısı ile kapsamlı bir şekilde gözden geçirilmiş ve özetlenmiştir [5]. Yaşlı popülasyonda testosteron tedavisinin özellikle vücut kompozisyonu ve kemik kitle üzerine etkisi ile ilgili uzun dönem sonuçlar sınırlıdır [6-11]. Hastaların bildirdiği sonuçlar üzerine testosteronun etkisinin ve yaşlıların fiziksel ve mental kırılğanlıklarını geciktirebileceği gibi fonksiyonel sonuçlar veya yaşam kalitesini iyileştirebileceği gibi anahtar sorular hala yanıtızsızdır. Prostat ve kardiyovasküler sistem ile ilgili spesifik risk verilerine ihtiyaç vardır.

2. Önerilerin gelişmesi için yöntem

Genç hipogonadal erkeklerin testosteron tedavisi için son zamanlardaki kılavuzlar profesyonel derneklerce yapılmıştır. [12-14]. Geç başlayan hipogonadizmin (GBH) teşhisi, tedavisi ve takibi için öneriler 2002 yılında ISSAM (International Society for The Study of Aging Male) tarafından yayımlandı [15]. 2005 yılında, ISA (International Society of Andrology), ISSAM ve EAU (European Association of Urology) tarafından oluşturulan bir komite özellikle “Geç Başlayan Hipogonadizmin İncelenmesi, Tedavisi ve Takibi” üzerine önerilerde bulundular. Büyük bir okuyucu kitlesine ulaşması için, bu öneriler International Journal of Andrology, The Journal of Andrology, Aging Male ve European Urology dergilerinde yayımlandı. [16-19]. Klinisyenlerin yaşlı erkeklerin testosteron tedavisine olan ilgilerinin giderek artması ile ISA, ISSAM, EAU, European Academy of Andrology (EAA) ve American Society of Andrology (ASA) her dernekten uzman temsilcileri toplantıya çağırdı. 2005 yılındaki yazar grubu üyeleri yeni ürologların katılımı ile genişledi. Yazar grubu üyeleri bu önerileri gözden geçirmek için 2007’de Berlin, Almanya’da; 2007’de Toronto,

Kanada'da ve 2008'de Tampa, Florida'da toplandı. Bu önerilerin geliştirilmesinde şirket kaynağı veya desteği yoktu. Gözden geçirilmiş öneriler uygun referansların seçimi ile desteklendi ve US Department of Health and Human Services, Public Health Services, Agency for Health Care Policy and Research (1992)'e göre kanıt düzeyleri ve önerilerin derecesine göre kategorize edildi (Tablo 1). Multidisipliner okuyucu kitlesine daha fazla ulaşmak için bu öneriler aynı anda değişik dergilerde yayımlandı.

Tablo 1. Gözden geçirilmiş öneriler için kanıt düzeyleri ve derecesi.

Düzye	Kanıt tipi
1a	Randomize çalışmaların meta-analizinden elde edilmiş kanıtlar
1b	En az bir randomize çalışmadan elde edilmiş kanıtlar
2a	Randomizasyon yapılmaksızın iyi tasarımıyla yürütölen bir kontrollü çalışmadan elde edilmiş kanıtlar
2b	İyi tasarlanmış, başka tipte en az bir yarı-deneysel çalışmadan elde edilmiş kanıtlar
3	Karşılaştırmalı çalışmalar, bağıntı çalışmaları ve olgu raporları gibi iyi tasarlanmış deneysel olmayan çalışmalardan elde edilmiş kanıtlar
4	Uzmanlar kurulu raporlarından veya görüşlerinden ya da saygı duyulan otoritelerin klinik deneyimlerinden elde edilmiş kanıtlar
Derece	Önerilerin niteliği
A	Spesifik önerileri irdeleyen ve en az bir tane randomize çalışmayı kapsayan kaliteli ve tutarlı klinik çalışmaları temel alan öneriler
B	Randomize klinik çalışmalar olmaksızın iyi yürütölmüş klinik çalışmaları temel alan öneriler
C	Doğrudan doğruya ilişkili olan kaliteli klinik çalışmalar bulunmamasına karşın yapılmış öneriler

3. Öneri 1: Tanım

GBH (yaş ile ilişkili testosteron eksikliği sendromu [TDS] olarak da adlandırılır) ilerleyen yaş ile ilişkili klinik ve biyokimyasal bir sendromdur ve semptomlar ve serum testosteron seviyesindeki eksiklik (genç sağlıklı adult erkeklerin referans aralığının altında) ile karakterizedir [16-20]. Bu durum yaşam kalitesinde önemli hasara yol açabilir ve multipl organ sistemlerini ters olarak etkileyebilir.

4. Öneri 2: Klinik Tanı ve Anketler

(1) Şu anda, tedavi edilebilir hipogonadizmin tanısı semptomların ve testosteron eksikliğini düşündüren bulguların varlığını gerektirmektedir (Düzey 3, Derece A) [12, 16-19]. Hipogonadizm ile ilişkili en sık semptom düşük libidodur (Düzey 3, Derece A) [21,22]. Hipogonadizmin diğer belirtileri erektil disfonksiyon, azalmış kas kitlesi ve gücü, artmış vücut yağı, azalmış kemik mineral dansitesi ve osteoporozis, azalmış canlılık ve depresif ruh halidir. Bu semptomların hiçbirisi düşük androjen durumu için spesifik değildir fakat testosteron eksikliği için şüphelenmeyi arttırabilir. Bu semptomların biri yada birkaçı düşük serum testosteron düzeyi ile desteklenmelidir (Düzey 3, Derece A) [1,23-25].

(2) Aging Male Symptom Score (AMS) [26,27] ve Androgen Deficiency in Aging Male (ADAM) [28] gibi anketler düşük spesifisitelerinden dolayı hipogonadizmin tanısında önerilmemektedir (Düzey 3, Derece B) [24,29,30].

5. Öneri 3: Laboratuvar Tanısı

(1) Riskli veya hipogonadizmden şüphelenilen olgularda, tam fiziksel ve biyokimyasal değerlendirme gereklidir (Düzey 4, Derece A). Akut hastalıklara bağlı serum testosteron düzeyinde geçici düşmeler dikkatli klinik değerlendirme ve tekrarlayan hormon ölçümleri ile ekarte edilmelidir. Hipogonadizm (primer veya sekonder) yaşlı erkekleri de içeren her yaşta meydana gelebilir. Yaşlı hastalardaki hipogonadizm için risk faktörleri kronik hastalıklar (diyabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, ve inflamatuvar artritlik, renal ve HIV ile ilişkili hastalıklar), obesite, metabolik sendrom, ve hemakromatozis'dir [12]. Bu gibi kronik hastalıklar incelenmeli ve tedavi edilmelidir (Düzey 4, Derece A).

(2) Total testosteron düzeyini ölçmek için serum örneği 07:00 ve 11:00 arasında alınmalıdır (Düzey 2a, Derece A) [31]. Hipogonadizm varlığını tespit etmek için en geniş kabul gören parametre serum total testosteron'unun ölçülmesidir. Genel olarak kabul edilmiş normalin alt sınırı yoktur. Fakat, 12 nmol/l (350 ng/dl)'nin üzerindeki total testosteron değerleri için yerine koymanın gerek olmadığı şeklinde genel bir görüş birliği vardır. Benzer

şekilde, genç erkeklerden elde edilen veriler temel alınarak, serum total testosteron düzeyi 8 nmol/l (230 ng/dl)'nin altında olan hastaların genellikle testosteron tedavisinden yarar göreceği şeklinde bir konsensus vardır. Serum total testosteron düzeyi 8 ve 12 nmol/l arasında ise serbest testosteron'u hesaplamak için total testosteron ile birlikte seks hormon bağlayan globulin (SHBG)'in veya denge diyalizi ile serbest testosteron'un ölçümlerinin tekrarı faydalı olabilir (3.5 ve 3.7'e bakınız) (Düzyey 2b, Derece A).

(3) Serum LH'ın ölçümü primer ve sekonder hipogonadizmi birbirinden ayırmada yardımcı olacaktır ve serum testosteronu 5.2 nmol/l (150 ng/dl)'den düşükse [32-35] veya sekonder hipogonadizmden şüpheleniliyorsa [12,36,37] serum prolaktin düzeyi ölçümü endikedir (Düzyey 3, Derece B).

(4) Analiz metotları arasındaki varyasyonlardan dolayı, klinisyenlerin güvenilir laboratuvarlardan yararlanması gerekir ve lokal laboratuvarlarının testosteron için referans aralıkları hakkında bilgilendirilmelidir [38-41] (Düzyey 2b, Derece A).

(5) Testosteronun ölçümü için güncel immunometrik metotlar hipogonadizm ve normal erişkin erkekleri ayırt edebilmektedir; fakat, mass spektrometri tabanlı metotlar daha doğru ve kesindir [39-41] (Düzyey 2b, Derece A) ve serum testosteron ölçümü için tercih edilen metot olarak giderek kabul görmektedir.

(6) Serbest veya biyokullanılabilir testosteronun ölçümü özellikle obez erkeklerde olduğu gibi serum total testosteron konsantrasyonunun hipogonadizm için tanısal olmadığı durumlarda düşünölmelidir. Hipogonadizm tanısı için serbest testosteronun genel olarak kabul görmüş bir alt limiti yoktur; bununla birlikte, 225 pmol/l (65 pg/ml)'nin altındaki serbest testosteron seviyesi testosteron tedavisi için destekleyici kanıt sağlayabilir [37,38,42] (Düzyey 3, Derece C). Biyokullanılabilir testosteron için eşik değerleri kullanılan metoda bağlıdır ve genel olarak mümkün değildir [38].

(7) Denge diyalizi serbest testosteron ölçümü için altın standarttır. Analog displacement immunoassay temelli serbest testosteron analizleri yaygın olarak kullanılmaktadır fakat serbest testosteronun doğru ölçümünü vermez; bu yüzden, kullanılmamalıdır [43,44]. Sırayla, serum total testosteron düzeyi ile birlikte serum SHBG düzeyinin ölçümü serbest testosteron düzeyinin hesaplanması için yeterli veri sağlar (Düzyey 2b, Derece A). Hesaplanmış serbest testosteron denge diyalizi ile elde edilen serbest testosteron ile koreledir [38,42]. Testosteron analizinin standardizasyonu oluşturulması, testosteron ölçümü için standartlar üzerinde söz birliği ve LC-MS/MS ile testosteron için doğru referans aralıkları geliştirilmektedir. Uluslararası referans standartlarına, metodolojinin karakterizasyonuna ve denge diyalizi ile serbest testosteron için toplum tabanlı referans

aralıklarına ihtiyaç vardır. Testosteronun SHBG ve albumine bağlanması için denge sabiti üzerinde anlaşma olması serbest testosteronun hesaplanmasında iyileşme sağlayacaktır [38].

(8) Tükrük testosteronu serbest testosteronun ölçümü için güvenilir bir yöntem olduğu gösterilmiştir fakat metodoloji standardize edilmediğinden ve çoğu hastane veya referans laboratuvarlarınca erişkin erkek aralıkları mevcut olmadığından şu anda kullanımı önerilmemektedir. [45] (Düzey 3, Derece B).

(9) Diğer endokrin sistemlerdeki değişimler yaşlanma ile ilişkili olarak meydana gelir (estradiol, GH, ve DHEA), fakat bu değişimlerin önemi iyi anlaşılammıştır. Hastanın klinik belirti ve semptomları diğer endokrin hastalıkları düşündürmedikçe estradiol, tiroid hormonları, kortizol, DHEA, DHEA-S, melatonin, GH ve IGF-I düzeyleri endike değildir [12] (Düzey 2, Derece A).

6. Öneri 4: Tedavi sonucunun ve tedavinin devamı üzerine kararların değerlendirilmesi

Testosteron eksikliğinin bulgu ve belirtilerinde düzelme görülmelidir.

Uygun zaman aralığı içerisinde (3-6 ay libido ve seksüel fonksiyon, kas fonksiyonu, ve vücut yağında düzelme için yeterlidir, kemik mineral dansitesinde düzelme görülmesi için daha uzun süreye ihtiyaç vardır) klinik görünümde fayda sağlanamazsa tedavinin kesilmesiyle sonuçlanmalıdır. Bu yüzden, belirtilerin diğer nedenleri için daha çok araştırma yapmak zorunludur (Düzey 1b, Derece A).

7. Öneri 5: Vücut kompozisyonu

Hipogonadal değerlerde testosteronu olan erkeklerde, testosteron verilmesi vücut kompozisyonunu düzeltir (vücut yağ kitlesi azalır, yağsız vücut kitlesi artar) [5,7,9,10,46] (Düzey 1b, Derece A). Güç, kas fonksiyonu, metabolik ve kardiyovasküler disfonksiyonda vücut kompozisyonundaki bu değişikliklerin sekonder faydası mevcut verilere desteklenmektedir fakat büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. Öneri 6: Kemik yoğunluğu ve kırık oranı

Hipogonadal genç ve yaşlı erkeklerde osteopeni, osteoporoz ve kırık prevalans oranları daha fazladır [47]. Tüm yaşlarda hipogonadal erkeklerde kemik yoğunluğu testosteron replasmanı altında artar [8,11,48] (Düzey 1b, Derece A). Kırık verileri henüz mevcut değildir, bu nedenle, testosteronun uzun dönem faydaları için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Hipogonadal erkeklerde 2 yıllık intervallerle kemik yoğunluğunun değerlendirilmesi

önerilebilir ve serum testosteron ölçümleri osteopenisi olan tüm erkeklerde yapılmalıdır [49-50].

9. Öneri 7: Testosteron ve seksüel fonksiyon

(1) Erektile disfonksiyon ve /veya azalmış libidosu olan tüm erkeklerin başlangıç değerlendirmesi serum testosteronunun saptanmasını içermelidir. Bu disfonksiyonlar, testosteron eksikliği olsun veya olmasın komorbiditelerle (örneğin; diabetes mellitus, hiperprolaktinemi, metabolik sendrom, mesane çıkım obstrüksiyonu, periferik vasküler hastalık) veya medikasyonlarla ilişkili olabilir [51] (Düzey 2a, Derece A).

(2) Erektile disfonksiyon ve/ veya azalmış libidosu olan ve testosteron eksikliği belgelenmiş olan erkekler testosteron tedavisi için adaydırlar. Testosteron tedavisine yetersiz yanıt erektil disfonksiyondan sorumlu nedensel mekanizmaların tekrar değerlendirilmesini gerektirir (7.4'e bakınız).

(3) Testosteron eksikliğinin klinik tablosu ve sınırda serum testosteron düzeylerinin varlığında, kısa süreli (örneğin 3 ay) bir terapötik deneme mantıklı olabilir. Yanıt olmaması durumunda testosteron uygulaması kesilmelidir. Yeterli bir yanıt plasebo etkisiyle olabilir bu yüzden uzun dönem tedavi önerilmeden önce devamlı değerlendirme önerilir [52] (Düzey 2a, Derece B).

(4) Hipogonadal veya sınırda ögonadal erkeklerde testosteron ve fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerinin (PDE5-I) kombine kullanımının terapötik sinerjizm sağladığını düşündüren kanıtlar vardır [53,54] (Düzey 1b, Derece B). Bu gözlemler henüz başlangıç niteliğindedir ve ek çalışmalar ihtiyaç vardır, bununla birlikte, kombinasyon tedavisi erektil disfonksiyonlu hipogonadal hastalarda tek başına yetersiz olan tedavilerde göz önünde bulundurulmalıdır. ED ve hipogonadizmli erkeklerin başlangıçta PDE5-I'yle mi testosteronla mı yoksa her ikisinin kombinasyonu ile mi tedavi edilmesi gerektiği net değildir.

10. Öneri 8: Testosteron ve obezite , metabolik sendrom , tip 2 diabet

(1) Metabolik sendromun çoğu komponenti (obezite, hipertansiyon, dislipidemi, bozulmuş glukoz regülasyonu, ve insülin rezistansı) aynı zamanda hipogonadal erkeklerde de mevcuttur. Sağlıklı erkeklerde obezite ve düşük serum testosteronu arasındaki yakın ilişki birçok epidemiyolojik çalışmada yayınlanmıştır [55]. Obez erkeklerin %20-64 'nün düşük serum total veya serbest testosteron düzeyi vardır [56]. Metabolik sendrom ve tip 2 diabetes mellitus düşük plazma testosteronuyla ilişkilidir [25,55,57-62]. Serum testosteronu testosteron

eksikliğini düşündüren belirtileri olan tip 2 diabetes mellituslu erkeklerde ölçülmelidir (Düzy 2b, Derece A).

(2) Diabetes mellituslu erkeklerin glisemik kontrolü üzerinde testosteron verilmesinin etkileri daha az bellidir [63-65] . Hipogonadizmin laboratuar veya diğer klinik kanıtlarının yokluğunda metabolik sendrom veya diabetes mellitusta testosteron tedavisini önermek için erkendir. Hipogonadizm ve diabet veya metabolik sendromlu erkeklerde, geleneksel hipogonadal semptomlar için testosteron tedavisinin bunların metabolik durumları için başka kanıtlanmamış faydaları olabilir (Düzy 2a, Derece B).

11. Öneri 9: Prostat kanser ve benign prostat hiperplazisi

(1) Şu anda, testosteron terapisinin prostat kanseri veya benign prostat hiperplazisi (BPH) riskini arttırdığına dair kesin bir kanıt yoktur [66,67]. Aynı zamanda testosteron tedavisinin subklinik prostat kanserini klinik olarak saptanabilen prostat kanserine dönüştüreceğini gösteren kanıt da yoktur (Düzy 4, Derece C). Bununla birlikte, lokal ilerlemiş ve metastatik prostat kanserli erkeklerde testosteronun büyüme stimüle edebileceği ve semptomları agreve edebileceğine dair kesin kanıt vardır [68,69] (Düzy 2a, Derece A). Halen, testosteron replasmanının herhangi bir ek risk oluşturup oluşturmadığını saptamak için yeterli güçlendirilmiş ve optimal olarak dizayn edilmiş uzun dönem prostat hastalığı verisi mevcut değildir. Hipogonadal yaşlı erkekler (>45 yaş) tedavi öncesi testosteron replasmanının faydaları ve potansiyel riskleri üzerine bilgilendirilmelidir ve tedavi sırasında prostat güvenliği için dikkatlice kontrol altında tutulmalıdır (Düzy 3, Derece A).

(2) Testosteron tedavisi öncesinde, bir erkeğin prostat kanseri riski en azından dijital rektal muayene (DRE) ve serum prostat spesifik antijenin (PSA) saptanmasıyla değerlendirilmelidir; bununla birlikte, tedavi öncesi değerlendirme yaş, aile öyküsü, ve etnik köken veya ırk gibi diğer risk faktörleri dahil edilerek geliştirilebilir. Prostat kanseri riskini değerlendirmekte doktora yardımcı olmak için birçok araç geliştirilmiştir (örneğin online prostat kanseri risk hesaplayıcısı) [70,71] . Bu araçlar GBH (veya TDS) olan hastalar için onaylanmadı. Eğer hasta ve doktor riskin yeterince yüksek olduğunu hissederse, daha ileri değerlendirme istenebilir [71,72] (Düzy 2a, Derece B); bununla birlikte, tedavi öncesi prostatın ultrasonla değerlendirilmesi veya biyopsiler rutinde önerilmez.

(3) Testosteron tedavisinin başlangıcından sonra, hastalar prostat hastalığı için 3-6 ay, 12 ay ve en azından yıllık olarak kontrol altında tutulmalıdır (Düzy 3, Derece C). Eğer hastanın prostat kanseri riski yeterince yüksekse (DRE'de şüpheli bulgu, yükselmiş PSA,

veya yukarıda belirtilen risk faktörü kombinasyonu kullanılarak hesaplanmış olan), prostata transrektal ultrason kılavuzluğunda biyopsiler endikedir [73-76] (Düzey 2b, Derece A).

(4) BPH nedeniyle yüksek Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) (>21) ile kanıtlanmış şiddetli alt üriner sistem semptomları (LUTS) rölatif kontrendikasyon gösterir (testosteron tedavisinin LUTS'ü arttırdığını veya akut üriner retansiyonu geliştirdiğini düşündüren veriler olmamasına rağmen) (Düzey 3, Derece C). Alt üriner sistem obstrüksiyonunun başarılı tedavisinden sonra, bu kontrendikasyon ortadan kalkar (Düzey 4, Derece C).

(5) Başarılı olarak tedavi edilmiş prostat kanserli ve sürekli semptomatik hipogonadizmden muzdarip erkekler uygun aralıktan sonra eğer klinik ve laboratuvar olarak rezidüel kanser kanıtı yoksa testosteron verilmesi için potansiyel adaydırlar [77-80]. Uzun dönemli sonuçlar mevcut olmadığından, klinisyenler bu durumda testoteron tedavisinin avantajları ve dezavantajları ile ilgili yeterli bilgi ile birlikte iyi bir klinik uygulama yapmalıdır [81-82] (Düzey 2b, Derece C). Riskler ve faydalar hastayla tartışılmalı ve hasta tarafından anlaşılmalıdır ve takip özellikle dikkatli yapılmalıdır.

12. Öneri 10: Tedavi ve veriliş sistemleri

(1) Doğal testosteron preparatları yerine koyma tedavisi için kullanılmalıdır. Bugünkü mevcut intramüsküler, subdermal, transdermal, oral ve bukkal tetosteron preparatları güvenilir ve etkilidir (Düzey 1b, Derece A). Tedavi eden doktor yeterli bilgiye sahip olmalıdır ve her preparatın avantajları ve dezavantajları kadar farmakokinetiğini de yeterince bilmelidir. Preparatın seçimi bilgilendirilmiş hasta ve doktorun ortak kararı olmalıdır [83].

(2) Tedavi sırasında yan etkilerin gelişmesi (özellikle yükselmiş hematokrit veya prostat karsinomu) [84] testosteron replasmanının hızla kesilmesini gerektirebileceğinden dolayı, GBH olan hastaların başlangıç tedavisinde uzun etkili depot preparatlar yerine kısa etkili preparatlar tercih edilebilir (Düzey 4, Derece C).

(3) Etkinlik ve güvenilirlik için optimal serum testosteron düzeylerini saptamakta yeterli veri mevcut değildir. Bugün için, orta düzeyden düşüğe genç erişkin erkeklerde serum testosteron düzeyleri terapötik hedef olarak uygun görünüyor[85]. Uzun süren suprafizlojlil düzeylerden kaçınılmalıdır. Serum testosteron düzeylerinin sirkadyan ritminin sürdürülmesine ihtiyaçla ilgili veya buna karşı bir kanıt yoktur (Düzey 3, Derece B).

(4) Obez erkeklerde yan etki gelişmesi daha muhtemeldir [83-85] (Düzey 2b, Derece B).

(5) 17 alfa-metil testosteron gibi 17 alfa alkillenmiş androjen preparatlarının potansiyel karaciğer toksisiteleri nedeniyle modası geçmiştir ve artık reçete edilmemelidir (Düzey 2b, Derece A).

(6) Yaşlanan erkeklerde dihidrotestosteron (DHT) verilmesini öneren yeterli kanıt yoktur; DHEA, DHEA-S, androstenediol, veya androstenedion gibi diğer nontestosteron androjen prekürsörleri önerilmez (Düzey 1b, Derece A).

(7) Human koryonik gonadotropin (hCG) Leydig hücrelerinden testosteron yapımını stimüle ederse de bu yaşlı erklere göre daha düşüktür. Yaşlı erkeklerde hCG tedavisinin terapötik ve yan etkilerine dair yeterli bilgi olmamasından ve maliyetinin fazla olmasından dolayı, bu tedavi fertilité durumu hariç GBH'de kullanılması önerilmeyebilir (Düzey 1b, Derece B).

(8) Antiöstrojenler ve aromataz inhibitörlerinin endojen testoteron düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (Düzey 2b, Derece B). Bunların kullanımını önermek için yeterli veri yoktur. Selektif androjen reseptör modülatörleri (SARM-S) gelişmektedir, fakat henüz klinik olarak kullanılmamaktadır. Bu bileşiklerin çoğu aromatize olamaz ve uzun dönem kullanımının riski net değildir.

13. Öneri 11: Yan etkiler ve kontrol

(1) Testosteron tedavisi prostat veya meme kanseri olan erkeklerde kontrendikedir (Düzey 3, Derece A). Testosteron tedavisi prostat kanseri geliştirme riski yüksek olan erkeklerde rölatif kontrendikedir. Lokalize low grade prostat kanserinin (Gleason skoru <7) rölatif veya kesin kontrendikasyon olup olmadığı net değildir (daha fazla ayrıntı için öneri 9'a bakınız) (Düzey 4, Derece C) [83,86,87].

(2) Belirgin eritrositozu (hematokrit >%52) (Düzey 3, Derece A), tedavi edilmemiş obstrüktif uyku apnesi (Düzey 3, Derece B), tedavi edilmemiş şiddetli konjestif kalp yetmezliği (Düzey 3, Derece B) olan erkeklerde komorbid durumları önceden çözülmeden testosteron tedavisine başlanmamalıdır [83-88].

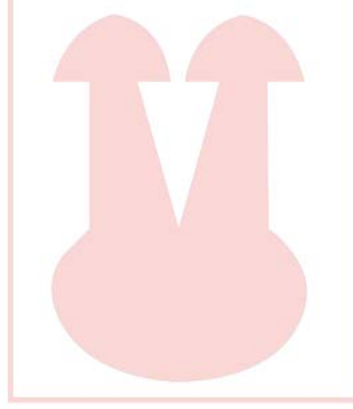
(3) özellikle enjektabl testosteron preparatlarıyla tedavi edilen yaşlı hastalarda eritrositozis testosteron tedavisi sırasında gelişebilir. Periyodik hematolojik değerlendirme endikedir (örneğin, tedavi öncesi, sonra 3-4. ayda ve 12. ayda tedavinin ilk yılı için, daha sonra senelik). Henüz uygun kritik eşik değeri net olmadığı için doz ayarlaması ve/ veya periyodik flebotomi hematokriti %52-55'in altında tutmak için gerekli olabilir [12,82,83] (Düzey 3, Derece A).

14. Öneri 12: Özet

Yaş testosteron tedavisine başlamak için kontrendikasyon değildir. Komorbiditelerin bireysel değerlendirilmesi (belirtilerin olası nedenleri) ve testosteron tedavisinin faydalarına karşı potansiyel riskleri yaşlı hastalarda özellikle önemlidir (Düzey 2a, Derece A).

15. Sonuçlar

Geç başlayan testosteron eksikliğinin tanısında belirti veya bulgularının varlığı ve persistan olarak düşük serum testosteron düzeyleri temel alınır. Testosteron tedavisinin faydaları ve riskleri hastayla açıkça tartışılmalı ve prostatın ve diğer risk faktörlerinin değerlendirilmesi testosteron tedavisinin başlangıcından önce dikkate alınmalıdır. Testosteron tedavisine yanıt değerlendirilmelidir. Eğer belirti ve bulgularda düzelme yoksa, tedavi durdurulmalı ve hasta klinik görünümünün diğer olası sebepleri için araştırılmalıdır.



**TÜRK
ANDROLOJİ DERNEĞİ
(İSTANBUL – 1992)**

Kaynaklar

[1] A.B. Araujo, G.R. Esche and V. Kupelian et al., Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men, *J Clin Endocrinol Metab* 92 (2007), pp. 4241–4247. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (24)

[2] A. Gray, H.A. Feldman, J.B. McKinlay and C. Longcope, Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study, *J Clin Endocrinol Metab* 73 (1991), pp. 1016–1025. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (527)

[3] S.M. Harman, E.J. Metter, J.D. Tobin, J. Pearson and M.R. Blackman, Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men, Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 86 (2001), pp. 724–731. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (567)

[4] F.C. Wu, A. Tajar and S.R. Pye et al., Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors, *J Clin Endocrinol Metab* 93 (2008), pp. 2737–2745. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (9)

[5] C.T. Liverman and D.G. Blazer, Testosterone and aging: clinical research directions, National Academies Press, Washington, DC (2004).

[6] A.M. Isidori, E. Giannetta and D. Gianfrilli et al., Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis, *Clin Endocrinol (Oxf)* 63 (2005), pp. 381–394. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (62)

[7] A.M. Isidori, E. Giannetta and E.A. Greco et al., Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis, *Clin Endocrinol (Oxf)* 63 (2005), pp. 280–293. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (69)

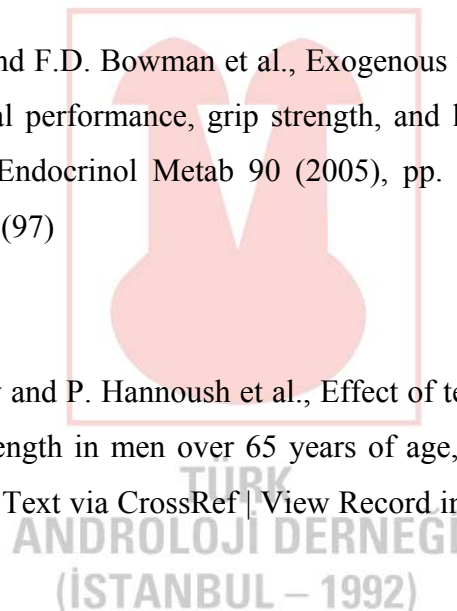
[8] J.K. Amory, N.B. Watts and K.A. Easley et al., Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone, *J Clin Endocrinol Metab* 89 (2004), pp. 503–510. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (113)

[9] S.T. Page, J.K. Amory and F.D. Bowman et al., Exogenous testosterone (T) alone or with finasteride increases physical performance, grip strength, and lean body mass in older men with low serum T, *J Clin Endocrinol Metab* 90 (2005), pp. 1502–1510. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (97)

[10] P.J. Snyder, H. Peachey and P. Hannoush et al., Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age, *J Clin Endocrinol Metab* 84 (1999), pp. 2647–2653. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (377)

[11] P.J. Snyder, H. Peachey and P. Hannoush et al., Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age, *J Clin Endocrinol Metab* 84 (1999), pp. 1966–1972. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (343)

[12] S. Bhasin, G.R. Cunningham and F.J. Hayes et al., Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline, *J Clin Endocrinol Metab* 91 (2006), pp. 1995–2010. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (195)



[13] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Treatment of androgen deficiency in the aging male, *Fertil Steril* 81 (2004), pp. 1437–1440.

[14] AACE Hypogonadism Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients—2002 update. <http://www.aace.com/pub/pdf/guidelines/hypogonadism.pdf>.

[15] A. Morales and B. Lunenfeld, Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. International Society for the Study of the Aging Male, *Aging Male* 5 (2002), pp. 74–86. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (139)

[16] E. Nieschlag, R. Swerdloff and H.M. Behre et al., Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations, *Eur Urol* 48 (2005), pp. 1–4. Article | PDF (79 K) | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (68)

TÜRK
ANDROLOJİ DERNEĞİ
(İSTANBUL – 1992)

[17] E. Nieschlag, R. Swerdloff and H.M. Behre et al., Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males, *Aging Male* 8 (2005), pp. 56–58. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (38)

[18] E. Nieschlag, R. Swerdloff and H.M. Behre et al., Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations, *Int J Androl* 28 (2005), pp. 125–127. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (65)

[19] E. Nieschlag, R. Swerdloff and H.M. Behre et al., Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations, *J Androl* 27 (2006), pp. 135–137. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (40)

[20] A. Morales, C.C. Schulman, J. Tostain and F.C.W. Wu, Testosterone deficiency syndrome (TDS) needs to be named appropriately – the importance of accurate terminology, *Eur Urol* 50 (2006), pp. 407–409. Article | PDF (69 K) | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (20)

[21] R.C. Schiavi, P. Schreiner-Engel, D. White and J. Mandeli, The relationship between pituitary-gonadal function and sexual behavior in healthy aging men, *Psychosom Med* 53 (1991), pp. 363–374. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (52)

[22] T.G. Travison, J.E. Morley, A.B. Araujo, A.B. O'Donnell and J.B. McKinlay, The relationship between libido and testosterone levels in aging men, *J Clin Endocrinol Metab* 91 (2006), pp. 2509–2513. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (21)

TURK
ANDROLOJİ DERNEĞİ
(İSTANBUL – 1992)

[23] S. Kelleher, A.J. Conway and D.J. Handelsman, Blood testosterone threshold for androgen deficiency symptoms, *J Clin Endocrinol Metab* 89 (2004), pp. 3813–3817. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (68)

[24] A. Morales, M. Spevack and L. Emerson et al., Adding to the controversy: pitfalls in the diagnosis of testosterone deficiency syndromes with questionnaires and biochemistry, *Aging Male* 10 (2007), pp. 57–65. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (12)

[25] M. Zitzmann, S. Faber and E. Nieschlag, Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men, *J Clin Endocrinol Metab* 91 (2006), pp. 4335–4343. [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(57\)](#)

[26] L.A. Heinemann, F. Saad, K. Heinemann and D.M. Thai, Can results of the Aging Males' Symptoms (AMS) scale predict those of screening scales for androgen deficiency?, *Aging Male* 7 (2004), pp. 211–218. [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(33\)](#)

[27] C. Moore, D. Huebler, T. Zimmermann, L.A. Heinemann, F. Saad and D.M. Thai, The Aging Males' Symptoms scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency, *Eur Urol* 46 (2004), pp. 80–87. [Article](#) | [PDF \(238 K\)](#) | [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(31\)](#)

[28] J.E. Morley, E. Charlton and P. Patrick et al., Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males, *Metabolism* 49 (2000), pp. 1239–1242. [Abstract](#) | [PDF \(39 K\)](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(240\)](#)

[29] A. Tancredi, J.Y. Reginster and F. Schleich et al., Interest of the androgen deficiency in aging males (ADAM) questionnaire for the identification of hypogonadism in elderly community-dwelling male volunteers, *Eur J Endocrinol* 151 (2004), pp. 355–360. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(24\)](#)

[30] M.E. Beutel, J. Wiltink and E.W. Hauck et al., Correlations between hormones, physical, and affective parameters in aging urologic outpatients, *Eur Urol* 47 (2005), pp. 749–755. [Article](#) | [PDF \(136 K\)](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(19\)](#)

[31] M.J. Diver, K.E. Imtiaz, A.M. Ahmad, J.P. Vora and W.D. Fraser, Diurnal rhythms of serum total, free and bioavailable testosterone and of SHBG in middle-aged men compared

with those in young men, *Clin Endocrinol (Oxf)* 58 (2003), pp. 710–717. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (63)

[32] J.T. Citron, B. Ettinger and H. Rubinoff et al., Prevalence of hypothalamic-pituitary imaging abnormalities in impotent men with secondary hypogonadism, *J Urol* 155 (1996), pp. 529–533. Abstract | Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (26)

[33] T.J. Bunch, D. Abraham, S. Wang and A.W. Meikle, Pituitary radiographic abnormalities and clinical correlates of hypogonadism in elderly males presenting with erectile dysfunction, *Aging Male* 5 (2002), pp. 38–46. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (11)

[34] E.L. Rhoden, C. Estrada, L. Levine and A. Morgentaler, The value of pituitary magnetic resonance imaging in men with hypogonadism, *J Urol* 170 (2003), pp. 795–798. Abstract | Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (11)

[35] J. Buvat and A. Lemaire, Endocrine screening in 1,022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy, *J Urol* 158 (1997), pp. 1764–1767. Abstract | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (119)

[36] A.B. Araujo, A. O'Donnell and D.J. Brambilla et al., Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study, *J Clin Endocrinol Metab* 89 (2004), pp. 5920–5926. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (89)

[37] A. Vermeulen, Hormonal cut-offs of partial androgen deficiency: a survey of androgen assays, *J Endocrinol Invest* 28 (2005), pp. 28–31. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (21)

[38] W. Rosner, R.J. Auchus, R. Azziz, P.M. Sluss and H. Raff, Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement, *J Clin Endocrinol Metab* 92 (2007), pp. 405–413. [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus](#) (94)

[39] K. Sikaris, R.I. McLachlan, R. Kazlauskas, D. de Kretser, C.A. Holden and D.J. Handelsman, Reproductive hormone reference intervals for healthy fertile young men: evaluation of automated platform assays, *J Clin Endocrinol Metab* 90 (2005), pp. 5928–5936. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus](#) (36)

[40] J. Taieb, B. Mathian and F. Millot et al., Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotope-dilution gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men, women, and children, *Clin Chem* 49 (2003), pp. 1381–1395. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus](#) (134)

[41] C. Wang, D.H. Catlin, L.M. Demers, B. Starcevic and R.S. Swerdloff, Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *J Clin Endocrinol Metab* 89 (2004), pp. 534–543. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus](#) (138)

[42] A. Vermeulen, L. Verdonck and J.M. Kaufman, A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum, *J Clin Endocrinol Metab* 84 (1999), pp. 3666–3672. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus](#) (823)

[43] R.S. Swerdloff and C. Wang, Free testosterone measurement by the analog displacement direct assay: old concerns and new evidence, *Clin Chem* 54 (2008), pp. 458–460. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus](#) (8)

[44] W. Rosner, Errors in the measurement of plasma free testosterone, *J Clin Endocrinol Metab* 82 (1997), pp. 2014–2015. [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus](#) (87)

[45] C. Wang, S. Plymate, E. Nieschlag and C.A. Paulsen, Salivary testosterone in men: further evidence of a direct correlation with free serum testosterone, *J Clin Endocrinol Metab* 53 (1981), pp. 1021–1024. [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus](#) (47)

[46] C.A. Allan, B.J. Strauss, H.G. Burger, E.A. Forbes and R.I. McLachlan, Testosterone therapy prevents gain in visceral adipose tissue and loss of skeletal muscle in nonobese aging men, *J Clin Endocrinol Metab* 93 (2008), pp. 139–146. [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus](#) (24)

[47] C. Meier, T.V. Nguyen and D.J. Handelsman et al., Endogenous sex hormones and incident fracture risk in older men: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study, *Arch Intern Med* 168 (2008), pp. 47–54. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus](#) (11)

TURK
ANDROLOJİ DERNEĞİ
(İSTANBUL – 1992)

[48] A.M. Kenny, K.M. Prestwood and L.G. Raisz, Short-term effects of intramuscular and transdermal testosterone on bone turnover, prostate symptoms, cholesterol, and hematocrit in men over age 70 with low testosterone levels, *Endocr Res* 26 (2000), pp. 153–168. [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus](#) (26)

[49] S.S. Freitas, E. Barrett-Connor and K.E. Ensrud et al., Rate and circumstances of clinical vertebral fractures in older men, *Osteoporos Int* 19 (2008), pp. 615–623. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus](#) (6)

[50] J.T. Schousboe, B.C. Taylor and H.A. Fink et al., Cost-effectiveness of bone densitometry followed by treatment of osteoporosis in older men, *JAMA* 298 (2007), pp. 629–637. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (29)

[51] A. Morales, J. Buvat and L.J. Gooren et al., Endocrine aspects of sexual dysfunction in men, *J Sex Med* 1 (2004), pp. 69–81. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (63)

[52] A.M. Black, A.G. Day and A. Morales, The reliability of clinical and biochemical assessment in symptomatic late-onset hypogonadism: Can a case be made for a 3-month therapeutic trial?, *BJU Int* 94 (2004), pp. 1066–1070. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (18)

[53] R. Shabsigh, J.M. Kaufman, C. Steidle and H. Padma-Nathan, Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone, *J Urol* 172 (2004), pp. 658–663. Abstract | Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (134)

[54] A. Greenstein, N.J. Mabeesh, M. Sofer, I. Kaver, H. Matzkin and J. Chen, Does sildenafil combined with testosterone gel improve erectile dysfunction in hypogonadal men in whom testosterone supplement therapy alone failed?, *J Urol* 173 (2005), pp. 530–532. Abstract | Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (39)

[55] N.E. Allen, P.N. Appleby, G.K. Davey and T.J. Key, Lifestyle and nutritional determinants of bioavailable androgens and related hormones in British men, *Cancer Causes Control* 13 (2002), pp. 353–363. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (33)

[56] R.R. Kalyani and A.S. Dobs, Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men, *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 14 (2007), pp. 226–234. [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus](#) (14)

[57] E. Selvin, M. Feinleib and L. Zhang et al., Androgens and diabetes in men: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), *Diabetes Care* 30 (2007), pp. 234–238. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus](#) (34)

[58] A. Rodriguez, D.C. Muller and E.J. Metter et al., Aging, androgens, and the metabolic syndrome in a longitudinal study of aging, *J Clin Endocrinol Metab* 92 (2007), pp. 3568–3572. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus](#) (17)

[59] C.A. Derby, S. Zilber, D. Brambilla, K.H. Morales and J.B. McKinlay, Body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and change in sex steroid hormones: the Massachusetts Male Ageing Study, *Clin Endocrinol (Oxf)* 65 (2006), pp. 125–131. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus](#) (33)

[60] D. Kapoor, H. Aldred, S. Clark, K.S. Channer and T.H. Jones, Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity, *Diabetes Care* 30 (2007), pp. 911–917. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus](#) (33)

[61] V. Kupelian, S.T. Page, A.B. Araujo, T.G. Travison, W.J. Bremner and J.B. McKinlay, Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men, *J Clin Endocrinol Metab* 91 (2006), pp. 843–850. [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus](#) (104)

[62] D.E. Laaksonen, L. Niskanen and K. Punnonen et al., Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men, *Diabetes Care* 27 (2004), pp. 1036–1041. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (152)

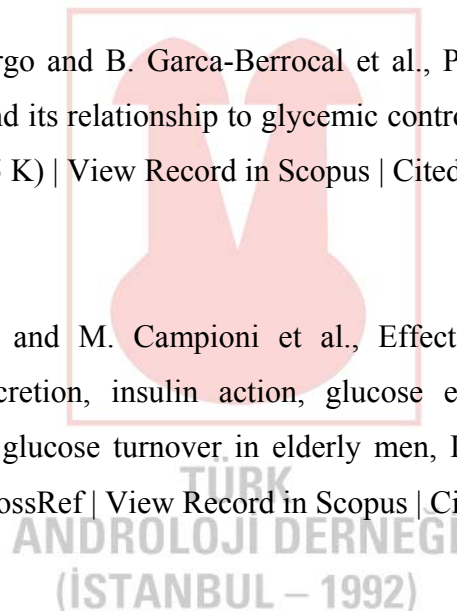
[63] D. Kapoor, E. Goodwin, K.S. Channer and T.H. Jones, Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes, *Eur J Endocrinol* 154 (2006), pp. 899–906. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (78)

[64] J.J. Corrales, R.M. Burgo and B. Garca-Berrocal et al., Partial androgen deficiency in aging type 2 diabetic men and its relationship to glycemic control, *Metabolism* 53 (2004), pp. 666–672. Article | PDF (175 K) | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (28)

[65] R. Basu, M.C. Dalla and M. Campioni et al., Effect of 2 years of testosterone replacement on insulin secretion, insulin action, glucose effectiveness, hepatic insulin clearance, and postprandial glucose turnover in elderly men, *Diabetes Care* 30 (2007), pp. 1972–1978. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (8)

[66] A.W. Roddam, N.E. Allen, P. Appleby and T.J. Key, Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies, *J Natl Cancer Inst* 100 (2008), pp. 170–183. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (32)

[67] W.R. Carpenter, W.R. Robinson and P.A. Godley, Getting over testosterone: postulating a fresh start for etiologic studies of prostate cancer, *J Natl Cancer Inst* 100 (2008), pp. 158–159. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (14)



[68] J.E. Fowler Jr. and W.F. Whitmore Jr., Considerations for the use of testosterone with systemic chemotherapy in prostatic cancer, *Cancer* 49 (1982), pp. 1373–1377. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (20)

[69] J.D. McConnell, Prostatic growth: new insights into hormonal regulation, *Br J Urol* 76 (Suppl 1) (1995), pp. 5–10. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (31)

[70] D.J. Parekh, D.P. Ankerst and B.A. Higgins et al., External validation of the Prostate Cancer Prevention Trial risk calculator in a screened population, *Urology* 68 (2006), pp. 1152–1155. Article | PDF (126 K) | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (22)

[71] I.M. Thompson, D.P. Ankerst and C. Chi et al., Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial, *J Natl Cancer Inst* 98 (2006), pp. 529–534. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (123)

[72] I.M. Thompson, P.R. Carroll and M.A. Carducci, Recommendations for defining and treating high risk localized prostate cancer, *J Urol* 176 (2006), pp. S6–10.

TÜRK
ANDROLOJİ DERNEĞİ
(İSTANBUL – 1992)

[73] L.S. Marks, N.A. Mazer and E. Mostaghel et al., Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial, *JAMA* 296 (2006), pp. 2351–2361. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (48)

[74] A.W. Meikle, S. Arver and A.S. Dobs et al., Prostate size in hypogonadal men treated with a nonscrotal permeation- enhanced testosterone transdermal system, *Urology* 49 (1997), pp. 191–196. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (61)

[75] S. Bhasin, A.B. Singh, R.P. Mac, B. Carter, M.I. Lee and G.R. Cunningham, Managing the risks of prostate disease during testosterone replacement therapy in older men: recommendations for a standardized monitoring plan, *J Androl* 24 (2003), pp. 299–311. [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus](#) (89)

[76] E.L. Rhoden and A. Morgentaler, Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring, *N Engl J Med* 350 (2004), pp. 482–492. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus](#) (247)

[77] P.K. Agarwal and M.G. Oefelein, Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer, *J Urol* 173 (2005), pp. 533–536. [Abstract](#) | [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus](#) (43)

[78] J.M. Kaufman and R.J. Graydon, Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men, *J Urol* 172 (2004), pp. 920–922. [Abstract](#) | [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus](#) (40)

[79] M. Khera and L.I. Lipshultz, The role of testosterone replacement therapy following radical prostatectomy, *Urol Clin North Am* 34 (2007), pp. 549–553. [Abstract](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus](#) (8)

[80] M.F. Sarosdy, Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy, *Cancer* 109 (2007), pp. 536–541. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus](#) (21)

[81] E. Nieschlag and H.M. Behre, *Testosterone: action, deficiency, substitution* (3rd ed.), Cambridge University Press, Cambridge, UK (2004).

[82] E. Nieschlag, Testosterone treatment comes of age: new options for hypogonadal men, *Clin Endocrinol (Oxf)* 65 (2006), pp. 275–281. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (36)

[83] O.M. Calof, A.B. Singh and M.L. Lee et al., Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60 (2005), pp. 1451–1457. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (51)

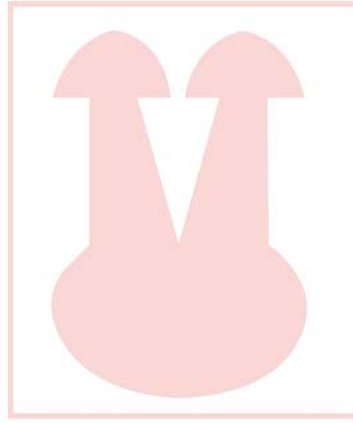
[84] J.K. Parsons, H.B. Carter, E.A. Platz, E.J. Wright, P. Landis and E.J. Metter, Serum testosterone and the risk of prostate cancer: potential implications for testosterone therapy, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14 (2005), pp. 2257–2260. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (46)

[85] M. Zitzmann and E. Nieschlag, Androgen receptor gene CAG repeat length and body mass index modulate the safety of long-term intramuscular testosterone undecanoate therapy in hypogonadal men, *J Clin Endocrinol Metab* 92 (2007), pp. 3844–3853. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (10)

[86] C.J. Malkin, P.J. Pugh, J.N. West, E.J. van Beek, T.H. Jones and K.S. Channer, Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial, *Eur Heart J* 27 (2006), pp. 57–64. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (48)

[87] H.M. Hanafy, Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: Is there a real connection?, *J Sex Med* 4 (2007), pp. 1241–1246. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (8)

[88] P.J. Drinka, A.L. Jochen, M. Cuisinier, R. Bloom, I. Rudman and D. Rudman, Polycythemia as a complication of testosterone replacement therapy in nursing home men with low testosterone levels, J Am Geriatr Soc 43 (1995), pp. 899–901. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (49)



**TÜRK
ANDROLOJİ DERNEĞİ
(İSTANBUL – 1992)**