



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

İDİYOPATİK HİPOGONADOTROPİK
HİPOGONADİZMDE
GONADOTROPİN TEDAVİSİNİN İNSÜLİN DİRENCİ,
METABOLİK SENDROM PARAMETRELERİ, UYKU
YAPISI VE UYKUDA SOLUNUM PARAMETRELERİ
ÜZERİNE ETKİSİNİN BELİRLENMESİ VE BU
PARAMETRELERİN BİRBİRİYLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. CUMA KORKMAZ

KAYSERİ – 2010



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

İDİYOPATİK HIPOGONADOTROPİK

HIPOGONADİZMDE

GONADOTROPİN TEDAVİSİNİN İNSÜLİN DİRENCİ,

METABOLİK SENDROM PARAMETRELERİ, UYKU

YAPISI VE UYKUDA SOLUNUM PARAMETRELERİ

ÜZERİNE ETKİSİNİN BELİRLENMESİ VE BU

PARAMETRELERİN BİRBİRİYLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. CUMA KORKMAZ

DANIŞMAN

PROF. DR. FAHRİ BAYRAM

KAYSERİ – 2010

TEŐEKKÖR

Bu çalışmanın hazırlanmasında katkıları olan hocam Prof. Dr. Fahri Bayram'a, poliklinik ve serviste yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarıma, testlerin yapılmasında yardımcı olan test hemőireimiz Nilgün Yıldırım'a, ayrıca yardımlarından dolayı Nöroloji Ana Bilim Dalından Yrd. Doç. Dr. Sevda İsmailoğulları ve Uyku laboratuvarı çalıőanlarına ve çalışmanın istatistiğinde yardımcı olan Mehmet Köprü'ye teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	v
ÖZET.....	vi
SUMMARY	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
HASTALAR VE YÖNTEM.....	26
BULGULAR	32
TARTIŞMA	47
SONUÇLAR	59
KAYNAKLAR	62
KABUL VE ONAY	73

KISALTMALAR

- AHI:** Apne-Hipopne İndeksi
- AI:** Apne İndeksi
- BP:** Baş Pubis
- CRP:** C-Reaktif Protein
- KVH:** Kardiyovasküler Hastalık
- DM:** Diyabetes Mellitus
- DHT:** Dihidrotestosteron
- EEG:** Elektroensefalografi
- EKG:** Elektrokardiyografi
- EMG:** Elektromyografi
- EOG:** Elektrookülografi
- E₂:** Estradiol
- FSH:** Follikül Stimülan Hormon
- GnRH:** Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
- hCG:** İnsan Koryonik Gonadotropin
- HHT:** Hipofiz-Hipotalamus-Testis
- HH:** Hipogonadotropik Hipogonadizm
- HI:** Hipopne İndeksi
- hMG:** İnsan Menapozal Gonadotropin
- HOMA-IR:** Homeostasis Model Assesment İnsülin Direnci
- IGF-1:** İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
- İHH:** İdiyopatik Hipogonadotropik Hipogonadizm
- İR:** İnsülin Direnci
- MİF:** Mülleryan İnhibitör Faktör

MR: Magnetik Rezonans
MS: Metabolik Sendrom
LH: Lüteinize Edici Hormon
LHRH: Lüteinize Edici Hormon Salgılatıcı Hormon
OSA: Obstrüktif Uyku Apnesi
OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi
PLMI: Periyodik Bacak Hareketi İndeksi
PRL: Prolaktin
PSG: Polisomnografi
r-hFSH: Rekombinant İnsan Folikül Stimülan Hormon
PT: Pubis Topuk
SHBG: Seks Hormon Bağlayıcı Globülin
sT: Serbest Testosteron
sT₃: Serbest T₃
sT₄: Serbest T₄
TSH: Tiroid Stimülan Hormon
tT: Total Testosteron
u-hFSH: Safılaştırılmış İnsan İdrar Follikül Stimülan Hormon
WOSA: Uykudan Sonraki Uyanıklık
VKİ: Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Sayfa no

Tablo 1: Metabolik sendrom tanı kriterleri (NCEP ATP III, IDF, DSÖ ve EGIR) kılavuzları karşılaştırması	20
Tablo 2: Hastaların tedavi öncesi yaş, boy, kilo, vücut yağ oranı ve vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri	37
Tablo 3: Hastaların tedavi öncesi penis uzunluğu, testis volümü, kemik yaşı, bel çevresi ve bel-kalça oranı değerleri.....	37
Tablo 4: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), testis volümü, penis uzunluğu, kemik yaşı değerlerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 5: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası bazal total ve serbest testosteron değerleri ve LH stimülasyon testine cevap değerlerinin karşılaştırılması	39
Tablo 6: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası prolaktin, IGF-1, östradiol değerlerinin karşılaştırılması	40
Tablo 7: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası bel çevresi, bel-kalça oranı, CRP, homosistein, vücut yağ oranı değerlerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo 8: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası trigliserid, total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol değerlerinin karşılaştırılması	42
Tablo 9: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası bazal glikoz, 2. saat glikoz ve bazal insülin değerlerinin karşılaştırılması	43
Tablo 10: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası HOMA-IR, AUC glikoz, AUC insülin değerlerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo 11: Bazı değişkenler arasındaki tedavi öncesi korelasyon değerleri	44
Tablo 12: Bazı değişkenler arasındaki tedavi sonrası korelasyon değerleri	45
Tablo 13: Tedaviden önce ve sonra polisomnografi parametreleri.....	46

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı; idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizmde (İHH), hCG+r- hFSH kombinasyon tedavisinden önce ve sonra, semptom ve fizik muayene bulgularının değerlendirilmesi, bu tedavi protokolünün insülin direnci, metabolik sendrom parametreleri üzerine etkisinin incelenmesi ve gonadotropin tedavisinin bu hastalarda uyku yapısı ve uykuda solunum parametreleri üzerine etkilerinin araştırılmasıdır. Bu parametreleri değerlendirmek için, bazal (açlık) insülin düzeyi, lipid profili, kemik yaşı, testis volümü, vücut yağ oranı, vücut kitle indeksi, bel çevresi, bel-kalça oranı, homosistein, C-reaktif protein (CRP), Homeostasis Model Assesment-İnsülin Direnci (HOMA-IR), uyku yapısı ve uykuda solunum parametrelerinin bu tedaviye nasıl cevap vereceğini belirlemeyi amaçladık. Ayrıca; hipogonadizmin takibindeki eksiklikleri giderebilmek için, metabolik sendrom parametreleri, insülin direnci, uyku yapısının ve uykuda solunum hareketlerinin takip kriteri olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırılması, bunların klasik takip yöntemlerine üstünlüğünün olup olmadığının belirlenmesi amaçlandı.

Materyal-Metod: Çalışmaya İHH tanısı konan, ortalama yaşları 27,5 yıl olan 16 erkek hasta alındı. Başka bir hormonal veya sistemik hastalığı olanlar, daha önce 6 ay öncesine kadar hipogonadizm tedavisi alanlar ve tedaviye uyum sağlamayanlar çalışma dışı bırakıldı. Tanı, hastalıkla uyumlu anamnezin alınması, fizik muayene bulgularının tespiti ve bunları destekleyen laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile kondu. Tanıyı doğrulamak amacıyla hCG (LH) testi yapıldı. Tedaviye haftada 3 gün 1500-2000 ünite İM hCG enjeksiyonu ile başlandı. Testis volümleri 8-10 ml'ye ulaştığında (ortalama 6 ay sonra) tedaviye r- hFSH'ı eklendi ve 6 ay boyunca hCG+r- hFSH tedavisine devam edildi.

Hastalar; tedaviden önce ve sonra, fizik muayene bulguları, hormon düzeyleri, testis volümü, vücut yağ oranı, vücut kitle indeksi, bel çevresi, bel-kalça oranı, kemik yaşı, lipid profili, homosistein, CRP, bazal insülin ve HOMA-IR düzeyleri, polisomnografik uyku kayıtları ile değerlendirildi. Bu parametrelerin tedavi ile

değişim gösterip göstermediği incelendi.

Bulgular: Hastaların tedaviden önce; LH, FSH, testosteron düzeyleri belirgin şekilde düşüktü. Kemik yaşları kronolojik yaşlarından geriydi. Tedaviden sonra seks steroidleri, IGF-1, prolaktin düzeyleri, testis volümü ve kemik yaşları belirgin arttı. HOMA-IR ve bazal insülin düzeylerinde tedavi öncesine göre anlamlı, CRP, homosistein, LDL ve total kolesterol, trigliserid düzeylerinde anlamlı olmayan azalma, HDL kolesterol düzeyinde anlamlı olmayan artma görüldü. Tedaviden sonra vücut yağ oranlarında anlamlı azalma, vücut kitle indeksinde anlamlı olmayan artma görüldü. Bel çevresinde anlamlı olmayan azalma, bel-kalça oranında ise anlamlı azalma görüldü. Toplam uyku zamanı ve uyku etkinliği tedaviden sonra öncesine göre anlamlı şekilde uzun bulundu. Uyku evrelerinin süre ve yüzdeleri tedavi öncesi ve sonrasında farklı değildi. Solunum parametrelerinden Apne indeksi (AI), Hipopne indeksi (HI) ve Apne-hipopne indeksi (AHI) tedavi öncesi ve sonrasında değişmezken, REM uyku evresi esnasındaki minimum O₂ saturasyonu tedavi sonrasında düşük bulundu.

Sonuç: İHH'de; hCG+r-hFSH kombinasyon tedavisi etkin bir tedavi yöntemidir. Hastalığın semptom ve bulgularını, komplikasyonlarını belirgin şekilde düzeltmektedir. Hastaların takibi ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde; sekonder seks karakterlerinin izlenmesi ve seks steroid düzeylerinin ölçümü, kemik yaşı, testis volümü, HOMA-IR ve bazal insülin düzeyi, vücut yağ oranı ve vücut kompozisyonundaki değişikliklerin izlenmesi faydalı yöntemlerdir. Gonadotropin tedavisinin İHH'li erkeklerin uyku yapısında ve uykuda solunum parametrelerinde önemli bir etkisi yoktur fakat eğer hastanın önceden mevcut obstrüktif uyku apnesi (OSA)'si varsa dikkatli olunmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hipogonadizm, insülin direnci, metabolik sendrom, polisomnografi, OSA.

SUMMARY

Target: The aim of this study was to evaluate the symptom and physical examination findings in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (IHH) before and after the hCG+r- hFSH combination treatment, examine the effects of this treatment on the insulin resistance and metabolic syndrome parameters and investigate the effects of gonadotropin treatment on the sleeping structure and the respiration parameters while these patients were a sleep. In order to evaluate these parameters, we aimed to determine the basal (fasting) insulin levels, lipid profile, bone age, testis volume, body fat ratio, body mass indexes, waist circumferences, waist to hip ratios, homocysteine levels, C-reactive protein (CRP), Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR), sleeping structure; and how the respiration parameters would respond to this treatment. Moreover, in order to remove the defects in the follow up of the hypogonadism, we aimed to investigate whether the metabolic syndrome parameters, insulin resistance, the sleeping structure and the respiration movements in sleeping could be used as follow up criteria or not; and to determine whether these criteria have any advantages over the classical follow up methods.

Material-Method: Sixteen male patients, the mean age 27,5 years who were diagnosed to have IHH were included in this study. The patients who had any other hormonal and systematic diseases, who had had any medication for hypogonadism six months before the treatment; or who did not accord with the treatment were ruled out of the study. The patients were diagnosed after the anamnesis, physical examination and laboratory tests and radiological imaging compatible with clinical suspicion. In order to confirm the diagnosis the hCG (LH) test was performed. The treatment started by 1500-2000 units IM hCG injection three times a week. After the testis volumes reached 8-10 ml (approximately 6 months after the therapy); r- hFSH added to the treatment and hCG+r-hFSH therapy was continued for 6 months.

The patients were evaluated before and after the therapy for their physical findings, hormonal levels, testis volumes, body fat ratios, body mass indexes, waist circumferences, waist to hip ratios, bone ages, lipid profiles, homocysteine and CRP

levels, basal insulin and HOMA-IR levels, polysomnographic sleeping records. All of these parameters were examined to see whether they had a change with the treatment or not.

Findings: The patients' LH, FSH, testosterone levels were markedly lower than the normal before the treatment. Their bone ages were retarded according to their chronological ages. After the treatment, the patients' sex steroid levels, IGF-1 and prolactin levels, testis volumes, and the bone ages were increased markedly. It was found that there was a meaningful decrease in the HOMA-IR and basal insulin levels compared to those before the treatment; and a non-meaningful decrease in the CRP, homocysteine, LDL and total cholesterol, triglyceride levels, but a non-meaningful increase in the HDL cholesterol levels.

It was determined that body fat ratios decreased meaningfully and that body mass indexes increased non-meaningfully after the treatment. Non-meaningful decreases were observed in the waist circumferences and a meaningful decrease in the waist to hip ratios. After the treatment, the total sleeping time and the sleeping efficiency were found meaningfully longer compared to the parameters, before the treatment. The duration and the percentage of the sleeping stages were not different before and after the treatment. Whereas the minimum O₂ saturation during the REM sleeping stage was found lower than that before the treatment.

Result: In IHH, the hCG+r-hFSH combination treatment is an effective treatment method. It improves the symptoms and findings and lowers the complications of the disease distinctively. In the patients' follow-up evaluation and the effectiveness of the treatment, changes in the secondary sex characters, measurement of sex steroids, determination of bone ages and testis volumes, HOMA-IR and basal insulin levels, body fat ratios and the observation of the alterations in body composition are beneficial methods. There is no major effect of gonadotropin treatment of the males with IHH on sleeping structure and respiration parameters during sleeping; however, if the patient already has obstructive sleeping apnea, more attention must be paid.

Key Words: Hypogonadism, insulin resistance, metabolic syndrome, polysomnography, OSA.

GİRİŞ VE AMAÇ

Erkek hipogonadizmi; testislerin testosteron üretimi (hormonogenez) ve sperm yapımındaki (spermatogenez) veya her ikisinde birden yetersizliği sonucu ortaya çıkan klinik tablodur. Erkeklerde, cinsel gelişimin normal bir şekilde tamamlanıp, seksüel fonksiyonların devam ettirilebilmesi için, ftal hayatta cinsel farklılaşmanın tam olarak gerçekleşmesi ve hipotalamus-hipofiz-testis (HHT) aksının olgunlaşp düzenli bir şekilde çalışması gerekir. Bu aşamaların herhangi birinde bozukluk ortaya çıkarsa hipogonadizm meydana gelir. Erkek hipogonadizmi, altta yatan bozukluğun HHT aksı üzerindeki seviyeye göre, primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Primer hipogonadizmde esas patoloji testislerde ve testislerin esas ürünleri olan testosteron ve /veya spermatozoa üretiminde yetersizlik vardır. Bu tipte "negatif feed-back" mekanizması bozuk olduğu için FSH ve LH düzeyleri yükselmiştir. Sekonder hipogonadizmde, bozukluk hipotalamus ve/veya anterior hipofizdedir. Hipofizden LH ve FSH salgısında yetersizlik vardır (1,2).

Hipogonadizmin klinik bulguları ve komplikasyonları, hastalığın başlama zamanına göre büyük farklılıklar gösterir. Genel olarak; ambigius genitale gibi yapısal bozukluklar, ekstra genital organların yetersiz gelişmesi, sekonder seks karakterlerinin gelişmemesi, cinsel fonksiyon bozukluğu ve infertilite, kas-iskelet sistemi gelişim bozukluğu, anormal vücut yağ oranı, osteoporoz, psikiyatrik bozukluklar gibi birçok komplikasyonu vardır. Erkek hipogonadizminin tanısının konulması anamnez ve fizik muayene ile başlar. Hormonal tetkikler, gerekirse semen analizi, testis biyopsisi, genetik çalışmalar gibi laboratuvar tetkikleri ile tanı kesinleştirilir (1,2). Hipogonadizmin tedavisinin planlanmasında, hipogonadizmin tipi, derecesi ve fertilitte isteğinin olup olmaması önemlidir. Primer hipogonadizmde fertilitte mümkün olmadığından, sekonder seks karakterlerinin kazandırılması ve komplikasyonların önlenmesi için testosteron replasmanı esas ve tek tedavi yöntemidir. Sekonder hipogonadizmde, fertilitte mümkün olduğundan, amaç sadece sekonder seks karakterlerini geliştirmek değil, hormonogenez ve spermatogenez ile ocuk isteği varsa fertilitteyi de sağlamaktır. Bu amaçla, gonadotropin salgısındaki bozukluğun seviyesi dikkate alınarak, gonadotropin tedavisi uygulanır (1-3). Bu güne kadar; hastalığın takibi ve tedaviye cevabının değerlendirilmesi, sadece fizik muayene ile sekonder seks karakterlerinin takibi ve testosteron düzeyi ölçümü ve

spermiyogram gibi klasik yöntemler ile yapılmıştır (4). Hipogonadizmin takip ve tedavisinin daha iyi planlanması, komplikasyonlarının daha etkin şekilde önlenmesi için yeni takip kriterlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Santral obesite, insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon ve diğer birçok bozuklukla karakterize olan metabolik sendromun sebeplerinden biri olarak hipogonadizm öne sürülmektedir. Testosteron tedavisinin, sadece hipogonadizmin tedavisini değil aynı zamanda insülin direncine, lipid profili ve kan basıncına olumlu etkileriyle de metabolik sendrom, DM (Diabetes Mellitus) ve kardiyovasküler hastalık gelişimini yavaşlatacak veya durduracak önemli bir potansiyele sahip olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (5-11). İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm (İHH) tanısı konan hastalarda gonadotropin tedavisinin metabolik sendrom ve insülin direnci üzerine etkisi ise net bilinmemektedir. Çalışmamızın amaçlarından biride; hipogonadotropik hipogonadizm tanısı konan hastalarda gonadotropin tedavisinin insülin direnci, metabolik sendrom parametreleri üzerine olan etkisinin incelenmesidir.

Uyku ve endokrin aktivite arasında karşılıklı etkileşim vardır. Uyku ile hipotalamus ve hipofizden salgılanan seks hormonları arasındaki ilişki net değildir. Bu konudaki çalışmalar testosteron üzerinde yoğunlaşmış ve hem düşük testosteron düzeyleri, hem de testosteron replasman tedavisi, obstrüktif uyku apnesi (OSA) ile ilişkili bulunmuştur. Yani OSA hastalarında testosteron seviyeleri düşük bulunurken (12,13) testosteron tedavisinin de bazı hastalarda uyku apnesini tetiklediği rapor edilmiştir (14-16). Fakat bu çalışmalar daha çok yaşa bağlı hipogonadizm gelişen yaşlı erkeklerde yapılmıştır. Ayrıca gonadotropinler ve gonadotropin tedavisi ile uyku yapısı arasındaki ilişki hakkındaki bilgiler de sınırlıdır. Testosteronun REM uyku evresinde salındığı bilinmektedir (17). İHH tanısı konan hastalarda gonadotropin tedavisinin hem uyku yapısı hem de uykuda solunum parametreleri üzerine etkisini araştıran çalışmalar literatürde mevcut değildir.

Amaçlarımızdan diğeri ise; hipogonadizmin takibindeki eksiklikleri giderebilmek amacıyla, metabolik sendrom parametreleri ve insülin direncinin takip kriteri olarak kullanılıp kullanılmayacağının araştırılması bunların klasik takip yöntemlerine üstünlüğünün olup olmadığının belirlenmesi ve gonadotropin tedavisinin bu hastalarda uyku yapısı ve uykuda solunum parametreleri üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.

GENEL BİLGİLER

ERKEK HİPOGONADİZMİ

Tanımı: Erkek hipogonadizmi; testislerin testosteron üretimi (hormonogenez) ve sperm yapımındaki (spermatogenez) veya her ikisinde birden yetersizliği sonucu ortaya çıkan klinik bir tablodur.

Etyopatogenezi: Erkeklerde, cinsel gelişimin normal bir şekilde tamamlanıp, seksüel fonksiyonların devam ettirilebilmesi için, fetal hayatta cinsel farklılaşmanın tam olarak gerçekleşmesi ve HHT aksının olgunlaşıp düzenli bir şekilde çalışması gerekir. Bu aşamaların herhangi birinde bozukluk ortaya çıkarsa hipogonadizm meydana gelir.

Cinsel Farklılaşma ve Gelişme: Erken fetal hayatta, erkeklerde cinsel farklılaşmanın gerçekleşebilmesi için, öncelikle fetal kromozom yapısının XY olması gereklidir. Eğer kromozom yapısı XY ise fetal testisler oluşur. Oluşan testislerden, Mülleryan İnhibitör Faktör (MİF) ve testosteron salgılanır. MİF, fütüste iç genital organların kadın lehinde gelişmesine neden olan Müller kanallarının farklılaşmasını inhibe eder. Fütüste uterus, tuba, over gibi kadın iç genital organları gelişmez. Müller kanallarının inhibe olması ile birlikte, wolf kanalları denen ve erkek iç genital organların gelişimini sağlayan yapı farklılaşmaya başlar. Sonuç olarak wolf kanallarından epididimis, vezika seminalis ve sperm kanalları gelişir.

Bu dönemde erkek dış genital organlarının oluşabilmesi içinde ürogenital sinüs ve genital tüberkülün erkek yönünde farklılaşması gerekir. Bu farklılaşmanın oluşabilmesi için az da olsa testosterona ihtiyaç vardır. Bu dönemde maternal

hCG'nin, ftal testisleri uyararak, bu testosteronu oluşturduğu düşünülmektedir.

rogenital sinüsün farklılaşmasıyla prostat ve prostatik üretra, genital tüberkülün farklılaşmasıyla penis, penil üretra ve skrotum oluşur. Geç ftal-erken neonatal dönemde ise testislerin inguinal kanaldan skrotuma inmesi ve ekstragenital organların daha da büyümesi için HHT aksının aktive olarak testosteron düzeyinin daha da artmasına ihtiyaç duyulur. Testisler skrotuma indikten ve ekstragenital organlar normal neonatal byklğine ulaştıktan sonra HHT aksı tekrar baskılanır. Gonadotropinler ve seks steroidleri çocukluk ağı boyunca (püberte başlayana kadar) oldukça düşük düzeylerde kalır. Çocukluk ağında HHT aksı çalışır düzeydedir. Ancak gonadotropin ve gonadal steroid düzeyleri oldukça düşüktür. Sağlıklı bir çocukta hipotalamus gonadal steroidlere çok hassas olduğundan düşük düzeyde bulunan gonadal steroidler hipotalamus üzerine negatif feedback etki gösterebilir. Ayrıca gonadotropin salgısı pulsatil değil tonik karakterdedir. LH, FSH ve LH/FSH oranı düşüktür. Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) testine cevap düşüktür. Bazı araştırmacılar çocuklarda da gonadotropinlerin pulsatil salgılandığını ancak puls sıklığının pbertal döneme göre daha seyrek (3-4 saatte bir) olduğunu bildirmiştir (1,2).

Hipotalamus-Hipofiz-Testis (HHT) Aksı: Testislerin kontrolü, hipotalamusun tbloinfundibler bölgesindeki peptiderjik nöronlardan ritmik olarak GnRH salgılanmasıyla başlar. GnRH'a Luteinizan hormon salgılatıcı hormon (LHRH) da denmektedir. LHRH portal sistem ile n hipofize gelir. Hipofize ulaşan LHRH, n hipofizdeki gonadotrop hücrelerden ritmik olarak gonadotropinlerin (LH= Luteinizan hormon ve FSH= Follikül stimülan hormon) salgılanmasına neden olur. Normal fizyoloji için, gonadotropinlerin salgılanma ritminin, her 6 saatte bir 3.8 kez olması gereklidir. Ritmik gonadotropin salgısının bozulması halinde normal fizyoloji bozulur. Eğer gonadotropinlerin salgılanma ritmi normalden daha sık olursa, serum FSH düzeyi aşırı artarken, LH düzeyi azalır. Bu ritmin normalden daha seyrek olması halinde ise serum FSH düzeyi azalırken, LH düzeyi aşırı artar (1,2).

Hipofizden salgılanan LH, testisteki Leydig hücrelerini uyararak bu hücrelerden testosteron salgılanmasını sağlar. FSH ise Sertoli hücrelerini uyararak bu hücrelerden birçok faktör salgılanmasını ve spermatogenezin başlamasını sağlar. Sertoli hücrelerinde spermatogenezin başlayabilmesi için Leydig hücrelerinden salgılanan

testosterona da ihtiyaç vardır (3).

İnsan hayatındaki ilk gonadotropin salgısı ftste HHT aksı oluştuktan sonra başlar. Gonadotropinlerin serum düzeyi gebeliğin ortalarına kadar artar, sonra doğuma doğru tekrar azalır. Doğumdan hemen sonra gonadotropin düzeyi tekrar artmaya başlar ve yetişkin düzeyine ulaşır. İki yaşından sonra ise tekrar azalır ve püberteye kadar düşük düzeylerde kalır. Pbertede LHRH'ın tekrar ritmik olarak salgılanmaya başlamasıyla gonadotropin düzeyi tekrar artar ve erişkin düzeyine ulaşır (1,2).

HHT aksını kontrol eden negatif ve pozitif feedback sistemi adı verilen kontrol mekanizmaları vardır. negatif feedback sisteminin başta gelen yeleri Sertoli hücrelerinden salgılanan İnhibin ve Leydig hücrelerinden salgılanan testosterondur. İnhibin, n hipofizden FSH salgısını, testosteron ise hipotalamustan LHRH salgısını inhibe eder. İnhibinin LH salgısı üzerine ise herhangi bir etkisi yoktur. Pozitif feedback sisteminde ise Aktivin görev alır (1,2,18).

Püberte dönemi; çocukluk çağından erişkinlik çağına geçiş sürecidir. Sekonder seks karakterlerinin gelişmesi ve cinsel fonksiyonların sağlıklı olarak devam ettirilebilmesi için pbertenin sağlıklı bir şekilde tamamlanması gereklidir. Bu sürecin başlaması için çocukluk sürecinde baskılanmış olan HHT aksının tekrar aktive olması ile gonadal ve adrenal steroidlerin artarak erişkin düzeyine ulaşması gereklidir. Pbertenin erken döneminde, özellikle uyku esnasında GnRH ve gonadotropinler (LH ve FSH) ritmik olarak salgılanmaya başlar. Ritmik FSH ve LH salgısına cevap olarak gonadlardan seks steroidleri sentezlenmeye başlar. Püberte döneminde, çocukluk çağının tersine, hipofizin GnRH (LHRH)'a ve testislerin gonadotropinlere hassasiyeti artarken, hipotalamusun gonadal steroidlere olan hassasiyeti azalır. Bu nedenle negatif feedback ile hipotalamusun baskılanabilmesi için gonadal steroidlerin daha yüksek düzeylere ulaşması gerekir. Sonuç olarak pbertede GnRH, LH, FSH ve gonadal steroid düzeyleri belirgin şekilde artar ve bu dönemde görülen değişiklikler ortaya çıkar (1,2).

Pbertede sadece gonadal steroidler değil aynı zamanda adrenal korteks steroidleride görev alır. Her iki cinste de adrenal korteks steroidleri; pubik ve aksiller kıl gelişiminde, boy uzamasının hızlanmasında, kemik epifizlerin kapanmasında görev alır. Günümüzde pberteyi tetikleyen faktörlerin ne olduğu hala tam olarak bilinmemektedir (1,2).

Erkeklerde püberte ortalama 13.3±1.3 yaşında testislerin büyümesiyle başlar. Daha sonra pubik kıllanma, boyda ve peniste uzama ile devam eder. İlk ejakülasyon 13-16 yaşlarında olur. Yaklaşık 3 (2-5) yıl sürer. Kadınlarda ise püberteye ortalama 11.2±1.6 yaşında memelerin büyümeyle başlamasıyla (telarş) girerler. Olay daha sonra pubik kıllanma (pubarş), aksiler kıllanma (adrenarş) ve boyda uzama ile devam eder. İlk adet (menarş) ortalama 12.4 yaşında olmaktadır. Kızlarda püberte yaklaşık 4 (1.5-8) yıl sürer. Pübertenin sonunda her iki cinste de fertilité yeteneği kazanılır ayrıca birçok psikolojik ve davranış değişiklikleri ortaya çıkar (1,2).

HIPOGONADİZMİN SINIFLAMASI

Erkek hipogonadizmi, altta yatan bozukluğun HHT aksı üzerindeki seviyesine göre primer ve sekonder hipogonadizm olmak üzere ikiye ayrılır (1,2).

1-Primer Hipogonadizm: Esas patoloji testislerde dir. Testislerin esas ürünleri olan testosteron ve/veya spermatozoa üretiminde yetersizlik vardır. Bu nedenle “negatif feedback” mekanizması bozulmuştur ve gonadotropin düzeyleri yükselmiştir. Bu nedenle primer hipogonadizme “hipergonadotropik hipogonadizm” de denir. Primer hipogonadizmin en sık görülen nedenleri; kromozomal bozukluklar, testislerin doğuştan yokluğu, kriptorşidizm, geçirilmiş orşit atakları, testis travmaları, testisi içine alan radyoterapi, kemoterapi, otoimmün testiküler yetmezliklerdir. Primer hipogonadizmde tedavi ile fertilitenin sağlanması mümkün değildir. Tedavinin esas amacı sekonder seks karakterlerinin kazandırılmasıdır (1,2).

2-Sekonder Hipogonadizm: Bozukluk hipotalamus ve/veya anterior hipofizdedir. Hipofizden LH ve FSH salgısında yetersizlik vardır. Bu nedenle sekonder hipogonadizm “hipogonadotropik hipogonadizm” olarak da adlandırılabilir. Sekonder hipogonadizm nedenleri arasında ise; İHH, izole LH ve izole FSH eksikliği, hipotalamus ve hipofiz tümörleri ve granülo matöz hastalıklar, kafa travmaları, ağır sistemik hastalıklar, üremi, hemokromatozis sayılabilir. Hipogonadizmin bu tipinde testisler gelişme potansiyelini kaybetmediğinden uygun tedavi ile sekonder seks karakterlerinin geliştirilmesinin yanı sıra, fertilité de sağlanabilmektedir (1,2).

HİPOGONADİZMİN KLİNİK BULGU VE KOMPLİKASYONLARI

Hipogonadizmin klinik bulguları ve komplikasyonları, hastalığın başlama zamanına göre büyük farklılıklar gösterir (1). Hipogonadizm eğer intrauterin dönemde, cinsel farklılaşma zamanından önce ortaya çıkarsa, ‘‘ambigius genitale’’ denen cinsel farklılaşma bozukluğuna neden olur. Geç f3tal veya erken neonatal dönemde başlarsa; ekstragenital organların yetersiz gelişimine ve inmemiş testise neden olur. Püberteden önce başlayanlarda ise; testisler skrotuma inmiş ancak volümleri 5 ml’den küçüktür. Penis boyu 3-5 cm’den daha kısadır. Skrotum pigmentasyonunda ve ragat gelişiminde yetersizlik vardır. Prostatın boyutu küçüktür. Androjen eksikliğinden dolayı epifizlerin kapanması gecikmiştir. Bu nedenle iskeletleri önükoidal yapıdadır. Yani baş-pubis (BP) mesafesinin, pubis-topuk (PT) mesafesine oranı azalmıştır (birden küçük). Kulaç mesafesi ise boydan en az 6 cm daha uzundur. Kemik yaşları, kronolojik yaşlarından geridir. Sıklıkla osteoporoz vardır. Yüz görünüşleri kadınsıdır. Sakal gelişimleri yetersizdir. Temporal bölgede erkek tipi saç dökülmesi görülmez. Pubik ve aksiller bölge başta olmak üzere kıl gelişimi yetersizdir. Bu hastalarda, vücut yağ dağılımı da bozuktur. Kadınlarda olduğu gibi kalça, göğüs ve yüz bölgesinde yağ birikimi belirgindir. Kas kitlesinde ve gücünde azalma vardır. Ses yapısı incedir. Libido belirgin olarak azalmıştır. Ereksiyonda yetersizlik vardır. Çoğu kez ejakülasyon yoktur. Jinekomasti görülebilir (hipogonadotropik hipogonadizmde nadir görülür). Kallmann sendromunda anosmi tespit edilebilir. Nadirde olsa yarı damak yada dudak gibi yüz anomalileri, ekstremitte deformiteleri, sinir tipi sağırlık görülebilmektedir (1,2).

Püberteden sonra ortaya çıkan hipogonadizmde ise; penis boyu normaldir. Testis volümü hafif küçüktür (5-15ml). Skrotum pigmentasyonu, ragat gelişimi ve prostat volümü normale yakındır. İskelet oranları normaldir fakat sıklıkla osteopenik veya osteoporotiktir. Daha önce normal olan libidoda, ereksiyonda, sakal başta olmak üzere vücut kıllarında, kas kitlesi ve gücünde zamanla yetersizlik ortaya çıkar. Ses yapısı normaldir (1,2).

Hipogonadizmin ayırıcı tanısında, klinikte oldukça sık görülen konstitüsyonel püberte gecikmesi mutlaka düşünölmelidir. Konstitüsyonel püberte gecikmesi, çocuklarda ortalama püberte yaşının 2.5 standart sapma sınırlarındaki kronolojik

yaşlarda, seksüel olgunlaşmaya ait fizik bulgularının saptanamamasına denir. Yani bu hastalar kronolojik olarak püberte yaşına geldiği halde hala HHT aksı aktive olmamıştır. Tipik olarak adrenarş ve gonadarş gecikmiştir. Organik bir bozukluk yoktur. Kronolojik yaşları ile kemik yaşları arasındaki fark çok belirgin değildir. Boyları ve uzama hızları kemik yaşları ile uygunluk göstermektedir. Yaşıtlarına göre boyları daha kısadır. Özgeçmişlerinde gecikmiş püberte hikayesi olabilir. Bu hastalara yaklaşım önemlidir, çünkü bunların bir kısmı ileri yaşlarda kendiliğinden püberteye girecektir. Geri kalanlarda tedavi edilmezlerse seksüel infantilizm kalıcı hale gelecektir (1,2).

ERKEK HIPOGONADİZMİN TANISI

Anamnez ve Fizik Muayene: Erkek hipogonadizmin tanısı anamnez ve fizik muayene ile başlar. İyi bir anamnez ve fizik muayene hipogonadizmin nedeninin belirlenmesinde ve tedavinin planlanmasında önemli ipuçları verir.

Anamnezde; öncelikle hipogonadizmin başlama yaşı öğrenilmelidir. Hastanın medeni hali ve daha önce çocuk sahibi olup olmadığı bilinmelidir. Libido durumu, ereksiyonun yeterli olup olmadığı, ejakülasyonun gerçekleşip gerçekleşmediği dikkatlice sorgulanmalıdır. Koku alma bozukluğu, görme problemi ve galaktorezinin olup olmadığı öğrenilmelidir. Ayrıca daha önce ilaç kullanıp kullanmadığı da araştırılmalıdır (1,2).

Fizik muayenede; hastanın boyu, kilosu, vücut kitle indeksi, kulaç mesafesi, BP ve PT mesafesi dikkatlice ölçülmelidir. Önükoidal vücut yapısının olup olmadığını araştırmak için BP ve PT mesafesinin birbirine oranı hesaplanmalıdır. Hastanın kas gelişim ve vücut yağ dağılımı incelenmeli, kas kitlesi ve gücü, yağ dağılımını erkek tipi olup olmadığı belirlenmelidir. Jinekomasti ve galaktore özellikle araştırılmalıdır. Görme ve koku muayenesi yapılmalı, ses yapısına dikkat edilmelidir. Sakal gelişimi, aksiller ve pubik kıllanma değerlendirilmelidir. Genital muayenede, ambigus genitale ve cinsiyetle uyumlu olmayan dış genital organların olup olmadığı araştırılmalıdır. Penis boyu ve testisler skrotum içinde ise testis volümü ölçülmelidir. Hastada kriptorşidizm varsa palpasyonla testislerin inguinal kanalda olup olmadığı araştırılmalıdır. Testis muayenesi sırasında varikosel muayenesi yapılmalı ve penis

muayenesinde hipospadias vb anatomik bozukluklara dikkat edilmelidir. Hastalar psikiyatrik açıdan da mutlaka incelenmelidir (1,2).

HİPOGONADİZMDE LABORATUAR İNCELEME

1-Hormonal Tetkikler: Hipogonadizmin değerlendirilmesinde oldukça faydalı bilgiler verir.

GnRH (Gonadotropin Salgılatıcı Hormon): Hipotalamustaki arkuat nükleustan ritmik olarak salgılanan daha sonra portal sistem ile ön hipofize ulaşan ve burada bulunan gonadotrop hücrelerden gonadotrop salgılanmasına neden olan decapeptid yapısında bir hormondur. HH'de esas patoloji hipotalamusta ise GnRH salgısı bozuktur. Sonuç olarak hipofizden gonadotropinler salgılanamaz. GnRH serum düzeyi doğrudan ölçülemediğinden, GnRH stimülasyon testine gonadotropin cevabının olması halinde, dolaylı olarak GnRH eksikliği tanısı konur (1,2).

Gonadotropinler (LH ve FSH): Ön hipofizdeki gonadotrop hücrelerinden salgılanan, alfa ve beta subünitinden oluşan glikoprotein yapısında hormonlardır. α subüniti her iki hormonda ortak iken β subüniti hormona özgüdür.

LH, α ve β subünitinden oluşur. 28000 D molekül ağırlığındadır. α subüniti 89 aminoasitten oluşmuştur. β subüniti 121 aminoasitten oluşmuş olup hormonun esas fonksiyonel kısmını oluşturur. Ancak biyolojik etkinin tam olarak ortaya çıkabilmesi için her iki subünite de ihtiyaç vardır. LH salgılandıktan sonra testisin Leydig hücrelerini uyarak testosteron salgılanmasına neden olur (1,2).

FSH'da LH gibi α ve β subünitinden oluşur. 33000 D molekül ağırlığındadır. α subüniti LH'ın ki ile aynı olup 89 aminoasitten oluşmuştur. β subüniti ise 116 aminoasitten oluşmuştur. FSH salgılandıktan sonra testisin Sertoli hücrelerini uyarak bu hücrelerde birçok faktörün sentezlenmesini ve spermatogenezin başlamasını sağlar (1,2).

Gonadotropinlerin salgısı hipotalamustan GnRH salgılanması ile başlar. GnRH hipotalamustan salgılandıktan sonra ön hipofize ulaşır. Burada bulunan gonadotrop hücrelerden ritmik olarak gonadotropin salgılanmasına neden olur. Bu salgının

diürnal (serum düzeyinin sabah akşam farklılık göstermesi) olma özelliği de vardır. Gonadotropinlerin salgılanması gonadal steroidler (testosteron ve östrojen) gonadal peptidler (inhibin ve aktivin) tarafından kontrol edilir (pozitif ve negatif feedback mekanizmaları ile) ve HH'de gonadotropin düzeyleri düşüktür (1,2).

Testosteron: Testosteron erkeklerde, hem testisin Leydig hücrelerinde hem de adrenal bezlerde sentezlenen parakrin ve hemokrin etkisi olan, steroid yapısında bir hormondur. Testosteronun hammaddesi olan kolesterol ya Leydig hücrelerinde de-novo olarak sentezlenir yada plazma lipoproteinlerinden sağlanır. Erkeklerde testosteronun esas kaynağı testislerdir ve sentezlendikten sonra depolama özelliği de vardır. Erkeklerde bu hormonun adrenal bezlerde üretilen kısmı, testislerde üretilen miktarın yanında ihmal edilecek kadar önemsizdir.

Dolaşımda total testosteronun sadece %2'si serbest halde bulunur. Çoğu plazma proteinlerine bağlı halde taşınır. Bunların %52'si gevşek bir bağla albümine, %45'i güçlü bir bağ ile Seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG)'e, %1'i ise kortizol bağlayıcı globüline bağlıdır. Biyolojik olarak aktif olan kısım serbest testosterondur (1,2).

Testosteronun serum düzeyi, gün içerisinde dalgalanma (diürnal salgılanma) gösterir. Sabah erken saatlerde en yüksek, akşam saatlerinde en düşük düzeydedir. En yüksek ve en düşük testosteron düzeyi arasında yaklaşık %15 oranında fark vardır. Testosteronun diürnal salgılanma özelliğinin dışında pulsatil salgılanma özelliği de vardır. Yani testisten her 60-90 dakikada bir ritmik olarak salgılanır. Bu nedenle testosteron ölçümü, sabahın erken saatlerinde, 15-20 dakika arayla alınan 3 serum örneğinde yapılmalıdır. Bu şekilde hatalı ölçümler azaltılmış olur (1,2).

Testosteron sentezlendikten sonra periferal dokuda 5α -redüktaz enzimi ile dihidrotestosteron (DHT)'a ve aromataz enzimi ile östradiole dönüşür. Diğer metabolitleri, androstenedion, sülfürik asit, glukuronik asit ve ketosteroidlerdir. Bu metabolitlerden DHT ve östradiol biyolojik öneme sahiptir (1,2).

Dihidrotestosteron: Testosteronun hedef dokulardaki daha aktif şeklidir. Total testosteronun %10'u kadardır. Dolaşımdaki DHT'nun %25'i testisten salgılanır. Geri kalan kısmı ise karaciğer, böbrek, prostat, deri ve kas dokusunda 5α -redüktaz enzimi

ile testosteronun biyokonversiyonu sonucu oluşur. Testosteronun aksine, DHT yaşlılıkta azalmaz. Ayrıca DHT düzeyi, birçok testiküler bozuklukta da normal sınırlar içerisinde. Bu nedenle, klinik uygulamalarda DHT'nun rutin olarak ölçümü önerilmez (1,2).

Östrojenler: Erkeklerde tespit edilen östrojenin çoğu aromataz enzimi ile testosteronun östradiole, androstenedionun östrona dönüşmesi sonucu oluşur. Bu dönüşümden sorumlu olan aromataz enzimi yağ dokusu, kas, böbrek, karaciğerde bulunur. Bu nedenle erkeklerdeki serum östrojen konsantrasyonu, testis ve adrenal bezin androjen üretme kapasitesini yansıtır. Erkeklerde östrojenin normal aralığı östradiol için <50 pg/ml, östron <60 pg/ml'dir. Östradiol esas olarak plazmada albümine bağlı olarak bulunur. Bir kısmı ise SHBG'e bağlanır. SHBG'e affinitesi testosteronunkinin %10'u kadardır. Bu nedenle SHBG düzeyindeki değişiklikler östrojen ölçümünü pek etkilemez (1,2).

Serum östrojen düzeyinin ölçümü erkek hipogonadizmini ve jinekomastiyi değerlendirmede faydalı bilgiler verir. Östrojen düzeyini artıran nedenler arasında; tümörler (Sertoli-Leydig hücreli tümörler, adrenal tümörler, hepatoma, koryokarsinoma), primer testis yetmezliği, kronik karaciğer hastalıkları, hipertiroidi, obezite, androjen insentive sendromu, ailevi aromataz fazlalığı ve antiandrojen kullanımı vardır. Hipogonadizmde ise testosteron düzeyi düşük olduğundan aromatisasyon yeterince gerçekleşemez ve östrojen düzeyi düşer (1-3,19-21).

Prolaktin: Hipofizin laktotrop hücrelerinden salgılanan, 198 aminoasitten oluşan polipeptid yapısında bir hormondur. PRL salgısı esas olarak, hipotalamusta yapılan ve inhibitör bir hormon olan dopaminin (PIF) kontrolü altındadır. TRH, östrojenler ve vazoaktif intestinal polipeptid ise PRL salgısını arttırır. Glukokortikoidler ve TSH TRH'ya bağlı PRL salgısını inhibe eder. PRL salgısı kadınlarda gebelik süresince artar. PRL'nin esas görevi kadınlarda süt yapımının uyarılmasıdır. Erkeklerde ise fizyolojik önemi yoktur. Prolaktin düzeyi arttığında, pubertede gecikme, hipogonadizm, libido azalması ve ereksiyon problemleri sık görülür (1,2).

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

Total testosteronun yaklaşık %45'i sıkı bir bağ ile SHBG'ye, %52'si gevşek bir bağ ile albümine, %1'i kortizol bağlayıcı globüline bağlıdır. Sadece %2'si serbest halde bulunur. Testosteronun SHBG'ye affinitesi, albümine olan affinitesinden 1000 kat daha fazladır. Fakat albümin miktarı SHBG'den daha fazla olduğu için, bağladıkları testosteron miktarı birbirine yakındır. Sonuçta serum SHBG düzeyi, serum total testosteron düzeyini etkileyen önemli bir faktördür (1,2).

Serum SHBG düzeyini artıran ve azaltan birçok faktör vardır. İleri yaş, androjen eksikliği, östrojen tedavisi, tirotoksikoz, karaciğer hastalıkları, büyüme hormonu eksikliği SHBG düzeyini artırırken, obezite, androjen tedavisi, hipotiroidi, kortizol fazlalığı, akromegali ve hiperinsülinemi SHBG düzeyini azaltan faktörlerdendir (1,2).

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

İnhibin: İnhibin, erkeklerde testislerden, kadınlarda overlerden salgılanan ve hipofizden FSH salgısını baskılayan, glikoprotein yapısında bir hormondur. 25 yıl önce izole edilmiş ve yapısı tanımlanmıştır (18).

İnhibinin bir adet α ve iki adet β (βA ve βB) subüniti olan glikoprotein yapısında bir hormondur. İnhibin A ve inhibin B olmak üzere iki alt grubu vardır. α - βA subunitini taşıyan alt grubuna inhibin A, α - βB subunitini taşıyan alt grubuna ise inhibin B denir.

İnhibin A, overlerdeki granülosa hücrelerinde sentezlendiğinden inhibinin esas olarak kadınlarda bulunan alt grubudur. Hassas ölçüm yöntemlerinin geliştirilmesi ile erkeklerde de çok az miktarda inhibin A bulunduğu gösterilmiştir. Fakat biyolojik olarak bir öneminin olmadığı düşünülmektedir (18,22).

İnhibin B ise Sertoli hücrelerinde sentezlendiğinden, inhibinin esas olarak erkeklerde bulunan alt grubudur. Erkeklerde, kastrasyon sonrasında ve Sertoli-cell only

sendromunda, inhibin B düzeyinin ölçülemeyecek kadar düşük olması, bu hormonun testislerdeki Sertoli hücrelerinde sentezlendiğinin göstergesidir (18).

İnhibin salgısı esas olarak FSH salgısıyla kontrol edilir (23). FSH, Sertoli hücrelerindeki inhibin B'nin sentezini sağlayan β B mRNA'yı uyarır. Sonuçta inhibin B düzeyi artar. Normal insanlara fizyolojik dozlarda FSH verildiğinde inhibin düzeyinde artış olmaz ancak suprafizyolojik dozlarda verildiğinde inhibin düzeyinde artış olduğu görülür (18). Serumdaki inhibin B'nin immünonötralizasyonundan sonra FSH düzeyinde belirgin artış olduğu ve inhibin ile FSH düzeyi arasında güçlü negatif korelasyon olduğunu gösteren çalışmalarda yapılmıştır (18,24).

HH'de ve puberte öncesi dönemdeki normal erkeklerde inhibin B düzeyinin düşük olması, inhibin salgısının FSH tarafından kontrol edildiğinin bir başka göstergesidir. Rekombinant FSH ya da pulsatil GnRH tedavisi sonrası inhibin düzeyinin artması da bunu destekler (18). Tüm bu bulgular FSH'ın inhibin salgısı üzerinde önemli etkilerinin olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, serum inhibin B düzeyinin, FSH salgısının yeterli olup olmadığını, Sertoli hücrelerinin sayısını ve Sertoli hücrelerindeki spermatogenezin devam edip etmediğini gösterdiği bildirilmiştir (23,26-28).

İnhibin B'nin serum düzeyinin gün boyunca sabit kalmadığı, sabahın erken saatlerinde en yüksek, akşama doğru ise en düşük düzeyde olduğu gösterilmiştir. En yüksek ve en düşük düzey arasında ortalama %30'luk bir farkın bulunduğu bildirilmiştir (29).

2-Semen Analizi: Hipogonadizmin değerlendirilmesinde mutlaka yapılması gereken tetkiklerden biride semen analizidir. Uygun bir semen örneği, 3 günlük cinsel perhizden sonra, kimyasal madde ya da prezervatif kullanmadan yapılan mastürbasyonla alınması gerekir. Semen istenilen özellikleri taşııyorsa 2 hafta sonra tekrar değerlendirilmelidir (1,2).

Semen örneğinde olması gereken bazı özellikler vardır. Buna göre semen volümü en az 2 ml ve bulunması gereken sperm sayısı en az 20 milyon/ml olmalıdır. Semen tamamında ise en az 40 milyon sperm bulunmalıdır. Bunların %70'i canlı olmalıdır. Canlı spermilerin en az %30'unun morfolojisi normal olmalıdır. Semen alındıktan 60

dakika sonra spermlerin en az %50'si ileriye doğru hareket edebilmesi yada en az %25'inin hızlı lineer tarzda hareket ediyor olması gereklidir. Semen PH'ı 7,2 -7,8 arasında olması ve semendeki lökosit sayısının 1000000/ml'den az olması gereklidir (1,2).

3-Testis Biyopsisi: Geçmişte hipogonadizmin primer olarak testis yetmezliğine mi, yoksa gonadotropin eksikliğine mi bağlı olduğunu ayırt etmek için oldukça sık yapılmaktaydı. Son 30 yılda serumda LH, FSH, testosteron, inhibin gibi hormonların hassas olarak ölçülmeye başlamasıyla ve ileri görüntüleme yöntemlerinin klinik uygulamaya girmesiyle testis biyopsisi önemini kaybetmiştir. Örneğin, FSH düzeyi normal olan azospermik hastalarda, sperm kanallarının obstrüksiyonunu, diğer nedenlerden ayırt etmek için testis biyopsisi yapılabilir. Nedeni açıklanamayan hipogonadizmde de bu yöntem kullanılabilir (1,2).

4-Genetik Çalışmalar: Normal spermatogenez için Y kromozomunun uzun kolundaki genlerin normal yapıda olması gereklidir. Standard kromozomal analizlerde, azospermik hastaların %13,7'sinde, oligospermik hastaların %4,6'sında genetik problem tespit edilmiştir. Bunlar içinde, Klinefelter sendromu (47XXY) ve onun varyantları (46XY/47XXY) sık karşılaşılanlardır. Sonuç olarak genetik çalışmalar hipogonadizmin nedenini açıklamada oldukça faydalı bilgiler verebilir (1,2).

5-Diğer Laboratuvar Bulguları: Hipogonadizmin diğer laboratuvar bulguları arasında kemik iliği aktivitesinde azalmaya bağlı hafif anemi sık görülür. Lipid profili bozukluğu (HDL-kolesterolde azalma, TG ve LDL-kolesterolde artma) olabilir. Osteoporoz ve pıhtılaşma bozukluğu görülebilir (1,2).

HİPOGONADİZMİN TANISINDA KULLANILAN FONKSİYONEL TESTLER

LHRH (GnRH) Testi: Hipofizdeki gonadotrop hücrelerin gonadotropin salgılayabilme kapasitelerini ölçmek için kullanılan bir testtir. Bu test HH'e neden olan patolojinin seviyesini belirlememize yardım eder. Hipotalamusun LHRH salgısındaki yetersizliğinden mi, yoksa hipofizin FSH/LH salgısındaki yetersizliğinden mi kaynaklandığını ayırt etmeyi sağlar. Testin birçok farklı yapılaş şekilleri vardır En sık kullanılan yöntemlerden biri, 0.1 mg tek doz LHRH intravenöz

verildikten sonra 25-40. dakikada serum FSH ve LH düzeyine bakılmasıdır (1). Normal erkeklerde 0.1 mg tek doz LHRH intravenöz olarak verildiğinde 20-30 dakika içinde gonadotropinler yükselmeye başlar ve yaklaşık olarak LH düzeyi 3-6 kat, FSH düzeyi %50 oranında artar. Hipotalamus patolojisine bağlı hipogonadotropik hipogonadizmde de LH ve FSH düzeyinde artış görülür. Hipofiz patolojisine bağlı HH'de ise cevap alınmaz. Yapılan bazı çalışmalarda; primer testiküler yetmezlikte de, LHRH testine cevap olarak LH ve FSH düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir (1,30).

hCG (LH) Sitümlasyon Testi: Gonadotropin eksikliği olan hastalarda, Leydig hücrelerinin testosteron salgılayabilme kapasitesini ölçmede kullanılan testlerdendir. Ayrıca bazı çalışmalar, bu testin çocuklarda konjenital anorşinin intraabdominal testislerden ayırt edilmesinde de kullanılabileceğini bildirmiştir. Uzun ve kısa süreli yapılan şekilleri vardır. HH'de, hipofizin uzun süredir LH uyarısından yoksun kalması nedeniyle kısa süreli yapılan testlere cevap iyi değildir. Bu hastalarda uzun süreli hCG testleri tercih edilmektedir. Bunlardan en sık kullanılanı, 3-5 gün süreyle 1000-2000 IU/gün intramusküler hCG enjeksiyonundan sonra testosteron düzeyinin ölçülmesidir. Total ve serbest testosteron düzeyinin bazal değere göre 2 kat ve daha fazla artması anlamlı kabul edilir (1,31).

Antiöstrojen Testi: Normalde endojen östrojenler kadınlarda olduğu gibi erkeklerde de gonadotropin salgısını baskılar. Bu baskı, klomifen sitrat ve tamoksifen sitrat gibi östrojen antagonistleriyle ortadan kaldırılırsa, HHT aksı aktive olur.

Antiöstrojen testi, testosteron düzeyinin alt sınırdaki olan ve HH'den şüphe edilen durumlarda, HHT aksının bütünlüğünü değerlendirmede kullanılır. Bu duruma obez ve yaşlı erkeklerde sık rastlanılır. Test genellikle 100-200 mg/gün klomifen sitrat 7 gün süreyle ağızdan verilerek yapılır. Normal erkeklerde teste cevap olarak; LH, FSH ve testosteron düzeylerinde ortalama iki kat artış görülür (1).

HİPOGONADİZMİN TEDAVİSİ

Hipogonadizmin tedavisinin planlanmasında; hipogonadizmin başlama zamanının konjenital, puberte öncesi yada puberte sonrası mı olduğu ve puberte sonrası ise fertilité isteğinin olup olmadığı önemlidir. Bunlar tedavide mutlaka göz önünde

tutulmalıdır. Hipergonadotropik hipogonadizmde fertilité mümkün olmadığından tedavinin esasını, testosteron yerine koyma tedavisi oluşturmaktadır. HH'de hipergonodotropik hipogonadizmden farklı olarak; fertilité mümkün olduğundan, amaç sadece sekonder seks karakterlerini geliştirmek değil ocuk isteği varsa fertilitéyi de sağlamaktır. Bu amaçla, gonadotropin salgısındaki bozukluğun seviyesi dikkate alınarak, GnRH veya gonadotropin tedavisi (konvansiyonel veya konvansiyonel olmayan) uygulanır. Fertilité sağlandıktan sonra gonadotropin tedavisi kesilerek tedaviye testosteron replasman tedavisi ile devam edilir (1,2).

1-Pulsatil GnRH Tedavisi: Hipotalamik yetmezliğe bağlı HH'de fertilitenin sağlanması etkilidir. Cilt altına yerleştirilen ve ritmik olarak GnRH enjeksiyonu yapan bir pompa aracılığı ile yapılır. Seçilmiş vakalarda oldukça başarılı sonuçlar alınabilmektedir (32).

2-Gonadotropin Tedavisi: Hem hipotalamik hem de hipofizer yetmezliğe bağlı HH'de, fertilitéyi sağlamak amaçıyla kullanılır. Konvansiyonel ve konvansiyonel olmayan gonadotropin tedavisi olmak üzere 2 tipi vardır (1,2).

2a- Konvansiyonel Gonadotropin Tedavisi: hCG ve hMG kullanılarak yapılır. Bu hormonların her ikisi de, saflaştırma yöntemiyle, insan idrarından elde edilir. hCG, LH ile benzer yapıdadır ve tıpkı LH gibi Leydig hücrelerine bağlanarak testosteron salgısına neden olur. hCG'nin az da olsa tübül hücrelerine bağlanıp intrensek olarak FSH benzeri etki gösterdiğini bildiren çalışmalarda vardır (3).

hMG ise FSH ile benzer yapıdadır ve FSH gibi spermatogenezi uyarabilir. hMG'in az da olsa LH benzeri etkisi vardır. Ancak, spermatogenezi sağlamak için kullanılan doz Leydig hücrelerini uyardıya yetmez. Bu nedenle yeterli testosteron üretimini sağlamak için hCG kullanılmalıdır (33).

Konvansiyonel gonadotropin tedavisine önce hCG tedavisi ile başlanır. hCG intramusküler veya subkütan enjeksiyon ile uygulanır. Genellikle haftada 2-3 gün 1000-2500 I verilir. Doz testosteron düzeyini normal aralıktaki tutacak şekilde ayarlanır. Bu süre içinde bazen rezidüel FSH salgısına bağlı olarak spermatogenez başlayabilir. Tedaviye bu şekilde en az 8-12 hafta devam edilir. Daha sonra tedaviye intramusküler veya subkütan yolla uygulanabilen hMG veya rekombinant FSH eklenir. Haftada 2-3 gün 75-150 I uygulaması önerilir (1,2). Gonadotropin tedavisi

sırasında ise bazen gonadotropinlere karşı antikorlar oluşabilir (35). Bu durum tedavide başarısızlığa neden olabilir. Bazı hastalarda hCG sırasında testosteron düzeyinin artmasına ve östradiole aromatize olması sonucu jinekomasti gelişebilir (31,35).

2b-Konvansiyonel Olmayan Gonadotropin Tedavisi: İleri derecede saflaştırılmış idrar FSH (u-hFSH)'ı ve rekombinant insan FSH (r-hFSH)'ı ile yapılmaktadır. Halen kullanımda olan hMG preparatlarının %95'i kopriyfe protein içerir. Bu protein hem hMG'nin FSH benzeri etkisini azaltır hem de alerjik olaylardan sorumludur. Bu sakıncaları gidermek spesifik aktiviteyi artırmak için ileri derecede saflaştırılmış idrar FSH (u- hFSH)'ı ve rekombinant insan FSH (r- hFSH)'ı geliştirilmiştir. İleri derecede saflaştırılmış idrar FSH (u-hFSH)'ı gelişmiş saflaştırma teknikleriyle insan idrarından elde edilir. Rekombinant insan FSH (r- hFSH)'ı ise, insan fetal karaciğer hücrelerinden izole edilen genlerin çin faresine verilmesiyle elde edilir. Spesifik aktivitesi daha fazla ve alerjik olaylar daha nadirdir. İntrensek LH aktivitesi yoktur (33,36).

Halen kullanımda olan hCG preparatlarının kullanımı sırasında da hCG'ye karşı antikorlar oluşabilmekte ve alerjik olaylar görülebilmektedir (19). Bu nedenle, rekombinant insan LH (r-hLH) geliştirme çabaları ise hala devam etmektedir. Konvansiyonel ve konvansiyonel olmayan gonadotropin tedavisinin klinik etkinliğini karşılaştıran az sayıda çalışma olsa da, bu konuda henüz bir fikir birliği yoktur. Yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (34,36).

3-Testosteron Replasman Tedavisi: Testosteron replasman tedavisi, hipergonadotropik hipogonadizmin tedavisinde ve spermatogenez sağlandıktan sonra HH'in idame tedavisinde kullanılmaktadır. Testosteron tedavisinin amacı, serum testosteron düzeyinin mümkün olduğunca fizyolojik sınırlar içerisinde tutulması, sekonder seks karakterlerinin ve seksüel fonksiyonların devamını sağlamaktır. Günümüzde kullanılan testosteron formları; kas içine enjekte edilenler, cilt altına implant olarak yerleştirilenler, oral, sublingual, rektal ve transdermal kullanılabilenlerdir.

HIPOGONADİZM TEDAVİSİNİN HASTALAR ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Somatik Etkiler: Hastaların uygun ve yeterli süre tedavi edilmesiyle vücut yapılarında birçok değişiklik ortaya çıkar. Daha önce yetersiz olan sakal yapıları

gelişir ve tıraş olma sıklığında artış görülür. Pubik ve aksiler kıllanmada artış olur. Kas yapısı ve gücünde gelişme olur. Hastaların ağırlığında artma olur. Tedavinin başlangıcında, henüz kapanmamış epifizlerin testosteron tarafından uyarılmasıyla, boyda kısa süreli bir artış görülür. Kemik yaşı ve dansitesi artar. Vücut yağ oranı ve dağılımı değişir. Bazı hastalarda artan testosteronun östrojene aromatzasyonuna bağlı olarak jinekomasti ortaya çıkabilir. Frontal bölgede saç dökülmesi başlar. Ses yapısı kalınlaşır (1,2).

Laboratuvar Parametreleri Üzerine Etkileri: Serum testosteron düzeyinde artış görülür. Spermatogenezin göstergesi olan inhibin düzeyi yükselir. Semen kalitesi artar. Bozuk olan lipid profili ve koagulasyon parametreleri çoğu kez düzelir. Kemik mineral dansitometresinde artış tespit edilir (1,2).

Cinsel Organlar ve Fonksiyonlar Üzerine Etkileri: Penis boyu uzar, prostat ve testis hacmi artar, libidoda ve seksüel uyarılara tepkide belirgin artış izlenir, ereksiyon yeterli hale gelir, koitus sıklığı ve kalitesi artar, ejakülasyonda artış görülür, kısaca daha sağlıklı bir cinsel hayat sürdürürler (1,2).

Psikolojik Durum ve Emosyonel Mod Üzerine Etkileri: Hipogonadizmin yeterli tedavisiyle bu hastalarda sık görülen, depresyon, halsizlik, üzüntü, gerginlik, kızgınlık, kıskançlık, sözel yada fiziksel saldırganlık, kendine güvende yetersizlik gibi “negatif mood” adı verilen olumsuz tavırların tedavi ile düzelebileceği bildirilmiştir (37-39).

METABOLİK SENDROM VE İNSÜLİN DİRENCİ

Tanımı: Çeşitli kardiyovasküler ve aterosklerotik risk faktörlerinin bir araya gelmesiyle oluşan metabolik sendrom ilk defa 1920'lerde İsveçli doktor Kylin tarafından hipertansiyon, hiperglisemi ve gut birlikteliği şeklinde tanımlanmıştır. 1988 yılında Reaven ve arkadaşları Sendrom X tanımını ortaya atmış ve bu sendromun en önemli bileşeni olarak insülin direncini göstermişlerdir (40-42).

Metabolik sendromu oluşturan temel bileşenler glikoz intoleransı, insülin direnci, santral obezite, aterojenik dislipidemi (yüksek trigliserid, düşük HDL kolesterol) ve hipertansiyondur. Tüm bu bozukluklar kardiyovasküler risk faktörleri olarak kanıtlanmışlardır (43). Metabolik sendromun bu kadar çok bileşeni olması nedeniyle hastalığın tanımlanması amacıyla çeşitli kurumlar tarafından sınıflamalar oluşturulmuştur (Tablo 1).

Bunlardan en sık kullanılanı, hem klinik pratikte hem de bilimsel çalışmalarda uygulama kolaylığından dolayı Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III (Natioanal Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III, NCEP-ATP III) sınıflamasıdır (42,44,45).

Metabolik sendrom için NCEP tanımı aşağıdaki beş kriterden en az üçünü içermelidir:

- 1) Bel çevresi: erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm (Son zamanlarda IDF tanımında kullanılan bel çevresi için, erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm kriteri daha çok kullanılmaktadır)
- 2) Trigliserid > 150 mg/dl
- 3) HDL: erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl
- 4) Kan basıncı: $> 130/85$ mmHg ve
- 5) Açlık kan şekeri $110-125$ mg/dl olmalıdır (42,44-48).

Tablo 1: Metabolik sendrom tanı kriterleri (NCEP-ATPIII, IDF, DSÖ ve EGIR) kılavuzları karşılaştırması.

<u>Risk faktörü</u>	<u>ATP III</u>	<u>IDF</u>	<u>DSÖ</u>	<u>EGIR</u>
Obezite	Bel çevresi: Erkek>102cm Kadın>88cm	Vücut kitle indeksi: $\geq 30\text{kg/m}^2$ Bel-kalça oranı: Erkek>0,9	Bel çevresi: Erkek $\geq 94\text{cm}$ Kadın $\geq 80\text{cm}$	Bel çevresi: Erkek $\geq 94\text{cm}$ Kadın $\geq 80\text{cm}$
Kan basıncı	$\geq 130/85\text{mmHg}$	$> 140/90\text{mmHg}$	$\geq 130/85\text{mmHg}$	$\geq 140/90/\text{mmHg}$
Açlık glikozu	$\geq 110\text{mg/dl}$	-	$> 100\text{mg/dl}$	$\geq 110\text{mg/dl}$
Mikroalbuminüri	-	$\geq 20\mu\text{g/dak}$	-	-
Trigliserid	$\geq 150\text{mg/dl}$	$\geq 150\text{mg/dl}$	$\geq 150\text{mg/dl}$	$\geq 150\text{mg/dl}$
HDL kolesterol	Erkek $< 40\text{mg/dl}$ Kadın $< 50\text{mg/dl}$	Erkek $< 35\text{mg/dl}$ Kadın $< 39\text{mg/dl}$	Erkek $< 40\text{mg/dl}$ Kadın $< 50\text{mg/dl}$	Erkek $< 39\text{mg/dl}$ Kadın $< 39\text{mg/dl}$

ATP III: Yetişkin Tedavi Paneli III, **IDF:** Uluslararası Diyabet Topluluğu, **DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü, **EGIR:** Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu.

Epidemiyoloji: Metabolik sendrom sıklığı, ilerleyen yaş ve vücut ağırlığı artışıyla artar, aynı zamanda kullanılan kriterler ve incelenen toplumlara göre de değişkenlik gösterir. DSÖ'nün tanımlaması ve NHANES III çalışmasının verilerine göre ABD'de metabolik sendrom sıklığı genel populasyonda %23.7 ve >60 yaş popülasyonunda %43.5 olarak saptanmıştır (49).

Ülkemizde 2004 yılında yapılan METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı %35 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada kadınlarda metabolik sendrom sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur(kadınlarda %41.1, erkeklerde %28.8) (50). Geniş kapsamlı diğer bir çalışma olan TEKHARF (Türkiyede Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı) çalışmasında; metabolik sendrom sıklığı 30 yaş üstü erkeklerde %28, kadınlarda %45 olarak tespit edilmiştir (51).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) obezite-hipertansiyon çalışma grubu tarafından yapılan, Türkiye'nin yedi bölgesinden ve 18 ilden 7148

kişiyi içeren çalışmada ise; metabolik sendrom sıklığı genel olarak %34.9, erkeklerde %25.2, kadınlarda %40.1 olarak tespit edilmiştir (52,107).

Etyoloji: Metabolik sendromun etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Irk ve artan yaşa ek olarak metabolik sendrom riskinde artış ile ilgili bazı faktörler vardır. Obezite majör bir risk faktörüdür. NHANES III'de normal kilolu kişilerin %5'inde, aşırı kilolu kişilerin %22'sinde ve obezlerin %60'ında metabolik sendrom varlığı görülmüştür. NHANES III'de metabolik sendrom riskinde artış ile ilişkili diğer faktörler şunlardır; menopoz sonrası durum, sigara içilmesi, düşük gelir seviyesi, diyetin yüksek oranda karbonhidrat içermesi, fiziksel aktivitenin azlığı, genetik faktörler (49,53).

Patofizyoloji: Metabolik sendromun temelinde insülin direncinin anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. İnsülin direncinin oluşmasında ana faktör dolaşımda aşırı miktarda serbest yağ asidi bulunmasıdır. Fizyolojik şartlarda insülin yağ dokusunda lipolizi inhibe eder. Aşırı miktardaki yağ asitleri insülin duyarlı dokulara ulaştıklarında ortamda fazla substrat oluşturup sinyal iletimini bozduklarından insülin direnci oluştururlar. İnsülin direnci geliştiğinde yağ dokusunda depo edilen triaçilgliserol moleküllerinin yağ asitlerine yıkımı artar. Oluşan serbest yağ asitleri insülinin antilipolitik etkisini engeller, böylece kısır döngü başlar. Ayrıca dolaşımdaki serbest yağ asitleri hepatik glikoz yapımını artırıp, insülinin glikoz yapımını engellemesini azaltır. Artan glikojenoliz ve glukoneogenez ile karaciğerden glikoz çıkışı artar. Kaslarda insülin aracılı glikoz alımı gerçekleşemez. Artan kan glikoz seviyelerini kompanse etmek üzere pankreas beta hücrelerinden insülin salgısı artar (46,53-56).

The European Group on the Study of Insulin Resistance (EGIR) çalışmasında normoglisemik kişilere hiperinsülinemik öglisemik klamp testi uygulanmış ve plazma serbest yağ asidi düzeylerinin açlık plazma glikozu, açlık plazma insülin ve trigliserid düzeyleri ile bağlantılı olduğu görülmüştür (57).

Obezite ve Artmış Bel Çevresi: Periferik yağ dokusuna kıyasla visseral yağ dokusu insülinin metabolik etkilerine daha dirençli olma eğilimindedir. Etyolojide obezitenin rolü çok önemli olmakla beraber abdominal bölgede depolanan visseral yağ

dokusunun artması proinflatuar ve protrombotik süreçle bağlantılı bulunmuştur (40,58,59).

Artmış bel çevresi (cm) ve bel çevresi (cm) / kalça çevresi (cm) oranı (erkeklerde>0.90, kadınlarda>0,8) da metabolik hastalıklar (obesite, DM, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar) için bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (44,46,48,60).

Dislipidemi: Fizyolojik koşullarda insülin karaciğerden VLDL-kolesterol'ün sistemik dolaşıma salınmasını inhibe eder. Ayrıca insülin trigliserid biyosentezindeki birçok enzimi aktive ederek lipojenik etki yaratır. İnsülin direnci olduğu zaman yağ asitlerinin karaciğere artmış akımı hepatik trigliserid sentezinde artışa neden olur, ek olarak insülin direnci sonucunda periferik dokularda lipoprotein lipaz aktivitesi azalır. Bu azalış kas dokusundan daha çok yağ dokusunda görülür. Lipoprotein lipaz enzimidaki bu değişiklik hipertrigliseridemiye neden olur. Hipertrigliseridemi insülin direnci varlığının mükemmel bir yansımasıdır ve metabolik sendromun tanısında en önemli kriterlerden bir tanesidir. Metabolik sendromda görülen diğer ana lipoprotein bozukluğu HDL-kolesterol azalmasıdır. Metabolik sendromda LDL-kolesterol miktarında değişiklik olmasa da içeriğindeki değişiklikler sonucu dolaşımdaki küçük yoğun LDL-kolesterol artar. Küçük yoğun LDL-kolesterol endotel için daha toksiktir. Bazı çalışmalarda LDL-kolesterol yapısındaki bu değişiklik kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (40,54,61-64).

Glikoz İntoleransı: İnsülin direnci geliştiğinde karaciğer ve böbreğin glikoz yapımının bu hormon tarafından baskılanmasında, insüline duyarlı kas ve yağ dokusundaki glikoz metabolizmasında bozukluklar oluşur. İnsülin etkisindeki eksiklikleri düzenlemek amacıyla insülin salgısı ve/veya klirensi, öglisemiye sağlamak için ayarlanır. Bu mekanizma bozulursa insülin salınımında bozukluklar ortaya çıkar. Pankreas beta adacık hücrelerindeki insülin direncinin başlıca sorumlusu serbest yağ asitleridir. Serbest yağ asitleri insülin salınımını arttırabildiği gibi, aşırı miktardaki yağ asidine sürekli ve artmış maruziyet insülin salınımında düşüslere neden olur. Bu olay lipotoksisite olarak adlandırılır. Sonuç olarak β hücrelerindeki insülin rezervlerinin tükenmesi ve artmış ihtiyacın devam etmesi

nedeniyle kan şekeri seviyeleri artmaya başlar. Bu durum önce bozulmuş glikoz toleransı, devamında ise Tip 2 diyabet olarak ortaya çıkar (10,40,55,66-68).

Hipertansiyon: İnsülin direnci ve hipertansiyon arasındaki ilişki iyi bilinmektedir ve birçok değişik mekanizmaya bağlıdır. İnsülin direnci varlığında meydana gelen vazokonstriksiyon, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve artmış renal sodyum reabsorpsiyonu nedeniyle hipertansiyon gelişebilir (9,46,70,71).

Proinflamatuvar Sitokinler: Metabolik sendromda yağ dokusunda aşırı üretim sonucu proinflamatuvar sitokinler (IL-6, TNF- α , Resistin, homosistein, CRP gibi) artar. Karaciğer, kas ve yağ dokusundaki insülin direnci proinflamatuvar sitokinlerdeki bu artışın ve adiponektinin göreceli azalmasının doğrudan bir sonucudur (61,68,72,73).

HİPOGONADİZM VE METABOLİK SENDROM-İNSÜLİN DİRENCİ İLİŞKİSİ

Son yıllarda androjen eksikliği ve diyabet arasındaki ilginç bağ gündeme gelmiştir. Yapılan çalışmalar bu iki durumun birbirine sebep olabileceğini göstermektedir. Diyabetin öncesinde gelişen metabolik sendrom ve androjen eksikliği ilişkisi ise bugün araştırmaların ana hedefidir. Düşük plazma testosteron seviyelerinin hipertansiyon, hiperlipidemi, insülin direnci, protrombotik profil, proinflamatuvar durum ve koroner arter hastalığı gibi metabolik sendrom ile aynı kardiovasküler risk faktörleri ile korele ettiği görülmüştür (9,42,55,61,71,74-76). Corona ve ark. çalışmalarında ortalama yaşları 52 olan 1134 erkekte; geç başlayan hipogonadizm sıklığını tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve sağlıklı popülasyonda sırası ile %41, %29, %13.2 olarak saptamışlardır (77). Son yıllarda bu birlikteliğe dikkat çekmek amacıyla "hipoandrojen metabolik sendrom" terimi kullanılmaya başlanılmıştır.

Testosteron tedavisinin sadece hipogonadizmin tedavisini değil aynı zamanda insülin direncine, lipid profili ve kan basıncına olumlu etkileriyle de metabolik sendrom, DM (Diabetes Mellitus) ve kardiyovasküler hastalık gelişimini yavaşlatacak veya durduracak önemli bir potansiyele sahip olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (5-7,9-11).

Ayrıca testosteron tedavisinin kardiyovasküler risk faktörleri üzerine (santral obezite, total kolesterol yüksekliği, LDL-kolesterol yüksekliği) olumlu etkilerinin olduğu da gösterilmiştir (8,9,11). İHH’de gonadotropin tedavisinin bu parametreler üzerine olan etkisi ise net bilinmemektedir. Bizde; literatürde pek çalışılmayan ve incelenmeyen, İHH tanısı konan hastalarda; gonadotropin tedavisi öncesi ve sonrası OGTT’ye insülin ve kan şekeri cevabı, HOMA-IR düzeyi, lipid profili, vücut kompozisyonu ve çeşitli sitokinlerdeki değişiklikleri incelemeyi ve tedavi ile bu parametrelerdeki değişiklikleri araştırmayı amaçladık.

HİPOGONADİZM VE UYKU YAPISI - BOZUKLUKLARI

Son zamanlarda birçok araştırmacının dikkatini çeken ilginç konulardan biride HHT aksı ile uyku arasındaki muhtemel ilişkidir. Uyku ve endokrin aktivite arasında karşılıklı etkileşim vardır. Bu durum özellikle somatotropik sistem açısından incelenmiştir. Ancak uyku ile hipofizden salınan seks hormonları arasındaki ilişki açık değildir ve hipogonadizmin uyku yapısı ve evreleri üzerine etkisi net olarak bilinmemektedir. Hem düşük testosteron düzeyleri, hem de testosteron replasman tedavisi, obstrüktif uyku apnesi (OSA) ile ilişkili bulunmuştur. OSA’lı erkeklerde yaştan bağımsız olarak testosteron seviyelerinin düşük olduğu rapor edilmiştir (12,13). Aynı zamanda OSA’lı hastalarda serum LH düzeyleri düşük (78) veya normal (12) olabilir. Diğer taraftan, hipogonad erkeklerde testosteron desteğinin OSA belirti ve bulgularını artırdığına dair de yayınlar vardır (14-16). Fakat bazı yayınlar testosteronun uykuda solunumu etkilemediğini göstermektedir. OSA’lı erkeklerde, flutamidle androjen blokajının uyku-ilişkili solunum bozukluğunda bir değişiklik yapmadığı görülmüştür (80). Genel olarak değerlendirildiğinde OSA testosteron tedavisini takiben çok yaygın olmayan bir yan etki gibi görünmektedir (81). Literatürdeki bu çalışmaların hepsinde hasta grubu yaşa bağlı hipogonadizmi olan hastalardan oluşmuştur ve hepsinde testosteron tedavisi uygulamışlardır. İHH’li hastalarda gonadotropin tedavisinin uyku yapısı ve uyku-ilişkili solunum bozukluğu üzerine etkilerini araştıran çalışmalar literatürde mevcut değildir. Bu konudaki veri eksikliğinden dolayı, bu çalışmada 1 yıllık gonadotropin tedavisinin uyku yapısı ve uykuda solunum parametreleri üzerine olan etkilerinin de ortaya konulması bir diğer amacımızdı.

Uyku Yapısının İncelenmesi:

Polisomnografi: Polisomnografi (PSG) uyku esnasında pek çok fizyolojik değişkenin kayıtlanmasıdır (82). Polisomnografik kayıtlar için standard sistem, alternan akım (AC, Alternating Current) ve direkt akım (DC, Direct Current) değişkenlerinin kombinasyonundan oluşmaktadır. AC yükselteçleri EEG, elektrookülogram (EOG), elektromyogram (EMG), EKG gibi yüksek frekanslı sinyalleri kaydetmektedir. DC yükselteci ise oksihemoglobin saturasyonu gibi düşük frekanslı sinyalleri kaydetmektedir. Hava akımı ve solunum hareketleri AC ve DC yükselteçlerinin herhangi biriyle monitorize edilebilir. Bu durum da fizyolojik frekans bantlarının izolasyonunu sağlar. DC yükseltecinde frekans filtresi yoktur. Skalp elektrotları kafa üzerine uluslararası standart 10-20 sistemine göre yerleştirilmektedir. EOG kornea ve retina arasındaki potansiyel farkını ölçmektedir. EMG kayıtları submental, mental kaslardan ve gerekirse de masseter kaslar üzerinden yapılmaktadır. Bacaktaki EMG kayıtları ise tibialis anterior kasları üzerinden yapılmaktadır. Solunum olayları monitorizasyonu hava akımı, göğüs hareketleri, karın hareketleri ve oksimetri kaydını içermektedir. EKG kayıtları cilt üzerine terleştirilen yüzeyel elektrotlarla yapılmaktadır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma; Aralık 2008 ile Mart 2010 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine başvuran ve İHH tanısı konan 16 erkek hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmadır. Çalışmaya başlamadan önce Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alındı (Kurul karar no: 01-613). Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklendi (Proje no: TST-08-385). Hastalara, testler ve kullanacakları ilaç/ilaçlar hakkında bilgi verildi. Çalışmayı kabul edenlerden Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak imzalı onam kağıdı alınarak, protokole dahil edildi. Çalışma Endokrinoloji Bilim Dalı ve Nöroloji Ana Bilim Dalı işbirliği ile gerçekleştirilmiştir.

Hastalar: Çalışmaya İHH tanısı konan 16 erkek hasta alındı. Hastalığın tanısı; klinik bulgular, hormonal inceleme, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle kondu. Başka bir hormonal veya sistemik hastalığı olanlar, 6 ay öncesine kadar hipogonadizm tedavisi alanlar ve tedaviye uyum sağlamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İHH tanısı hastalıkla uyumlu anamnez ve fizik muayene bulgularının tespit edilmesi ve LH, FSH, serbest ve total testosteron düzeylerinin düşük ölçülmesi ile kondu.

Anamnezde; hipogonadizmin başlama yaşı, medeni hali, daha önce çocuk sahibi olup olmadığı, libido durumu, ereksiyon ve ejakülasyonun yeterli olup olmadığı öğrenildi. Ayrıca görme ve koku alma bozukluğu, galaktore, daha önce ilaç kullanıp kullanmadığı sorgulandı. Fizik muayene bulgularından tedavi sonrasında tekrarlamak

üzere; hastanın boyu, kilosu, vücut kitle indeksi, kulaç mesafesi, baş-pubis ve pubis-topuk mesafesi ölçüldü. Vücut kıl dağılımı, kas kitlesi ve gücü, yağ dağılımının şekli, jinekomasti ve galaktore olup olmadığı özellikle değerlendirildi. Ayrıca görme ve koku muayenesi de yapıldı. Penis boyu cetvel ile cm olarak, testis volümü Prader orşimetresi ile ml olarak ölçüldü. Testislerin ortalama volümü alındı.

Tüm hastalara İHH tanısı kondu. Hipogonadizm tüm hastalarda puberteden önce başlamıştı. Hastalardan biri hariç diğerleri (Evlili olan bir hasta daha önce 6 ay tedavi almıştı ve bir çocuğu vardı. Bu hasta son 1 yıldır tedavi almıyordu) daha önce hipogonadizm yada başka bir hastalığa yönelik herhangi bir tedavi almamıştı. 3 hasta evli diğerleri bekar. Hiç birinde hormonal dengeyi ve metabolizmayı etkileyebilecek başka bir hastalık yoktu. Hiçbir hastada gonadotropin tedavisinin kontrendike olduğu bir durum yoktu.

Tüm bireylerin bir gecelik açlık sonrası venöz kan örneklerinde, tam kan sayımı, sedimentasyon, açlık kan şekeri, kalsiyum, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kan üre azotu (BUN), kreatinin, ürik asit, total protein, albümin, homosistein, C-reaktif protein (CRP) düzeyleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında çalışıldı. Lipid profili bir gecelik açlık sonrası serum total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid (Beckman Coulter, Synchron LX 20/LX20 pro, mg/dl) düzeyleri ile enzimatik reaksiyonlar ile ölçüldü.

Hormonal tetkikler Erciyes Üniversitesi Nükleer Tıp laboratuvarında çalışıldı. Hastaların tanı anındaki ve tedavi sonrası takiplerindeki serum örnekleri sabahın erken saatinde alındı. Gonadotropin tedavisi başlanan hastaların serumları ise ilaç enjeksiyonu yapılmadan önce alındı. Alınan serum örneklerinden tedavi öncesi ve sonrasında serbest testosteron (sTest), total testosteron (tTest), follikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4), anti TPO (aTPO), tiroid stimulan hormon (TSH), prolaktin (PRL), östradiol (E2), kortizol, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) ve insülin düzeyleri çalışıldı.

FSH (ACS:180, Bayer, Germany) kemiluminesens yöntemi ile (normal değer erkek için; 1,4-8,1 mIU/ml), LH (ACS:180, Bayer, Germany) kemiluminesens yöntemi ile (normal değerler: erkek için; 1,5-9,3 mIU/ml), sTest (Biosource, Nivelles, Belgium) RIA kiti ile (normal değerler: erkek için; 8,9-42,5 ng/ml), tTest (Biosource,

Nivelles, Belgium) RIA kiti ile (normal değerler erkek için: erkek için; 134-625 ng/ml), insülin (Biosourche, Nivelles, Belgium) RIA kiti ile (μ U/ml), östradiol (ACS:180, Bayer, Germany) kemiluminesens yöntemi ile (normal değerler: erkek için; 0-52 pg/ml), PRL (ACS:180, Bayer, Germany) kemiluminesens yöntemi ile (normal değerler: erkek için; 2-18 ng/ml), IGF-1 (Biosourche, Nivelles, Belgium) RIA kiti ile (normal değerler: 107-310 ng/ml), sT3 (Biosourche, Nivelles, Belgium) RIA kiti ile (normal değerler: erkek için; 2,2-4,7 pg/ml), sT4 (Biosourche, Nivelles, Belgium) RIA kiti ile (normal değerler: erkek için; 8-20 pg/ml), TSH (Biosourche, Nivelles, Belgium) RIA kiti ile (normal değerler: erkek için; 0,2-4,5 mikroU/ml), antiTPO (Biosourche, Nivelles, Belgium) RIA kiti ile (normal değer 0-60) çalışılmıştır.

Kemik yaşı tayini için tedaviden önce ve sonra sol el-bilek grafisi çekildi. Hastaların tamamının hipotalamus, hipofiz ve sella yapısını incelemek amacıyla hipofiz MR'ları çekildi. Tanı konulduktan sonra, hastalığın hipotalamus yetmezliğine mi yoksa hipofizer nedenlere mi bağlı olduğunu anlamak için dinamik testlerden hCG sitümlasyon testi yapıldı. Bütün hastalara hCG sitümlasyon testi 3 gün süreyle 2000 İÜ hCG intamusküler enjeksiyon ile yapıldı. 4. Gün serbest ve total testosteron ölçümü için kan alındı. Kan örneği alındıktan sonra bir doz daha hCG enjeksiyonu yapıldı. 5. gün tekrar serbest ve total testosteron ölçümü için kan alındı. Ölçülen hormon düzeylerinin %50 ve daha fazla artması durumunda teste cevap var kabul edildi.

Tedavi öncesi ve sonrasında tüm hastaların glikoz ve insülin düzeyini belirlemek için; en az 3 gün serbest karbonhidrat diyeti, sonra geceden itibaren aç olan hastalara 75 gram glikoz solüsyonu ve 300 cc su ağızdan 5 dakikada içirilerek OGTT (Oral glikoz tolerans testi) yapıldı. Hastalardan bu testin 0.,30., 60., 90. ve 120. dakikalarında serum glikoz ve eş zamanlı olarak insülin düzeyi tayini için venöz kan örnekleri alındı. Bu test tedavi sonrasında tekrarlandı. Hastalara DM, bozuk glikoz toleransı ve bozulmuş açlık glikozu tanısı Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) kriterlerine göre konuldu (42,60,83).

ADA'nın tanımına göre:

Bozulmuş açlık glikozu: Açlık glikozu ≥ 110 mg/dl < 126mg/dl

Bozulmuş glikoz toleransı: Açlık glikozu < 110mg/dl ve

OGTT'nde 2. saat kan şekeri 140-200mg/dl

Diyabetes Mellitus: Açlık glikozu ≥ 126 mg/dl veya

OGTT'de 2. saat kan şekeri ≥ 200 mg/dl olarak kabul edilir.

OGTT'ndeki bazal (açlık) glikoz ve insülin düzeyleri esas alınarak insülin direncinin belirlenebilmesi için HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment) formülü ile hesaplandı (60,83). Buna göre;

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Açlık glikoz düzeyi (mmol/L)} \times \text{Açlık insülin düzeyi } (\mu\text{IU/mL})}{22.5}$$

Bu formüle göre yüksek HOMA-IR skoru düşük insülin duyarlılığını (yüksek insülin direncini) göstermektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda genel olarak HOMA-IR düzeyi $\geq 2,7$ olan değerler yüksek (artmış insülin direnci) olarak kabul edilmiştir (60,83).

Ayrıca OGTT'ndeki elde edilen glikoz ve insülin değerleri ile eğrinin altında kalan alan (AUC: Area under the curve) matematiksel yamuk formülü kullanılarak hesaplandı.

$$\text{AUC}_{\text{gli}} = \frac{(\text{gli}_0 + \text{gli}_{30}) \times 30 + (\text{gli}_{30} + \text{gli}_{60}) \times 30 + (\text{gli}_{60} + \text{gli}_{90}) \times 30 + (\text{gli}_{90} + \text{gli}_{120}) \times 30}{2}$$

Gli, 0, 30, 60, 90, 120: OGTT'nde 0., 30., 60., 90., 120. Dakika glikozları (mg/dl).

$$\text{AUC}_{\text{ins}} = \frac{(\text{ins}_0 + \text{ins}_{30}) \times 30 + (\text{ins}_{30} + \text{ins}_{60}) \times 30 + (\text{ins}_{60} + \text{ins}_{90}) \times 30 + (\text{ins}_{90} + \text{ins}_{120}) \times 30}{2}$$

İns 0, 30, 60, 90, 120: OGTT'nde 0., 30., 60., 90., 120. dakika insülinleri ($\mu\text{IU/ml}$).

Hastalara metabolik sendrom tanısı NCEP ATP III kriterlerine göre konuldu. Buna göre NCEP ATP III tanımı beş kriterden en az üçünü içermelidir (Tablo 1). Tüm hastalarda Metabolik Sendrom takip kriterleri gonadotropin tedavisi öncesi ve sonrasında tekrarlanmak üzere; boyları cm, kiloları kg olarak ölçüldü. Vücut kitle

indeksi (VKİ, kg/m²) kilonun, boyun metre cinsinden karesine bölünerek hesaplandı. Bel çevresi, kişi ayakta dururken, göğüs kafesinin en alt kısmı (son kosta) ile iliyağ kemiğın en üst düzeyi esas alınarak inspirasyon ve ekspirasyonda ölçüldü ve ortalaması alındı. Kalça çevresi kalçanın en geniş yerinden cm olarak ölçüldü. Daha sonra bel/kalça oranı (bel çevresi(cm) / kalça çevresi(cm)) hesaplandı. Vücut yağ oranları % olarak Tanita (Vücut composition analyzer, vücut yağ oranını % olarak ölçen cihaz) ile ölçüldü. Tüm hastalarda bir gecelik açlık sonrası homosistein (HPLC-µmol/L) kromosistem ile, C-reaktif protein (CRP-mg/L) ultrasensitif metod ile serum düzeyleri çalışıldı.

İHH'in uyku yapısı ve evreleri üzerine etkisi, tedavi ile bu parametrelerdeki değişiklikler polisomnografi kaydı ile ölçüldü. Tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrası polisomnografi çekimleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı içerisindeki Uyku Laboratuvarı'nda yapıldı.

Polisomnografi: Hastalara bazalde ve tedaviden 1 yıl sonra olmak üzere iki kez polisomnografi (PSG) çekimi yapılmıştır. Tüm-gece PSG bilgisayarlı kayıt sisteminde (Somnostar Alpha, Grass Telefactor) yapılmıştır. PSG'de bulunan kanallar: (1) uyku skorlaması için; altı-kanal EEG (elektroensefalografi) (F4-M1, C4-M1, O4-M1, F3-M2, C3-M2, O3-M2), iki-kanal EOG (elektrookülografi), ve bir-kanal çene EMG (elektromyografi) kaydı, (2) solunum kaydı için termistör ve nazal kanül, göğüs ve abdomene piezo-cyristal kemerler ve puls oksimetri, (3) iki derivasyonlu EKG, (4) bilateral tibial EMG ve vücut hareket sensörü.

Bütün kayıtlar 30 sn'lik epoklarda, Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi 2007 kurallarına göre skorlanmıştır (84). Uyku evreleri; uyanıklık (W), N1 (evre 1 uyku), N2 (evre 2 uyku), N3 (yavaş dalga uykusu) ve R (REM uykusu) şeklinde skorlanmıştır. Uyku parametreleri: (1) uyku skoru verileri; toplam uyku zamanı (TST; dak), uyku latansı (SL; ışıklar kapandıktan sonra her hangi bir uyku evresine kadarki süre, dak), uyku etkinliği yüzdesi ([TST / toplam kayıt zamanı] x 100), uyku başlangıcından sonraki uyanıklık (WASO; toplam kayıt süresince olan evre W - SL, dak), her uyku evresindeki TST (her evredeki süre / TST), REM latansı (uyku başlangıcından ilk REM epoğuna kadarki süre, dak); (2) solunum olayları; apne indeksi (AI; apnelerin toplam sayısı x 60 / TST), hipopne indeksi (HI; hipopnelerin toplam sayısı x 60 / TST), apne hipopne indeksi (AHI; apne ve hipopnelerin toplam

sayısı x 60 / TST). Obstrüktif apne, solunum çabasının eşlik ettiği 10 sn'den uzun süre termal sensör tepe sinyalinde bazal genliğe göre %90 veya daha fazla düşme olarak tanımlandı. Obstrüktif hipopne, solunum çabasının eşlik ettiği 10 sn'den uzun süre nazal kanül sinyal genliğinde bazale göre \geq %30 azalma ve olay öncesi bazal saturasyona göre \geq %4 azalma, veya nazal kanül sinyal genliğinde bazale göre \geq %50 azalma ve olay öncesi bazal saturasyona göre \geq %3 azalma veya arousal olması şeklinde tanımlandı; (3) hareket olayları; uykuda periyodik bacak hareketleri (PLMS) indeksi (PLMI; PLMS sayısı x 60 / TST). Uyku skorlaması uyku konusunda uzmanlaşmış bir doktor (Sİ) tarafından, tedavi öncesi veya sonrasında kör olarak yapıldı.

Tedavi Planı: hCG testi sonuçları da dikkate alınarak hastalara öncelikle hCG tedavisi planlandı. Tedaviye haftada 3 gün 1500-2000 ünite İM hCG enjeksiyonu ile başlandı. Testis volümleri 8-10 ml'ye ulaştığında (ortalama 6 ay sonra) tedaviye r-hFSH'ı eklendi. hCG+r-hFSH tedavisi kombinasyon tedavisi, bekar hastalarda virilizasyon sağlanıp testis volümü ve sperm sayısı normale ulaştığında yada bu bulgularda tedaviyle daha fazla gelişme elde edilemediğinde, evli hastalarda ise fertilitte sağlandığında kesildi. Gonadotropin tedavisinin 1. yılında tüm hastaların kontrol muayene ve tetkikleri yapıldı. Daha sonra 3 haftada bir intramusküler testosteron enjeksiyonuna geçildi. Çalışma süresince hiçbir hastaya hormon profilini, serum glikoz ve insülin düzeyini, metabolik sendrom takip kriterlerini ve uyku yapısını etkileyebilecek başka bir ilaç kullanılmadı.

İstatistiksel Yöntemler: Parametrik koşulu sağlayan verilerin dağılımı $X \pm SD$ olarak tanımlandı. Verilerdeki normallik analizi Shapiro-Wilk Testi ile yapıldı. Normal dağılıma uyan iki grup arasındaki istatistiksel fark Paired-t Önemlilik Testi ile belirlendi. Gruplardaki eş verilerin karşılaştırılmasında parametrik koşul sağlayanlarda Paired-t Testi, sağlamayanlarda Wilcoxon-Rank Testi kullanıldı. Değişkenler arasında Spearman korelasyon katsayısı hesaplanarak ilişki bakıldı. SPSS 16.0 istatistik paket programı kullanıldı. Anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Ölçüme dayanmayan veriler yüzde olarak tanımlandı.

BULGULAR

Çalışmaya İHH tanısı konmuş 16 erkek hasta alındı. Hastaların ortalama kronolojik yaşları $27,5\pm 10,49$ yıl, ortalama kemik yaşları $16,31\pm 2,09$ yıl olup kemik yaşları, kronolojik yaşlarından belirgin olarak düşüktü. Ortalama vücut kitle indeksini $25,69\pm 4,62$ kg/m², ortalama testis volümlerini $3,62\pm 0,72$ ml, ortalama penis boylarını (uzatılarak) $3,63\pm 0,71$ cm, boylarını $175,31\pm 12,80$ cm, kilolarını $79,29\pm 19,53$ kg olarak tespit ettik (Tablo 2,3).

Tedaviden önce 11 hastada jinekomasti vardı. Tedavi öncesi Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) kriterlerine göre 5 hastada (%31,2) bozulmuş açlık glikozu, NCEP-ATP III (Natioanal Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III, NCEP ATP III) sınıflamasına göre 2 hastada (%12,5) metabolik sendrom tanısı konuldu. Hastalara tam konduktan sonra tedavi başlandı.

Bütün hastalar toplam 1 yıl tedavi edildi. Hastalar tedaviden sonra, fizik muayene ve laboratuvar yöntemleri ile tekrar değerlendirildi. Bu sürede tüm hastaların sekonder seks karakterlerinde, testis volümlerinde artma ve erkek genotipi ile uyumlu gelişim izlendi. Tedaviden sonra tedavi öncesi jinekomastisi olan 11 hastada jinekomasti devam etti, diğer 5 hastada tedaviden sonra jinekomasti izlenmedi. Tedavi öncesi ADA kriterlerine göre bozulmuş açlık glikozu tanısı konan 5 hastadan sadece 1 tanesinde (%6,25) tedavi sonrası bozulmuş açlık glikozu devam etti, diğer 15 hastada tedavi sonrası dönemde bozulmuş açlık glikozu, glikoz tolerans testi bozukluğu ve DM tanısı tespit edilmedi. Tedavi öncesi NCEP-ATP III sınıflamasına göre metabolik sendrom tanısı konan 2 hastadan biri (%6,25) tedavi sonrası metabolik

sendrom tanısına uyuyordu. Diğer 15 hastada tedavi sonrası dönemde metabolik sendrom tanısı tespit edilmedi.

Hastaların tedavi sonrası ortalama kemik yaşları istatistiksel açıdan da anlamlı ($p<0,01$) derecede artarak $17,06\pm 1,48$ yıl oldu. Kemik yaşları hala kronolojik yaşlarından belirgin olarak düşüktü. Tedaviden sonra ortalama vücut kitle indeksi $25,69\pm 4,67$ kg/m^2 'ye yükseldi, ancak bu artış istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p<0,902$). Tedaviden sonra testis volümü $9,06\pm 1,34$ ml'ye yükseldi ve bu artış istatistiksel açıdan da anlamlıydı ($p<0,001$). Ortalama penis boyları (uzatılarak) ise $7,88\pm 1,15$ cm'ye yükseldi ve bu artış da istatistiksel açıdan da anlamlı ($p<0,001$) idi. Hastaların tedavi sonrası boyları $176,19\pm 11,46$ cm'ye yükseldi ve bu artış istatistiksel açıdan da anlamlı ($p<0,008$) idi. Tedaviden sonra hastaların kiloları $80,56\pm 17,40$ kg'a yükseldi, ancak bu artış istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p<0,220$) (Tablo 4).

Hastalardan üçü evli idi ve 2 hastada tedavi sonrasında fertilitate sağlandı. Tanı aşamasında hastalara LH (hCG) sitümlasyon testi yapıldı. Tedaviden önce hastaların bazal, LH sitümlasyon testinin 4. ve 5. gününde bakılan total ve serbest testosteron düzeylerinde tedaviden sonra istatistiksel açıdan da anlamlı derecede artış olduğu görüldü (Tablo 5).

Bu çalışmada elde ettiğimiz bulgulardan biride IGF-1 düzeyiyle ilgiliydi. Tedavi ile IGF-1 düzeyi belirgin arttı ve bu artış istatistiksel açıdan da anlamlıydı ($p<0,019$). Bu artış, epifizlerin kapanma yaşı olarak kabul edilen 21 yaşın altındaki hastalarda daha belirgindi. Tedaviden sonra prolaktin düzeyleri belirgin arttı ve bu artış istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p<0,008$). Tedavi öncesi ölçülen östradiol düzeyleri de tedavi sonrasında arttı ve bu artış da istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p<0,013$) (Tablo 6).

Tüm hastaların, tedaviden önce ve sonra, tüm vücut yağ oranı da değerlendirildi. Hastaların tedaviden önce ölçülen vücut yağ oranı tedaviden sonra istatistiksel açıdan da anlamlı derecede ($p<0,019$) düştü. Tedavi öncesinde tüm hastalarda ortalama bel çevresi $93,25\pm 16,06$ cm olarak ölçüldü ve tedavi sonrası ortalama bel çevresi $92,25\pm 15,52$ cm'ye düştü, ancak bu düşüş istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0,119$) değildi. Tedavi öncesi ölçülen bel-kalça oranı tedavi sonrasında istatistiksel açıdan da anlamlı ($p<0,004$) düştü. Tüm hastalarda tedavi öncesi ortalama CRP düzeyleri ile tedavi sonrası ortalama CRP düzeyleri karşılaştırıldığında; tedavi sonrası CRP düzeyleri düştü, ancak bu düşüş istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0,529$) değildi. Bu çalışmada elde

ettiğimiz bulgulardan biride homosistein düzeyiyle ilgiliydi. Tedavi ile homosistein düzeyi düştü ancak bu düşüş istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p<0,315$) (Tablo 7).

Tüm hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası lipid profili (Trigliserid, total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol) düzeyleri ölçüldü. HDL kolesterol düzeyinde istatistiksel açıdan anlamlı olmayan azalma ve total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid düzeylerinde ise istatistiksel açıdan anlamlı olmayan azalma tespit edildi (Tablo 8).

Tedavi öncesi ve sonrasında tüm hastaların serum glikoz ve insülin düzeylerini belirlemek için OGTT (Oral glikoz tolerans testi) yapıldı. Tedavi öncesi ortalama bazal (açlık) glikoz düzeyleri $83,50\pm6,95$ mg/dl'den tedavi sonrasında $82,75\pm6,73$ mg/dl'ye düştü ancak bu düşüş istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p<0,753$). 2. saat ortalama glikoz düzeyleri tedavi öncesi $101,44\pm17,58$ mg/dl'den tedavi sonrasında $89,88\pm14,11$ mg/dl'ye düştü ve bu düşüş istatistiksel açıdan da anlamlıydı ($p<0,038$). Bazal insülin düzeyleri tedavi öncesi $30,03\pm27,30$ μ IU/ml'den tedavi sonrası $21,88\pm26,14$ μ IU/ml'ye düştü ve bu düşüş istatistiksel açıdan da anlamlıydı ($p<0,003$) (Tablo 9).

Tüm hastalarda insülin direnci HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment) formülü ile hesaplandı. Bu formüle göre yüksek HOMA-IR skoru ($\geq 2,7$ olması) düşük insülin duyarlılığını (yüksek insülin direncini) göstermektedir. Tedavi öncesi ortalama HOMA-IR düzeyleri $6,07\pm5,37$ 'den tedavi sonrasında $4,36\pm5,32$ ' ye geriledi ve bu düşüş istatistiksel açıdan da anlamlıydı ($p<0,005$). Ayrıca OGTT'ndeki elde edilen glikoz ve insülin değerleri ile eğrinin altında kalan alan (AUC: Area under the curve) matematiksel yamuk formülü kullanılarak hesaplandı. Ortalama AUC glikoz değerleri tedaviden sonra artış gösterdi ve bu artış istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p<0,271$). Ortalama AUC insülin düzeyleri ise tedaviden sonra belirgin olarak düştü ve bu düşüş istatistiksel açıdan da anlamlıydı ($p<0,006$) (Tablo 10).

KORELASYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tedaviden önce ve sonra, hastaların bazı özelliklerinin bir biri ile olan korelasyonu da değerlendirildi. Tedavi öncesi testis volümü ile tedavi öncesi LH (hCG) testinin 4. ve 5. gün serbest testosteron değerleri arasında istatistiksel açıdan da anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi. Tedavi sonrasında testis volümü ile testosteron düzeyleri

arasında korelasyon bulunmadı (Tablo 11,12).

Tedavi öncesi trigliserid düzeyi ile tedavi öncesi bazal total testosteron, LH testinin 4. ve 5. gün total testosteron, LH testinin 4. gün serbest testosteron düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif korelasyon tespit edildi. Tedavi öncesi trigliserid düzeyi ile tedavi öncesi LH testinin 5. gün serbest testosteron düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi. Tedavi sonrasında trigliserid düzeyi ile testosteron düzeyleri arasında korelasyon bulunmadı (Tablo 11,12).

Tedavi öncesi HDL kolesterol düzeyi ile tedavi öncesi bel-kalça oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif korelasyon tespit edildi. Tedavi öncesi HDL kolesterol düzeyi ile tedavi öncesi vücut yağ oranı, LH testinin 5. gün total testosteron ve LH testinin 4. ve 5. gün serbest testosteron düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi. Tedavi sonrası HDL kolesterol düzeyi ile bel-kalça oranı, vücut yağ oranı ve testosteron düzeyleri arasında korelasyon bulunmadı (Tablo 11,12).

Tedavi öncesi bel çevresi ile tedavi öncesi vücut yağ oranı, bel-kalça oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi. Tedavi sonrası bel çevresi ile tedavi sonrası vücut yağ oranı, bel-kalça oranı, HOMA-IR düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi (Tablo 11,12).

Tedavi öncesi vücut yağ oranı ile tedavi öncesi homosistein ve LH testinin 5. Gün total testosteron düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif korelasyon tespit edildi. Tedavi öncesi vücut yağ oranı ile tedavi öncesi bel-kalça oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi. Tedavi sonrası vücut yağ oranı ile bel-kalça oranı, homosistein, testosteron düzeyleri arasında korelasyon bulunmadı (Tablo 11,12).

Tedavi sonrası homosistein düzeyi ile tedavi sonrası HOMA-IR düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi (Tablo 11,12).

Tedavi sonrasında da devam eden tek korelasyon ilişkisi bel çevresi ile bel-kalça oranı ve vücut yağ oranı arasında tespit edildi (Tablo 11,12).

Hastaların 1 yıl gonadotropin tedavisi öncesi ve sonrası polisomnografi parametreleri Tablo 13'de gösterilmiştir. Toplam uyku zamanı (Tedavi öncesi 328.3 ± 54.1 dakika, tedavi sonrası 305.0 ± 56.3 dakika, sırasıyla; $p < 0.05$) ve uyku etkinliği (Tedavi öncesi 87.8 ± 8.9 dakika, tedavi sonrası 82.6 ± 11.6 dakika, sırasıyla; $p < 0.05$)

tedaviden sonra öncesine göre anlamlı şekilde uzun bulundu. Uyku evrelerinin süre ve yüzdeleri tedavi öncesi ve sonrasında farklı değildi. Solunum parametrelerinden Apne indeksi (AI), Hipopne indeksi (HI) ve Apne-hipopne indeksi (AHI) tedavi öncesi ve sonrasında değişmezken, REM uyku evresi esnasındaki minimum O₂ (Oksijen) saturasyonu (Tedavi öncesi %88.5 ± 5.8, tedavi sonrası %90.7 ± 5.8, sırasıyla; p < 0.05) tedavi sonrasında düşük bulundu.

Hastalar tedavi sırasında görülen komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde hCG ve r-hFSH preparatlarının enjeksiyon yerinde hafif ağrı meydana geldi. Bunun dışında ciddi bir yan etki görülmedi.

Tablo 2. Hastaların tedavi öncesi yaş, boy, kilo, vücut yağ oranı ve vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri

n	Yaş (yıl) $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	Boy (cm) $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	Kilo (kg) $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	Vücut Yağ Oranı (%) $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (kg/m²) $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>
16	27,50 ±10,49 23,00(18,75-36,25)	175,31 ±12,80 178,00(174,25-181,50)	79,29±19,53 80,00(63,25-94,23)	22,53±8,55 23,35(16,88-29,40)	25,69±4,62 26,25 (20,65- 30,22)

Tablo 3. Hastaların tedavi öncesi penis uzunluğu, testis volümü, kemik yaşı, bel çevresi ve bel-kalça oranı değerleri

Penis Uzunluğu (cm) $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	Testis Volümü (ml) $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	Kemik Yaşı (yıl) $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	Bel Çevresi (cm) $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	Bel-Kalça Oranı $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>
3,63±0,71 4,00(3,00-4,00)	3,62±0,72 4,00(3,25-4,00)	16,31±2,09 17,50(14,25-18,00)	93,25±16,06 95,00(79,25-105,00)	0,84±0,11 0,82(0,79-0,87)

Tablo 4. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), testis volümü, penis uzunluğu, kemik yaşı değerlerinin karşılaştırılması

	Boy (cm) $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25p – %75p)</i>	Kilo (kg) $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25p – %75p)</i>	VKİ (Vücut Kitle İndeksi) (kg/m²) $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25p – %75p)</i>	Testis Volümü (ml) $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25p – %75p)</i>	Penis Uzunluğu (cm) $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25p – %75p)</i>	Kemik Yaşı (yıl) $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25p – %75p)</i>
Tedavi Öncesi	175,31 ±12,80 178,00(174,25- 181,50)	79,29±19,53 80,00(63,25- 94,23)	25,69±4,62 26,25 (20,65- 30,22)	3,62±0,72 4,00(3,25-4,00)	3,63±0,71 4,00(3,00-4,00)	16,31±2,09 17,50(14,25-18,00)
Tedavi Sonrası	176,19±11,46 179,00(175,25- 181,50)	80,56±17,40 83,00(67,00- 92,88)	25,69±4,67 26,40(20,88-29,70)	9,06±1,34 9,00(8,00-10,00)	7,88±1,15 8,00(7,00-9,00)	17,06±1,48 18,00(16,25-18,00)
P	0,008*	0,220	0,902	<0,001*	<0,001*	0,01*

*önceki ve sonraki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır(p<0,05)

Tablo 5. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası bazal total ve serbest testosteron değerleri ve LH stimülasyon testine cevap değerlerinin karşılaştırılması

	Bazal Total Testosteron (ng/ml) $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	LH Stimülasyon Testi Cevabı 4.Gün Total Testosteron (ng/ml) $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	LH Stimülasyon Testi Cevabı 5.Gün Total Testosteron (ng/ml) $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	Bazal Serbest Testosteron. (ng/ml) $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	LH Stimülasyon Testi Cevabı 4.Gün Serbest Testosteron. (ng/ml) $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	LH Stimülasyon Testi Cevabı 5.Gün Serbest Testosteron. (ng/ml) $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>
Tedavi Öncesi	61,56±52,97 39,00(23,75-114,50)	172,75±141,39 140,50(55,75-289,50)	293,63±357,92 170,50(58,00-428,50)	2,46±1,50 2,13(1,33-3,47)	7,61±6,26 6,49(2,43-11,35)	10,62±12,94 7,68(3,33-14,17)
Tedavi Sonrası	543,75±228,53 512,00(386,50-658,25)	646,44±307,60 512,00(410,00-864,00)	669,44±270,94 558,00(448,00-877,75)	18,16±8,64 16,28(11,04-24,68)	21,44±11,41 18,18(13,56-26,09)	24,31±14,02 19,50(15,53-37,79)
P	<0,001*	<0,001*	0,002*	<0,001*	<0,001*	0,002*

*önceki ve sonraki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır(p<0,05)

Tablo 6. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası prolaktin, IGF-1, östradiol değerlerinin karşılaştırılması

	Prolaktin (ng/ml) $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	IGF-1 (ng/ml) $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	Östradiol (pg/ml) $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>
Tedavi Öncesi	4,63±3,35 3,60(1,81-8,46)	370,13±176,36 369,00(198,75-477,25)	22,87±15,49 18,80(13,33-34,60)
Tedavi Sonrası	7,15±4,94 5,40(2,58- 12,45)	474,51±200,76 458,50(347,25-603,90)	42,32±27,46 40,59(17,62-58,70)
p	0,008*	0,019*	0,013*

*önceki ve sonraki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır(p<0,05)

Tablo 7. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası bel çevresi, bel-kalça oranı, CRP, homosistein, vücut yağ oranı değerlerinin karşılaştırılması

	Bel Çevresi (cm) $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25p – %75p)</i>	Bel-Kalça Oranı $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25p – %75p)</i>	CRP (mg/L) $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25p – %75p)</i>	Homosistein (μmol/L) $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25p – %75p)</i>	Vücut Yağ Oranı (%) $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25p – %75p)</i>
Tedavi Öncesi	93,25 \pm 16,06 95,00(79,25-105,00)	0,84 \pm 0,11 0,82(0,79-0,87)	4,65 \pm 4,17 3,15(3,02-3,51)	12,98 \pm 5,04 12,95(9,28-17,13)	23,53 \pm 8,55 23,35(16,88-29,40)
Tedavi Sonrası	92,25 \pm 15,52 94,00(77,25-104,25)	0,81 \pm 0,09 0,80(0,78-0,84)	4,11 \pm 1,85 3,22(3,12-4,25)	11,39 \pm 4,14 11,40(8,43-13,70)	20,18 \pm 8,40 21,50(15,05-25,30)
P	0,119	0,004*	0,529	0,315	0,019*

*önceki ve sonraki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır(p<0,05)

Tablo 8. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası trigliserid, total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol değerlerinin karşılaştırılması

	Trigliserid (mg/dl)	Kolesterol (mg/dl)	LDL Kolesterol (mg/dl)	HDL Kolesterol (mg/dl)
	$\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort (%25 p – %75 p)</i>	$\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort (%25 p – %75 p)</i>	$\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort (%25 p – %75 p)</i>	$\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort (%25 p – %75 p)</i>
Tedavi Öncesi	143,50±132,50 114,00(70,25-142,00)	190,63±53,07 200,00(146,00-212,50)	110,06±44,65 112,50(69,75-143,75)	48,88±15,49 43,50(36,00-64,75)
Tedavi Sonrası	98,56±49,10 89,00(60,25-120,00)	171,44±41,13 463,00(150,50-193,00)	106,06±33,52 101,50(82,00-134,75)	46,00±14,26 42,50(34,75-57,75)
P	0,140	0,059	0,534	0,604

Tablo 9. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası bazal glikoz, 2. saat glikoz, bazal insülin değerlerinin karşılaştırılması

	Bazal Glikoz (mg/dl) $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	2.Saat Glikoz (mg/dl) $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	Bazal İnsülin (μIU/ml) $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>
Tedavi Öncesi	83,50 \pm 6,95 83,50(77,25-89,50)	101,44 \pm 17,58 100,50(84,75-118,25)	30,03 \pm 27,30 21,20(12,76-32,40)
Tedavi Sonrası	82,75 \pm 6,73 81,00(78,50-87,75)	89,88 \pm 14,11 89,00(78,25-100,00)	21,88 \pm 26,14 17,27(5,89-22,13)
p	0,753	0,038*	0,003*

*Önceki ve sonraki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. (p<0,05)

Tablo 10. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası HOMA-IR, AUC glikoz, AUC insülin değerlerinin karşılaştırılması

	HOMA-IR $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	AUC Glikoz (mg/dl) $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>	AUC İnsülin (μIU/ml) $\bar{X} \pm S.S$ <i>Ort(%25 p – %75 p)</i>
Tedavi Öncesi	6,07 \pm 5,37 4,48(2,72-6,97)	12678,75 \pm 1452,94 12682,50(11606,25-13413,75)	9066,25 \pm 5357,60 8310,00(4432,50-12517,50)
Tedavi Sonrası	4,36 \pm 5,32 3,53(1,23-4,35)	13062,81 \pm 1685,04 12697,50(11557,50-14418,75)	7389,06 \pm 6209,03 5850,00(2730,00-10320,00)
P	0,005*	0,271	0,006*

*önceki ve sonraki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır(p<0,05)

Tablo 11. Bazı değişkenler arasındaki tedavi öncesi korelasyon değerleri

	Testis Volümü	Trigliserid	LDL	HDL	Kolesterol	Bel Çevresi	Vücut Yağ Oranı	Bel-Kalça Oranı	Homosistein	CRP	HOMA-IR	Bazal Total Testost.	LH Testi 4. Gün Total Testost.	LH Testi 5. Gün Total Testost.	Bazal Serbest Testost.	LH Testi 4.Gün Serbest Testost.	LH Testi 5.Gün Serbest Testost.
Testis Volümü	1	-0,337	-0,035	-0,064	-0,054	0,327	0,008	-0,105	0,318	0,236	0,298	0,467	0,407	0,407	0,283	0,589*	0,569*
Trigliserid		1	0,047	-0,365	0,200	-0,105	0,329	-0,003	-0,341	0,069	-0,112	-0,559*	-0,726**	-0,709**	-0,200	-0,644**	0,559*
LDL			1	-0,312	0,918**	-0,043	0,150	0,301	0,012	-0,290	-0,506*	0,174	-0,088	-0,206	0,282	-0,141	-0,115
HDL				1	-0,249	-0,399	0,661**	-0,513*	0,328	0,287	0,009	-0,031	0,368	0,672**	0,272	0,504*	0,555*
Kolesterol					1	-0,052	0,118	0,223	0,050	-0,091	-0,429	0,185	-0,141	-0,179	0,415	-0,129	-0,074
Bel Çevresi						1	0,620*	0,622*	-0,334	0,385	0,242	0,245	0,204	-0,214	-0,012	0,024	-0,092
Vücut Yağ Oranı							1	0,637**	-0,526*	0,296	-0,135	0,003	-0,194	-0,576*	-0,224	-0,335	-0,497
Bel-Kalça Oranı								1	-0,428	0,132	-0,069	0,064	0,047	-0,417	-0,233	-0,236	-0,362
Homosistein									1	-0,166	0,209	0,277	0,121	0,444	0,306	0,197	0,294
CRP										1	-0,012	-0,045	0,178	0,258	0,089	0,401	0,338
HOMA-IR											1	0,128	0,435	0,165	-0,150	0,206	0,150
Bazal Total Testosteron												1	0,570*	0,455	0,681**	0,434	0,397
4.Gün Total Testosteron													1	0,688**	0,300	0,738**	-0,609*
5.Gün Total Testosteron														1	0,306	0,888*	0,915*
Bazal Serbest Testosteron															1	0,271	0,306
4.Gün Serbest Testosteron																1	0,953**
5.Gün Serbest Testosteron																	1

* Değişkenler arasındaki ilişki 0,05 seviyesinde anlamlı

** Değişkenler arasındaki ilişki 0,01 seviyesinde anlamlı

Tablo 12. Bazı değişkenler arasındaki tedavi sonrası korelasyon değerleri

	Testis Volümü	Trigliserid	LDL	HDL	Kolesterol	Bel çevresi	Vücut Yağ Oram	Bel-Kalça Oram	Homosistein	CRP	HOMA-IR	Bazal Total Testost.	LH Testi 4.Gün Total Testost.	LH Testi 5.Gün Total Testost.	Bazal Serbest Testost.	LH Testi 4.Gün Serbest Testost.	LH Testi 5.Gün Serbest Testost.
Testis Volümü	1	-0,433	-0,036	-0,076	-0,023	0,338	0,138	0,071	0,358	0,604	0,443	0,006	0,047	-0,013	0,116	0,296	0,283
Trigliserid		1	0,506*	-0,163	0,489	0,115	0,232	0,342	-0,263	-0,183	0,141	-0,121	-0,316	-0,233	-0,210	-0,406	-0,434
LDL			1	0,058	0,921**	0,074	0,167	0,335	-0,333	-0,041	-0,099	-0,238	-0,191	-0,270	-0,007	-0,187	-0,289
HDL				1	0,315	-0,454	-0,649	-0,455	-0,107	-0,054	-0,374	0,247	0,454	0,351	0,395	0,264	0,345
Kolesterol					1	-0,157	-0,069	0,188	-0,414	0,023	-0,227	-0,180	-0,016	-0,109	0,118	-0,090	-0,140
Bel çevresi						1	0,823**	0,549*	0,135	0,352	0,520*	-0,178	-0,408	-0,439	-0,121	-0,068	-0,133
Vücut Yağ Oram							1	0,415	-0,080	0,338	0,337	-0,418	-0,572	-0,594	-0,326	-0,382	-0,453
Bel-Kalça Oram								1	-0,045	-0,125	0,274	-0,298	-0,388	-0,376	-0,185	-0,093	-0,184
Homosistein									1	-0,248	0,730**	0,124	-0,010	0,071	-0,376	-0,113	-0,127
CRP										1	0,072	-0,217	-0,141	-0,242	0,172	0,123	0,187
HOMA-IR											1	-0,075	-0,250	-0,174	-0,380	-0,197	-0,234
Bazal Total Testosteron												1	0,840**	0,900**	0,638**	0,738**	0,694
4.Gün Total Testosteron													1	0,949**	0,661**	0,792**	0,779**
5.Gün Total Testosteron														1	0,685**	0,774	0,753**
Bazal Serbest Testosteron															1	0,876**	0,859**
4.Gün Serbest Testosteron																1	0,979**
5.Gün Serbest Testosteron																	1

* Değişkenler arasındaki ilişki 0,05 seviyesinde anlamlı

** Değişkenler arasındaki ilişki 0,01 seviyesinde anlamlı

Tablo 13: Tedaviden önce ve sonra polisomnografi parametreleri

Değişken	Hastalar Tedaviden önce (n=16)	Hastalar Tedaviden sonra (n=16)	p değeri
Total uyku zamanı, dak	305.0±56.3	328.3±54.1	0.049*
Uyku latansı, dak	18.0±14.1	12.3±7.5	0.233
Uyku etkinliği, %	82.6±11.6	87.8±8.9	0.013*
WASO, min	45.6±34.6	32.7±28.7	0.074
N1, %	10.5±5.5	10.0±6.4	0.535
N1, dak	31.3±16.1	31.1±17.4	0.836
N2, %	57.7±7.8	60.0±8.3	0.234
N2, dak	178.3±43.2	200.4±49.7	0.063
N3, %	22.3±6.9	18.6±6.4	0.056
N3, dak	67.0±18.4	60.3±22.2	0.134
REM, %	9.5±6.5	11.1±6.3	0.733
REM, dak	30.3±21.4	36.5±20.4	0.470
REM latansı, dak	170.0±81.5	153.8±68.2	0.510
AI, NREM, n /saat	1.9±6.5	0.4±0.7	0.905
AI, REM, n / saat	8.7±21.2	10.6±23.4	0.726
AI, total, n / saat	3.7±10.1	5.2±12.6	0.169
HI, NREM, n / saat	3.9±12.4	1.4±2.9	0.799
HI, REM, n / saat	3.2±4.4	7.0±9.4	0.074
HI, total, n / saat	2.8±4.4	4.5±6.8	0.084
AHI, NREM, n / saat	5.9±18.9	1.8±3.5	0.906
AHI, REM, n / saat	11.9±23.4	17.6±27.4	0.155
AHI, total, n / saat	6.6±13.5	9.5±18.3	0.177
Min O ₂ sat, NREM, %	88.7±6.3	88.4±4.7	0.358
Min O ₂ sat, REM, %	90.7±5.8	88.5±5.8	0.013*
Min O ₂ sat, Total, %	88.3±6.1	87.6±5.6	0.193
O ₂ sat <%90, min	4.7±9.2	4.9±10.2	0.500
PLMI, n / saat	0.8±2.3	3.5±9.1	0.236

WASO, uykudan sonraki uyanıklık; N1, evre 1 uyku; N2, evre 2 uyku; N3, yavaş dalga uykusu; AI, apne indeksi; HI, hipopne indeksi; AHI, apne hipopne indeksi; min O₂ sat, minimum O₂ saturasyonu; O₂ sat <%90, %90 altında O₂ saturasyonunda geçen süre ; PLMI, uykuda periyodik bacak hareketleri indeksi.

TARTIŞMA

İHH; tam olarak nedeni bilinmeyen ve hipofizden gonadotropin salgılanmasındaki bozukluk sonucu ortaya çıkan klinik tablodur. LH ve FSH salgısı yetersiz veya eksik olduğundan, testisin Leydig hücresinden testosteron salgısı ve Sertoli hücresinden de sperm yapımı yetersizdir. Hastalar püberte yaşına geldiğinde, sağlıklı bir şekilde püberteye giremez. Sekonder seks karakterleri gelişmez. Libido yetersizdir, ereksiyon ve ejakülasyon bozuktur. Hastalarda genellikle infertilite vardır. Cinsel gelişim bozukluğunun yanı sıra; kas-iskelet sistemi bozukluğu, osteoporoz, anormal vücut yağ dağılımı, anemi ve psikiyatrik bozukluklar gibi bir çok organ ve sistemi etkileyen komplikasyon görülür.

HH tanısı; LH ve FSH, serbest ve total testosteron seviyelerinde düşüklük, bununla uyumlu anamnez ve fizik muayene bulgularıyla konur. HH'de, fertilite mümkün olduğundan, amaç sadece sekonder seks karakterlerini geliştirmek değil, hormonogenez ve spermatogenez ile çocuk isteği varsa fertiliteyi de sağlamaktır. Bu amaçla, gonadotropin salgısındaki bozukluğun seviyesi dikkate alınarak, gonadotropin tedavisi uygulanır (1-3). Bu güne kadar; hastalığın takibi ve tedaviye cevabının değerlendirilmesi, sadece fizik muayene ile sekonder seks karakterlerinin takibi, testosteron düzeyi ölçümü ve spermiyogram gibi klasik yöntemler ile yapılmıştır. Hipogonadizmin takip ve tedavisinin daha iyi planlanması, komplikasyonlarının daha etkin şekilde önlenmesi için yeni takip kriterlerine ihtiyaç duyulmaktadır (4,33,35).

HH'de, hipergonadotropik hipogonadizmden farklı olarak; fertilite mümkün olduğundan, amaç sadece sekonder seks karakterlerini geliştirmek değil, çocuk isteği varsa fertiliteyi de sağlamaktır. Bu amaçla, gonadotropin salgısındaki bozukluğun

seviyesi dikkate alınarak, GnRH veya gonadotropin tedavisi (konvansiyonel veya konvansiyonel olmayan) uygulanır. Konvansiyonel gonadotropin tedavisi; LH aktivitesi için hCG, FSH aktivitesi için hMG uygulanarak yapılır. Konvansiyonel olmayan gonadotropin tedavisi ise; LH aktivitesi için hCG veya r-hLH, FSH aktivitesi için u-hFSH, r-hFSH uygulanarak yapılır. Yakın geçmişe kadar sadece konvansiyonel gonadotropin tedavisi gündemdeyken, günümüzde konvansiyonel olmayan gonadotropin tedavisinin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Bu iki tedavi yönteminin birbirine üstünlüğünün olup olmadığı henüz tam olarak aydınlatılmamıştır (19,79).

Santral obesite, insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon ve diğer birçok bozuklukla karakterize olan metabolik sendromun sebeplerinden biri olarak hipogonadizm öne sürülmektedir. Testosteron tedavisinin sadece hipogonadizmin tedavisini değil aynı zamanda insülin direncine, lipid profili ve kan basıncına olumlu etkileriyle de metabolik sendrom, DM (Diabetes Mellitus) ve kardiyovasküler hastalık gelişimini yavaşlatacak veya durduracak önemli bir potansiyele sahip olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (5-7,9-11). Ancak İHH tanısı konan hastalarda gonadotropin tedavisinin metabolik sendrom ve insülin direnci üzerine etkisi ise net bilinmemektedir ve bu konuyu araştıran çalışmalar literatürde mevcut değildir.

Uyku ve endokrin aktivite arasında karşılıklı etkileşim vardır. Uyku ile hipotalamus ve hipofizden salgılanan seks hormonları arasındaki ilişki net değildir. Melatonin ile hipofizden salınan FSH ve LH arasında ters bir ilişki vardır. Ancak gonadotropin (FSH ve LH) eksikliğinde uykuda ne tür değişiklikler olduğu net olarak bilinmemektedir.

Çeşitli kardiyovasküler ve aterosklerotik risk faktörlerinin bir araya gelmesiyle oluşan metabolik sendromu oluşturan temel bileşenler glikoz intoleransı, insülin direnci, santral obezite, aterojenik dislipidemi (yüksek trigliserid, düşük HDL-kolesterol) ve hipertansiyondur. Tüm bu bozukluklar kardiyovasküler risk faktörleri olarak kanıtlanmışlardır (40-43).

Sonuç olarak; bir endokrin organ olarak visseral yağ dokusu, dislipidemi, insülin direnci ve hipertansiyonun da içinde bulunduğu kompleks bir patofizyolojik bozukluğu, metabolik sendrom denilen tanımı ortaya çıkarmıştır. Bu bozukluk; kardiyovasküler hastalık ve Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM) semptomlarının ortaya çıkmasına öncülük edebilir. Erkeklerde testosteron eksikliği metabolik sendrom gelişimine katkıda

bulunabilir. Hiperinsülinemi ve obezite durumları, testiküler testosteron üretiminin azalmasına neden olabilir. Testosteron; preadipozitlerin gelişiminin inhibisyonu ve pluripotent kök hücrelerini etkilemek yoluyla kas ve visseral yağ dokusunun gelişimi üzerinde ters etkilere sahiptir. Testosteron; pankreas beta hücreleri üzerinde, muhtemelen inflamatuvar sitokinlerin etkilerini ve androjen reseptör aracılı mekanizmaları kullanarak, koruyucu etkiye sahiptir. Epidemiyolojik ve girişimsel çalışmalar; eksik testosteronun yerine konulmasının, Tip 2 DM'lu hipogonad hastalarda ve hipogonadizmi geç başlamış yaşlanan erkeklerde metabolik sendromun önlenmesi ya da hafifletilmesinde yardımcı olabilir (42), fakat bu gibi hipotezlerin onaylanması için daha geniş ve daha uzun süreli çalışmalar gerekmektedir.

Vasküler hücreler seks steroid hormon reseptörlerine sahiptir. Testosteron; damar duvarına olan etkilerini, ya kendisi ya da östrojen gibi aromatisasyon yoluyla gösterebilmektedir. Hipogonadizm; santral obezite, insülin direnci, düşük HDL-kolesterol seviyeleri, yüksek total kolesterol seviyeleri, yüksek LDL-kolesterol ve yüksek trigliserid seviyeleri ile ilişkilidir. Bazı gözlemsel çalışmalarda düşük testosteron seviyesi ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) arasında bir korelasyon olduğu görülmüştür. Girişimsel çalışmalar; testosteron tedavisi ve KVH arasında uzun süreli direkt bir ilişki ortaya çıkaramamıştır. Kısa takip süreli çalışmalar testosteronun kardiyovasküler yararlarını ortaya koymaktadır (9).

Son zamanlarda birçok araştırmacının dikkatini çeken ilginç konulardan biride HHT aksı ile uyku arasındaki muhtemel ilişkidir. Uyku ve endokrin aktivite arasında karşılıklı etkileşim vardır. Bu durum özellikle somatotropik sistem açısından incelenmiştir. Ancak uyku ile hipofizden salınan seks hormonları arasındaki ilişki açık değildir ve hipogonadizmin uyku yapısı ve evreleri üzerine etkisi net olarak bilinmemektedir. Hipogonadizm ve uyku üzerine daha önce yapılan çalışmalar melatonin düzeyi ile ilişkilidir. Ancak FSH ve LH eksikliğinde uykuda ne tür değişiklikler olduğu, İHH'de gonadotropin tedavisinin uyku yapısı ve evreleri üzerine olan etkisi bilinmemektedir.

Bütün bunlardan yola çıkarak, bu çalışma için bazı amaçlar belirlenmiştir. Bu çalışmanın amaçlarından biri; İHH tanısı konan hastalarda gonadotropin tedavisinin insülin direnci, metabolik sendrom parametreleri üzerine olan etkisinin incelenmesidir.

Amaçlardan diğeri; İHH tanısı konan hastaların uyku yapılarına bakılması ve hipogonadizm tedavisi ile uyku yapıları üzerindeki değişikliklerin araştırılmasıdır. Amaçlardan bir diğeri ise; hipogonadizmin takibindeki eksiklikleri giderebilmek amacıyla, metabolik sendrom parametreleri, insülin direnci ve uyku yapısının (polisomnografik inceleme ile) takip kriteri olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırılmasıdır.

Çalışmada; hCG+r-hFSH kombinasyon tedavisinden bir yıl sonra serum testosteron düzeylerinin normal değerlere ulaştığı, ortalama penis boylarının tedavi ile $3,63\pm 0,71$ cm'den, $7,88\pm 1,15$ cm'ye çıktığı görüldü. Ayrıca hastaların semptomlarının da belirgin şekilde düzeldiğı, libidonun arttığı, ereksiyon ve ejakülasyon probleminin düzeldiğı görüldü.

Testosteron düzeyinin yükselmesine paralel olarak serum östrojen düzeyinin de belirgin yükseldiğini tespit ettik. Bu konuda yapılmış diğeri çalışmalarda da aynı bulgu tespit edilmiştir (3,19,21). Daha önce östrojen düzeyinin yükselmesinin nedenini; hCG'nin testiküler aromataz enzimini aktive etmesi ve bu enzimin Leydig hücrelerinden salgılanan testosteronu aromatize etmesine bağılı olduğunu belirtmiştik (3,19,21). Çalışmada; testosteron düzeyinin artışı ve buna bağılı olarak da östrojen düzeyinin artışı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit etmesek de; bu iki hormon düzeyinin artışı birbirine paralellik göstermekteydi. Daha önce yapılan çalışmaların (3,19,21) sonucu da dikkate alındığında östrojen düzeyi takibinin, hipogonadizmde tedavinin etkinliğini gösteren bir parametre olarak kullanılabileceğini söyleyebiliriz.

Hastalarda, sekonder seks karakterlerindeki gelişmelere paralel olarak kemik yaşı da anlamlı şekilde artmıştı. Bu bulgu da İHH'de, kemik yaşı tespitinin, doku androjenizasyonunu, yani tedavinin etkinliğini değerlendirmede önemli bir parametre olabileceğini göstermektedir. Çalışma süresince testosteron düzeyinin normal aralıkta tutulmasına ve kemik yaşlarında istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilmesine rağmen, hastaların kemik yaşlarının hala kronolojik yaşlarından geri kalmasının nedenini ise; tedavi süresinin kısa olmasıyla açıklayabiliriz. Tedavi süresinin daha da uzatılmasıyla bu farkın ortadan kalkabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmada, hCG+r-hFSH tedavisi ile ortalama testis volümleri $3,62\pm 0,72$ ml'den $9,06\pm 1,34$ ml'ye yükseldi ve bu artış istatistiksel açıdan da anlamlıydı. Yine aynı tedavi

protokolüyle yapılan başka bir çalışmada; hCG ile artan testis volümünün r-hFSH eklendikten sonra daha da artarak ortalama $12,2\pm 4,9$ ml'ye ulaştığı şeklinde benzer bir sonuç bildirilmiştir (85). Başka bir çalışmada ise; puberte sonrası başlayan HH tanısı alan hastalara, hCG+r-hFSH kombinasyonunu aynı anda başlamışlar, tedavinin 14. ayında testis volümünün $15,7\pm 4,7$ ml'ye ulaştığını bildirmişlerdir (86). Bu çalışmalarda elde edilen sonuçlar çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ile birbirine benzemektedir. Ancak çalışmamızdaki hastalarda hastalığın prepubertal başlamış olması önce hCG tedavisini gerekli kılmaktadır. Daha önceki çalışmalar ve elde ettiğimiz sonuçlar ile tedaviye önce hCG ile başlanıp testis volümünde bir miktar artış olduktan sonra r-hFSH eklemenin, tedaviye uyumu artıracağını, etkili ve başarılı tedavi sonuçları elde edeceğimizi düşünüyoruz.

Elde ettiğimiz önemli bulgulardan biride IGF-1 düzeyiyle ilgiliydi. Gonadotropin tedavisiyle IGF-1 düzeyi istatistiksel açıdan da anlamlı bir artış gösterdi ve normal düzeyin de üzerine çıktı. Bu artış epifizlerin kapanma dönemi olarak kabul edilen 21 yaşın altındaki hastalarda daha belirgindi. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda; seks steroidlerinden hem androjenlerin (87,88) hem de östrojenlerin (89) IGF-1 düzeyini artırdığı bildirilmiştir. Daha önce bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları ve bulgularımız birlikte değerlendirildiğinde; pubertede iskelet büyümesinden sorumlu olan IGF-1 düzeyindeki artışın, sadece büyüme hormonu artışına bağlı olmadığını, puberte ile birlikte HHT aksın aktive olması sonucu artan seks steroidlerinin; IGF-1 salgısını büyüme hormonu üzerinden indirekt olarak artırdığını söyleyebiliriz. Liu ve arkadaşları ise; hipogonadizmde kronik seks steroidi maruziyetinin ağırlıklı olarak karaciğer üzerinden etki ederek IGF-1 salgısını artırdığını tespit etmişlerdir (106). Hipogonad hastalarda, puberteden uzun süre sonra dahi, tedavi ile serum IGF-1 düzeyinde artış olması ve bu artışın boy, kemik yaşı değerleri ile ilişkili olması, IGF-1 düzeyindeki artışın doku androjenizasyonunun dolaylı bir göstergesi olabileceğini düşündürür.

Prolaktin (PRL) düzeyinin de gonadotropin tedavisi sonrası arttığını gördük. Bu artışın, (PRL düzeyi normal sınırlar içinde olmasına rağmen) istatistiksel açıdan da anlamlı olduğunu tespit ettik. PRL salgısı esas olarak, hipotalamusta yapılan ve inhibitör bir hormon olan dopaminin kontrolü altındadır. TRH, östrojenler ve vazoaaktif intestinal

polipeptid ise PRL salgısını artırır (1,2). Hipogonadizm tedavisinden sonra PRL düzeyinin yükselmesi ile ilgili bilgiler net değildir. Daha önce östrojen düzeyinin yükselmesinin nedenini; hCG'nin testiküler aromataz enzimini aktive etmesi ve bu enzimin Leydig hücrelerinden salgılanan testosteronu aromatize etmesine bağlı olduğunu belirtmiştik (3,19,21). Artan östrojen düzeylerinin de PRL salgısının önemli bir sitümülanı olduğu bilinmektedir (1,2). PRL düzeyindeki bu artış, artan östrojen düzeyine ve artan testosteronun östrojene aromatzasyonuna bağlanabilir.

Daha önce de belirtildiği gibi hipogonadizm metabolik sendrom ve bununla ilişkili insülin direncinin önde gelen nedenlerinden biridir ve bu komplikasyonlar hipogonadizmde oldukça sık görülmektedir. Günümüzde bu komplikasyonların hangi tedavi protokolüne, ne kadar cevap vereceği konusunda henüz fikir birliği yoktur. Testosteron replasman tedavisinin glikoz metabolizması ve insülin direnci üzerindeki etkisi tam anlaşılmış değildir. Bu konudaki çalışmaların çelişkili sonuçları vardır.

Marin ve arkadaşları, orta yaş erkeklerde replasman dozlarında testosteron uygulamasının insülin direncini düşürdüğünü ve açlık plazma insülin düzeylerini azalttığını bildirmişlerdir (90). Bunun aksine Singh ve arkadaşları, serum testosteron konsantrasyonunun fizyolojik düzeylerde olduğu erkek olgularda testosteron tedavisinin insülin direnci üzerine etkisinin olmadığını bildirmişlerdir (91). Naharci ve arkadaşları, 6 ay boyunca testosteron replasman tedavisi verilmiş İHH tanısı konmuş 24 erkek hastada tedavi sonrasında HOMA-IR düzeyinde istatistiksel olarak da anlamlı düşüş izlemişler ve HOMA-IR skorundaki bu düşüşü azalmış insülin direncinin bir göstergesi olarak kabul etmişlerdir. Aynı zamanda tedavi sonrasında bazal (açlık) insülin düzeyinde de istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlenmiş ve bu düşüşü de azalmış insülin düzeyinin göstergesi olarak kabul etmişlerdir (92).

Mao ve arkadaşlarının yaşları 15-30 arasında değişen, 21 erkek HH tanısı konan hastada yaptıkları çalışmada; bu hastalara testosteron replasman tedavisi verilmiş ve bu hastaların tedavi sonrasında HOMA-IR değerleri istatistiksel açıdan da anlamlı olarak düşmüştür. Testosteron replasman tedavisi sonrasında bazal (açlık) serum glikoz düzeyleri de istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşmüştür. HH'li genç erkek hastalarda testosteron tedavisinin insülin direncini düzelttiği sonucuna varmışlardır (69).

Biz de; bu çalışmalardan tedavi protokolünde önemli bir farklılık ortaya koymak için, bu çalışmaların etki mekanizması hakkındaki yayınlar ve literatürde bulamadığımız gonadotropin tedavisinin etkilerini inceledik. hCG+r-hFSH kombinasyon tedavisinden bir yıl sonra HOMA-IR düzeyinde istatistiksel açıdan da anlamlı ($p<0,005$) düşüş olduğunu tespit ettik. Çalışmada, bazal (açlık) insülin düzeylerinde istatistiksel açıdan da anlamlı ($p<0,003$) düşüş olduğunu gördük, ayrıca bazal glikoz düzeyleri tedavi sonrasında azaldı ancak bu azalma istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Daha önce bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları ve elde ettiğimiz bulgular birlikte değerlendirildiğinde; İHH tanısı konan hastalarda daha yüksek HOMA-IR düzeyi ve bununla ilişkili daha yüksek insülin direnci olduğunu net olarak söyleyebiliriz. Daha önce yapılan çalışmalarda testosteron replasman tedavisiyle testosteron düzeyleri normal düzeylere getirilmişken farklı ve literatürde olmayan çalışmamızda kombine gonadotropin tedavisi ile testosteron düzeyleri normal düzeylere getirildi ve HOMA-IR, açlık insülin düzeylerinde istatistiksel olarak da anlamlı düşüşleri tespit ettik.

Gonadotropin tedavisi ile daha önce testosteron replasmanı ile yapılan çalışmalar ile benzer şekilde azalmış insülin direnci ve glikoz düzeylerine ulaşıldı, çalışmada özellikle Naharci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın (92) sonuçlarına benzer sonuçlar tespit ettik. Bu çalışmada farklı olarak hastalara gonadotropin tedavisi verildi ve hastalar daha uzun süre tedavi edildi. Bahsedilen çalışmadan (92) farklı olarak tedavi ile hastaların bazal glikoz düzeylerinde de azalma tespit ettik. Bu sonuçlara dayanarak İHH tanısı konan hastalarda insülin direnci ve sekonder olarak gelişebilecek DM'un önlenmesinde kombine gonadotropin tedavisinin testosteron replasman tedavisi ile aynı etkinlikle, ancak daha fizyolojik bir tedavi olarak kullanılabilceğini söyleyebiliriz.

Hipogonadizmde testosteron replasman tedavisinin, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme yapabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca testosteron replasman tedavisi ile konjestif kalp yetmezliği olan hipogonad hastalarda artan hemotokrit düzeyine sekonder olarak gelişecek volüm yükselmesi de gelişebilecek bir yan etki olarak akılda tutulmalıdır. Testosteron replasman tedavisi benign prostat hipertrofisi ve prostat kanseri olan hastalarda önerilmemektedir. Hipogonadizmde testosteron replasman tedavisi başlanırken, altta yatan karaciğer fonksiyon bozukluğu, ileri evre kalp

yetmezliği, benign prostat hipertrofisi ve prostat kanseri gibi hastalıkların olup olmadığına dikkat edilmelidir (9,108). Bu açıdan fizyolojiye daha uygun bir tedavi olan gonadotropin verilmesi bir avantaj gibi görünmektedir.

Elde ettiğimiz önemli bulgulardan biride lipid profili ile ilgiliydi. Epidemiyolojik veriler; testosteron seviyelerinin total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile negatif olarak; HDL kolesterol düzeyi ile de pozitif olarak ilişkili olduğunu bildirmektedir. Birçok çalışmada testosteron replasman tedavisi ile lipid profilinde düzelme gösterilmiştir (62-64). Kapoor ve arkadaşlarının Tıp 2 DM'lu 30 yaş ve üzeri 24 hipogonad erkekte yaptıkları çalışmada; hastalara testosteron replasman tedavisi verilmiş ve tedavi sonrasında; total kolesterolde istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterilmiş, ancak HDL kolesterol düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artma, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı düşüş tespit edilmemiştir (93). Başka bir çalışmada ise; testosteron tedavisinin koroner arter hastalığı olan hipogonad erkeklerde total kolesterolü düşürdüğü gösterilmiştir (94). Bizde; gonadotropin tedavisi sonrası total kolesterol, LDL kolesterol ile trigliserid düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı olmayan azalma (özellikle trigliserid düzeyinde istatistiksel anlamlılığa yakın bir azalma) ve HDL kolesterol düzeylerinde ise istatistiksel açıdan anlamlı olmayan azalma tespit ettik. Lipid düzeyindeki azalma, yapılan çalışmalara benzer şekilde en çok total kolesterol düzeyinde izlendi.

Daha önce bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları ve elde ettiğimiz bulgular birlikte değerlendirildiğinde; İHH tanısı konan hastalarda kombine gonadotropin tedavisinin testosteron tedavisi ile benzer etkinlikte lipid profiline olumlu katkılarıyla insülin direnci, metabolik sendrom parametleri, DM gelişimi ve uzun dönemde kardiyovasküler riskleri azaltmaya etkili olabileceğini söyleyebiliriz. Daha etkin lipid profilinin kontrolü için daha uzun süreli tedavinin gerekli olduğuna inanmaktayız.

Çoklu kesitsel çalışmalarda; VKİ, bel çevresi, bel-kalça oranı, vücut yağ oranı düzeyleri ile testosteron düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (9). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda; testosteron tedavisinin metabolizmayı ve vücut kompozisyonunu etkilediği gösterilmiştir. Bu çalışmalar; serum testosteron düzeyi ile vücut yağ kitlesi arasında olumsuz bir ilişki olduğunu da göstermiştir. Ayrıca; hipogonadizimli genç erkek hastalarda testosteron replasman tedavisi ile vücut yağ kitlesi düşmüş ve vücut

kas kitlesi artmıştır (95). Naharci ve arkadaşları, 6 ay boyunca testosteron replasman tedavisi verilmiş İHH tanısı konmuş 24 erkek hastada tedavi sonrasında vücut ağırlığı, VKİ, vücut kas kitlesinde istatistiksel açıdan da anlamlı artış ve vücut yağ kitlesinde ise istatistiksel açıdan anlamlı bir düşüş olduğunu göstermişlerdir (92). Kapoor ve arkadaşlarının Tip 2 DM'lu 30 yaş ve üzeri 24 hipogonad erkekte yaptıkları çalışmada; hastalara testosteron replasman tedavisi verilmiş ve tedavi sonrasında; hastaların bel çevresi ve bel-kalça oranının istatistiksel açıdan da anlamlı olarak düştüğü gösterilmiştir (93).

Tedavi sonrasında bel çevresi ölçümünde istatistiksel açıdan anlamlı olmayan bir azalma, bel-kalça oranında istatistiksel açıdan da anlamlı bir azalma, vücut yağ oranında istatistiksel açıdan da anlamlı azalma tespit ettik. VKİ'de ise istatistiksel açıdan anlamlı olmayan minimal artış bulundu. Bu sonuçlar; İHH'de gonadotropin tedavisinin testosteron replasman tedavisi ile benzer etkinlikte vücut kas ve yağ dokusuna etki ettiğini ve bu etki ile vücut kompozisyonunu olumlu yönde etkilediğini göstermektedir. Singh ve arkadaşlarının yaptığı hayvan çalışması, vücut kompozisyonunun değişmesinde androjenlerin mekanizmaları hakkında bilgi vermektedir. Bu araştırmacılar; androjenlerin, adipojenik yolun progresyonunu inhibe ettiğini ve miyojenik yol aracılığı ile mezenkimal pluripotent hücrelerde farklılaşmaya neden olduğunu bildirmişlerdir (96). Bu mekanizma, testosteron replasmanı sırasında gözlenen kas ve yağ kitlesindeki değişiklikleri açıklayabilmektedir. Belki de testosteron insülin direnci üzerindeki etkilerini, açıklanmamış mekanizmalar aracılığıyla adipoz dokudan köken alan hormonlar vasıtasıyla göstermektedir. Çalışmamız, seks steroidleri ve adipoz doku arasında yakın bir ilişkinin varlığını akla getirmektedir. Bu bilgilerin temelinde hipogonadizm tanısı konan hastalarda insülin direncine karşı farklı tedavi yaklaşımları geliştirilebileceğini düşünmekteyiz.

CRP, düşük dereceli inflamasyonun bir belirleyicisidir ve androjen eksikliğinin subjektif semptomlarıyla ilişkili kabul edilmektedir. Kapoor ve arkadaşlarının Tip 2 diyabetik 20 hipogonad erkekte yaptıkları çalışmada; testosteron replasmanı ile bu hastalarda leptin ve adiponektin gibi adipositokinlerde düşüş görülmesine rağmen CRP düzeylerinde değişiklik görülmemiştir (97). Giltay ve arkadaşlarının hipogonadizm tanısı konmuş erkeklerde yaptığı çalışmada ise; testosteron tedavisi sonrası CRP

değerlerinde istatistiksel açıdan da anlamlı belirgin düşüş izlenmiştir (98). Gonadotropin tedavisi sonrasında CRP düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı olmayan bir düşüş tespit ettik. Bu sonuç daha önceki çalışmalar ile birlikte değerlendirildiğinde; İHH tanısı alan hastalarda gonadotropin tedavisinin testosteron replasman tedavisine benzer etkinlikte serum CRP düzeylerine etki ettiğini ve tedavi ile endotel üzerindeki inflamasyonun önlenmesinde etkin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Böylece gelişebilecek insülin direnci ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi için gonadotropin tedavisinin testosteron tedavisi gibi etkin bir tedavi yöntemi olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmada, elde ettiğimiz önemli bulgulardan biride serum homosistein düzeyi ile ilgiliydi. Metabolik sendromda yağ dokusunda aşırı üretim sonucu proinflamatuvar sitokinler (IL-6, TNF- α , Resistin, homosistein, CRP gibi) artar. Karaciğer, kas ve yağ dokusundaki insülin direnci proinflamatuvar sitokinlerdeki bu artışın ve adiponektinin göreceli azalmasının doğrudan bir sonucudur (61,68,72,73). Oktenli ve arkadaşlarının İHH tanısı konmuş 35 erkek hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; testosteron eksikliği durumunda ve 6 aylık gonadotropin tedavisi sonrasında serum homosistein düzeylerindeki değişiklikler incelenmiştir ve gonadotropin tedavisi ile artan androjen düzeyi ile homosistein düzeyi arasında istatistiksel açıdan da anlamlı belirgin artış göstermişlerdir ancak bu artışın androjen seviyelerinden bağımsız olduğu belirtilmiştir. (99). Mazo ve arkadaşlarının ise yaşa bağlı hipogonadizmi ve erektil disfonksiyonu olan erkek hastalarda yaptığı çalışmada; hastalar iki gruba ayrılmış ve birinci gruptaki hastalara testosteron, ikinci gruptaki hastalara ise kombine testosteron replasman tedavisi (testosteron ve oral fosfodiesteraz inhibitör kombinasyonu) verilmiş ve ikinci grupta birinci gruba göre homosistein düzeyinde daha fazla düşüş gösterilmiştir (100).

Çalışmada gonadotropin tedavisi ile homosistein düzeyinde istatistiksel açıdan anlamlı olmayan düşüş tespit edildi. Daha önce bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları ve bizim elde ettiğimiz bulgular birlikte değerlendirildiğinde; gonadotropin tedavisinin de testosteron replasman tedavisi ile benzer etki ile homosistein gibi proinflamatuvar sitokinler üzerine etkili olduğunu söyleyebiliriz ve İHH tanısı konan hastalarda gonadotropin tedavisinin gelişebilecek insülin direnci, Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde testosteron tedavisi ile aynı derecede olumlu sonuçlarının olduğunu düşünmekteyiz.

Metabolik sendromun farklı birkaç tanımı bulunmaktadır (Tablo 1). Epidemiyolojik çalışmaların birçoğunda NCEP-ATP III kriterleri kullanılmıştır. Epidemiyolojik çalışmalar; metabolik sendromun prevalansı ve serumdaki total testosteron düzeyleri arasındaki ters ilişkiyi ortaya koymuştur. Metabolik sendromu olmayan 702 orta yaştaki Fin'li erkekte oluşan grupta; 11 yıl sonra total testosteron düzeyleri ve insülin direncine bağlı faktörler temel olarak tanımlanmıştır. Bu süre zarfında 147 erkekte metabolik sendrom geliştiği görülmüş ve en düşük total testosteron seviyelerine sahip olan %25'lik kısımdaki erkeklerin daha yüksek testosteron seviyelerine sahip erkeklerle karşılaştırıldıklarında metabolik sendrom ve sonrasında Tip 2 DM gelişmesi açısından 2 ile 3 kat daha fazla riske sahip oldukları gösterilmiştir. Kardiyovasküler hastalık, sigara içimi, alkol kullanımı ve sosyoekonomik durum gibi çalışmanın sonucunu etkileyebilecek faktörlerde yapılan düzeltmelerin de bu sonuçları değiştirmedeği belirtilmiştir (101). 2000'den fazla DM'u olmayan Avustralyalı erkek ile yapılan bir çalışmada; tüm grupta metabolik sendrom prevalansı %25 iken hipogonad erkeklerde bu oran %53 olarak bulunmuştur (102).

Biz de ise; tedavi öncesi Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) kriterlerine göre 5 hastada (%31,2) bozulmuş açlık glikozu, NCEP-ATP III sınıflamasına göre 2 hastada (%12,5) metabolik sendrom tanısı konuldu. Tedavi öncesi ADA kriterlerine göre bozulmuş açlık glikozu tanısı konan 5 hastadan sadece 1 tanesinde (%6,25) tedavi sonrası bozulmuş açlık glikozu devam etti, 4 hastada bu durum düzeldi, diğer 11 hastada tedavi sonrası dönemde de bozulmuş açlık glikozu, glikoz tolerans testi bozukluğu ve DM izlenmedi. Tedavi öncesi NCEP-ATP III sınıflamasına göre metabolik sendrom tanısı konan 2 hastadan biri (%6,25) tedavi sonrası metabolik sendrom tanısına uyuyordu. Diğer 15 hastada tedavi sonrası dönemde metabolik sendrom tespit etmedik.

Daha önceki çalışmalar, epidemiyolojik veriler ve çalışma sonuçlarımız birlikte değerlendirildiğinde; hCG+r-hFSH kombine gonadotropin tedavisinin İHH tanısı alan hastalarda insülin direnci ve metabolik sendrom gelişiminin önlenmesinde testosteron replasman tedavisi ile aynı etkinlikte kullanılabileceğini düşünmekteyiz ve bu tedavi kombinasyonunun ortaya çıkabilecek kardiyovasküler hastalık ve Tip 2 DM'un önlenmesinde ve etkili bir şekilde tedavi edilmesinde kullanılabileceğini söyleyebiliriz.

Bir yıllık gonadotropin tedavisi total uyku zamanı ve uyku etkinliğinde artış yaparken, uyku evrelerinin süresi ve yüzdelerinde herhangi bir değişiklik yapmadı. Hipogonad erkeklerde testosteron tedavisinin etkilerini değerlendiren çalışmaların sonuçları çelişkilidir; beş hipogonad erkekte altı haftalık testosteron tedavisi REM uykusunu artırırken (103), başka bir çalışmada; herhangi bir değişiklik yapmamıştır (104). İHH'li hastaların alındığı bir çalışmada ise; tedavinin sadece uyku etkinliğini artırdığı bulunmuştur (105). Çalışmamızda tedavi farklı olmasına rağmen bahsedilen çalışmanın sonuçlarına benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bunun nedeninin ilk çalışmadaki ilk gece etkisine bağlı olabileceği de unutulmamalıdır. Bazı çalışmalarda; testosteronun uyku-ilişkili solunum bozukluğu üzerine etkileri tartışılmıştır fakat İHH'li hastalarda gonadotropin tedavisinin etkisini araştıran çalışma yoktur. Bir çalışmada testosteron replasman tedavisi beş erkekte birinde OSA'yı indüklerken, diğer bir tanesinde; varolan OSA'yı kötüleştirmiştir (103). 11 hipogonad erkeğin alındığı başka bir çalışmada; testosteron replasman tedavisi apneleri artırmış fakat sadece üç kişideki artış klinik olarak önemli olarak değerlendirilmiştir (104). Fakat testosteronun uyku-ilişkili solunum bozukluğunu arttırmadığını gösteren çalışma da vardır (80).

Görüldüğü gibi, testosteron açısından bakıldığında sonuçlar çelişkilidir. Solunumun kontrolünde FSH ve LH'un etkisi belirsizdir. Çalışmada; gonadotropin tedavisi hastaların testosteron düzeylerini belirgin şekilde artırmasına rağmen, bu hastalardaki ne FSH, ne LH, ne de testosteron seviyelerindeki artış gece solunumlarını etkilememiştir. Fakat hastalar tek kişi bazında değerlendirildiğinde, tedaviden önce OSA'sı olan dört hastadan üçünün AHI'lerinin kötüleştiği (50.0 - 54.5; 26.7 n/saat - 55.6; 5.5 - 16.1 n/saat; sırasıyla tedaviden önce – tedaviden sonra) ve diğerinde azaldığı (12.9 - 6.9 n/saat) görülmektedir. Fakat OSA mevcut olmayan hiç bir hastada OSA oluşmamıştır.

Literatürde testosteronun uyku-ilişkili solunum bozukluğu üzerine etkileri tartışılmıştır. Ancak gonadotropin tedavisinin uyku yapısı ve bozuklukları üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar literatürde mevcut değildir. Çalışmada; gonadotropin tedavisi ile total uyku zamanı ve uyku etkinliğinde artış saptandı ancak uyku evreleri ve yüzdelerinde herhangi bir değişiklik görülmedi. Gonadotropin tedavisinin İHH'li erkeklerin uyku yapısında ve uykuda solunum parametrelerinde önemli bir etkisi yoktur fakat eğer hastanın önceden mevcut OSA'sı varsa dikkatli olunmalıdır.

SONUÇLAR

1-İHH, sadece cinsel organların ve sekonder seks karakterlerinin gelişim bozukluğu ile karakterize bir hastalık olmayıp; hormonal dengenin, vücut yağ dağılımı ve vücut kompozisyonunun, metabolik sendrom ve insülin direncinin, uyku yapısı ve uykuda solunum hareketlerinin de etkilendiği bir multisistem hastalığıdır.

2-İHH'de; tedaviden önce LH, FSH, serbest ve total testosteron düzeyleri belirgin şekilde düşük olup, hCG+r-hFSH tedavisi ile hem testosteron hem de östrojen düzeylerinde de anlamlı artış görülmüştür. Androjen düzeylerindeki artışa paralel olarak, cinsel organ yapı ve fonksiyonlarında, sekonder seks karakterlerinde belirgin düzelme olmuştur. Sekonder seks karakterlerinin değerlendirilmesi organizmanın androjenizasyonunu oldukça iyi yansıtan bir parametredir.

3-Testis volümünün ölçümü; tedaviden önce ve sonra sperm üretme rezervinin iyi bir göstergesi olup, İHH'in takibinde ve tedavisinin planlanmasında önemli ipuçları verir.

4-Seks steroidleri IGF-1 düzeyini belirgin şekilde artırmaktadır. Bu artış, tedaviye erken yaşlarda başlayanlarda, kemik yaşı küçük olanlarda daha belirgindir. Bu bulgu pubertedeki büyümenin; sadece GH ve IGF-1 düzeyindeki artışa bağlı olmadığının göstergesidir. Pubertede HHT aksının aktive olması sonucu artan seks steroidleri de GH ve IGF-1 düzeyini artırarak katkıda bulunmaktadır.

5-Tüm vücut yağ oranının hipogonad hastalarda tedaviden sonra anlamlı ölçüde azaldığı görülmüştür. Gonadotropin tedavisinden sonra vücut kitle indeksinde anlamlı olmayan artış görülmüştür. Bel çevresinde anlamlı olmayan, bel-kalça oranında ise anlamlı bir

azalma tespit edilmiştir. Bütün bu sonuçlar ile; gonadotropin tedavisinin de İHH tanısı alan hastalarda testosteron replasman tedavisi ile benzer etkinlikte vücut kompozisyonu üzerine olumlu etkilerinin olduğu görülmüştür ve bu olumlu gelişme ile ileride gelişebilecek insülin direnci, Diyabetes Mellitus (DM), metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde ve tedavi edilmesinde kullanılabileceği görülmüştür.

6-Çalışmada; prolaktin düzeylerinde de tedavi ile artma olduğu görülmüştür. Bu konuda daha önce yapılan yeterli çalışma bulunmamaktadır. Prolaktin düzeyini östrojenin artırdığı bilinmektedir. Prolaktin düzeyindeki bu artışın gonadotropin tedavisi ile düzeyi artan testosteronun östrojene aromatzasyonuna bağlı olduğu düşünölmüştür.

7-Hipogonad hastaların insülin direncine ve DM'a yatkın olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalarda daha yüksek bazal insülin ve HOMA-IR düzeylerinin olduğu ve bu değerlerin gonadotropin tedavisi ile anlamlı olarak düştüğü tespit edilmiştir.

8-HH'li hastalarda daha önceki çalışmalarda lipid profilinde bozukluk ve artmış kardiyovasküler hastalık görölme olasılığının daha fazla olduğu belirtilmiştir. Bu ilişkiyi belirlemek amacıyla; tedaviden önce bakılan, total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinde anlamlı olmayan azalma tespit edilmiştir. HDL kolesterol düzeyinde ise anlamlı olmayan azalma tespit edilmiştir. Hipogonadizm ve lipid profili bozukluğu ilişkisini daha iyi değerlendirebilmek için daha uzun süreli ve ileri düzeyde çalışmalara ihtiyaç vardır.

9-Çalışmada; hastaların CRP düzeylerine de bakılmış ve tedavi ile CRP düzeylerinde anlamlı olmayan azalma tespit edilmiştir. Daha önce testosteron replasman tedavisi ile yapılan çalışmalara benzer sonuç elde edilmiştir.

10-Hipogonad hastalarda düşük testosteron düzeyi ile artmış metabolik sendrom gelişme riski olduğu bilinmektedir. Metabolik sendromla ilişkili yağ dokusunda artmış üretim sonucu proinflamtuar sitokinlerin de arttığı daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir. Bu proinflamtuar sitokinlerden biri olan homosistein düzeyine de bakılmıştır ve daha önceki çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde tedavi ile homosistein düzeyinde anlamlı olmayan düşüş tespit edilmiştir.

11-Çalışmada; gonadotropin tedavisi hastaların testosteron düzeylerini belirgin şekilde arttırmasına rağmen, bu hastalardaki ne FSH, LH ne de testosteron seviyelerindeki artış gece solunumlarını etkilememiştir. Fakat tek tek kişi bazında değerlendirildiğinde, tedaviden önce OSA'sı olan dört hastadan üçünün AHI'lerinin kötüleştiği ve diğerinde azaldığı görülmektedir. Fakat OSA mevcut olmayan hiç bir hastada OSA oluşmamıştır.

12-Gonadotropin tedavisinin İHH'li erkeklerin uyku yapısında ve uykuda solunum parametrelerinde önemli bir etkisi yoktur fakat eğer hastanın önceden mevcut OSA'sı varsa dikkatli olunmalıdır.

13-Sonuç olarak; İHH'de; hCG+r-hFSH tedavisi etkin bir tedavi yöntemiştir. Hastaların takibi ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde; sekonder seks karakterlerinin izlenmesi, kemik yaşı, vücut yağ oranı, vücut kompozisyonunun, HOMA-IR ve bazal insülin düzeylerinin ölçümü ve hastada önceden mevcut olan OSA'sı varsa hastaların polisomnografi ile değerlendirilmesi faydalı yöntemlerdir. Çalışmamız, literatürde İHH'de gonadotropin tedavisinin insülin direnci, metabolik sendrom parametreleri, uyku yapısı ve uykuda solunum parametreleri üzerine etkisini araştıran çalışmalar olmadığı için bu açıdan da önemli sonuçlar ortaya koymuştur.

KAYNAKLAR

- 1-Shlomommed L, Kleinberg D. Hypogonadotropic Hypogonadism. In: Larsen R, Kronenberg HM, Melmed S (eds), Williams Text Book of Endocrinology (10nd ed) Saunders, Philadelphia 2003, pp 177-279.
- 2-Jockenhövel F, Male Hypogonadism, First Edition, UNI-MED Verlag AG, Bremen 2004 pp 12-118.
- 3-Burris AS, Rodbard HW, Winters SJ, et al. Gonadotropin therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism: The response to human chorionic gonadotropin is predicted by initial testicular size. J Clin Endocrinol Metab 1988;66:1144-9.
- 4- European Metrodin HP study Group, Geneve, Switzerland. Efficacy and safety of highly purified urinary follicle-stimulating hormon with human chorionic gonadotropin for treating men with hypogonadotrophic hypogonadism. Fertil Steril 1998;70:256-61.
- 5-Corona G, Maggi M. The role of testosterone in erectile dysfunction. Nat Rev Urol 2010;7:46-56.
- 6-David E. Laaksonen, Leo Niskanen, et al. The metabolic syndrome and smoking in relation to hypogonadism in middle –aged men J Clin Endocrinol Metab 2006;2:712-9.
- 7- Yeşilova Z, Oktenli C, Sanisoğlu SY, et al. Evaluation of insulin sensitivity in patients with Klinefelter's syndrome: a hyperinsulinemic clamp study. Endocrine 2005;27:11-5.
- 8- Khan RJ, Ferrannini BE. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal joint statement from the American Diabetes and the European Association for the Study of Diabetes, Diabetes Care 2006;29:175-6.
- 9- Shabsigh R, Katz M, Yang G, et al. Cardiovascular issues in hypogonadism and testosterone therapy. Am J Cardiol 2005;96:67-72.

- 10- Marsden PJ, Murdoch AP, Taylor R, et al. Adipocyte insulin action in hypogonadotrophic hypogonadism. *Hum Reprod* 2000;15:1672-8.
- 11- Theodoraki A, Bouloux PM. Testosterone therapy in men. *Menopause Int* 2009;15:87-92.
- 12- Grunstein RR, Handelsman DJ, Lawrence SJ, et al. Neuroendocrine dysfunction in sleep apnea: reversal by continuous positive airway pressure therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:352-8.
- 13- Kirbas G, Abakay A, Topcu F, et al. Obstructive sleep apnoea, cigarette smoking and serum testosterone levels in a male sleep clinic cohort. *J Int Med Res* 2007;35:38-45.
- 14- Schneider BK, Pickett CK, Zwillich CW, et al. Influence of testosterone on breathing during sleep. *J Appl Physiol* 1986;61:618-23.
- 15- Saaresranta T, Polo O. Hormones and breathing. *Chest* 2002;122:2165-82.
- 16- Liu PY, Yee B, Wishart SM, et al. The short-term effects of high-dose testosterone on sleep, breathing, and function in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3605-13.
- 17- Luboshitzky R, Zabari Z, Shen-Orr P, Herer P, Lavie P. Disruption of the nocturnal testosterone rhythm by sleep fragmentation in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1134-9.
- 18- Welt C, Sidis Y, Keutmann H, et al. Activins, inhibins, and follistatins: From endocrinology to signaling. A paradigm for the new millennium. *Exp Biol Med* 2002;227:724-52.
- 19- Young J, Couzinet B, Chanson P, et al. Effects of human recombinant luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in patients with acquired hypogonadotropic hypogonadism: Study of Sertoli and Leydig cell secretions and interactions. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3239-44.
- 20- Bilezikian JP, Morishima A, Bell J, et al. Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 1998;339:599-603.

- 21- Ishizaka K, Suzuki M, et al. Bone mineral density in hypogonadal men remains low after long-term testosterone replacement. *J Androl* 2002;4:117-21.
- 22- Pitteloud N, Thambundit A, Dwyer AA, et al. Role of seminiferous tubular development in determining the FSH versus LH responsiveness to GnRH in early sexual maturation. *Neuroendocrinology* 2009;90:260-8.
- 23- Pierik FH, Burdorf A, Weber RF, et al. Inhibin B: a novel marker of spermatogenesis. *And Med* 2003;35:12-20.
- 24- Anderson RA, Wallace EM, Groome NP, et al. Physiological relationships between inhibin-B, follicle stimulating hormone secretion and spermatogenesis in normal men and response to gonadotrophin suppression by exogenous testosterone. *Hum Reprod* 1997;12:746-51.
- 25- Raviolo T, Toppari J, Peerheentupa A, et al. Treatment of prepubertal gonadotherapy-deficient boys with r-FSH. *Lancet* 1997;350:263-4.
- 26- Andersson AM. Inhibin B in the assessment of seminiferous tubular function. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 2000;14:389-97.
- 27- Pineu C, Sharpe RM, Saunders PT et al. Regulation of Sertoli cell inhibin production and of inhibin alpha-subunit mRNA levels by specific germ cell types. *Mol Cell Endocrinol* 1990;72:13-22.
- 28- Carreau S, Human Sertoli cells produce inhibin in vitro. An additional marker to assess the seminiferous epithelium development. *Hum Reprod* 1995;10:373-4.
- 29- Carlsen E, Olsson C, Petersen JH, et al. Diurnal rhythms in serum levels of inhibin-B in normal men: relation to testicular steroids and gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1664-9.
- 30- Behre HM, Yeunng CH, Nieschlag E. Diagnosis of male infertility and hypogonadism. *Andrology* 1997;12:87-111.
- 31- Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA, et al. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2670-7.

- 32- Ley SB, Leonard JM. Male hypogonadotropic hypogonadism: Factors influencing response to human chorionic gonadotropin and menopausal gonadotropin, including prior exogenous androgens. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:746.
- 33- Bonnet M, Carley D, Carskadon M, et al. Recoding and scoring leg movements: The Atlas Task Force. *Sleep* 1993;8:749-59.
- 34- Thau RB, Goldstein M, Yamamoto Y, et al. Failure of gonadotropin therapy secondary to chorionic gonadotropin-induced antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;66:862-7.
- 35- Barrio R, Luis D, Alanso M, et al. Induction of puberty with human chorionic gonadotropin and follicle stimulating hormone in adolescent males with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 1999;71:244-8.
- 36- Kliesch S, Behre HM, Nieschlag E. Recombinant human follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin for induction of spermatogenesis in a hypogonadotropic male. *Fertil Steril* 1995;63:1326-8.
- 37- O'Connor DB, Archer J, Hair WM, Wu FC. Exogenous testosterone, aggression, and mood in eugonadal and hypogonadal men. *Physiol Behav* 2002;75:557-66.
- 38- Lee KK, Berman N, Alexander GM, et al. A single-report diary for assessing psychosexual function in hypogonadal men. *J Androl* 2003;24:688-98.
- 39- Alexander GM, Swerdloff RS, Wang C, et al. Androgen-behavior correlations in hypogonadal men and eugonadal men. *Horm Behav* 1998;33:85-94.
- 40- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28.
- 41- Zimmet P, Magliano D, et al. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb*. 2005;12:295-300.
- 42- Zitzmann M. Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:673-81.
- 43- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.

- 44- Kuklina EV, Yoon PW, Keenan NL. Trends in high levels of low-density lipoprotein cholesterol in the United States, 1996-2006. *JAMA* 2009;302:2148-57.
- 45- Olivares A, Mendez JP, Zambrano E, et al. Reproductive axis function and gonadotropin microheterogeneity in a rat model of diet-induced obesity. *Gen Comp Endocrinol* 2009;166:356-64.
- 46- Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, et al. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2636-41.
- 47- Yang Y, Chen B. Relationship between erectile dysfunction and metabolic syndrome. *Zho Nan Ke Xue* 2009;15:360-3.
- 48- Tamler R. Diabetes, obesity, erectile dysfunction. *Gend Med* 2009;1:4-16.
- 49- Park YW, Zhu S, Palaniappan I, et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003;163:427-36.
- 50- Kozan O, Oguz A, Abaci A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61:548-53.
- 51- Onat A, Sansoy V: Halkımızda koroner arter hastalığı başsuçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ve yüksek kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002;30:8-15.
- 52- Bayram F, Gündoğan K, Öztürk A, et al. Dünyada ve Türkiyede Metabolik Sendromun Dağılımı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:18-24.
- 53- Traish AM, Feeley RJ, Guay A. Mechanisms of obesity and related pathologies: androgen deficiency and endothelial dysfunction may be the link between obesity and erectile dysfunction. *FEBS J* 2009;276:5755-67.
- 54- Philippa J. Miranda, Ralph A. DeFronzo, Robert M Califf, et al. Metabolic syndrome. Definition, pathophysiology and mechanism. *Am H Journal* 2005;149:33-45.
- 55- Betancourt-Albrecht M, Cunningham GR. Hypogonadism and diabetes. *Int J Impot Res* 2003;4:14-20.

- 56- Corona G, Mannucci E, Forti G. Following the common association between testosterone deficiency and diabetes mellitus, can testosterone be regarded as a new therapy for diabetes. *Int J Androl* 2009;5:431-41.
- 57- Baldeweg SE, Golay A, Natali A, et al. Insulin resistance, lipid and fatty acid concentrations in 867 healthy Europeans. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Eur J Clin Invest* 2000;30:45-52.
- 58- Tortoriello DV, McMinn J, Chua SC, et al. Dietary-induced obesity and hypothalamic infertility in female DBA/2J mice. *Endocrinology* 2004;145:1238-47.
- 59- Goncharov NP, Katsiia GV, Chagina NA. Obesity and development of metabolic syndrome in androgen-deficient young men. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 2009;7:29-36.
- 60- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetes Care* 2002;10:1891-2.
- 61- Dougherty RH, Rohrer JL, Hayden D, et al. Effects of aromatase inhibition on lipids and inflammatory markers of cardiovascular disease in elderly men with low testosterone levels. *Clin Endocrinol* 2005;62:228-35.
- 62- Maggio M, Bassario S. Welcoming low testosterone as a cardiovascular risk factor. *Int J Impot Res* 2009;21:261-4.
- 63- Dandona P, Dhindsa S, Chandel A, et al. Hypogonadotropic hypogonadism in men with type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2009;121:45-51.
- 64- Corona G, Manucci E, Forti G, et al. Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: a pathological link supporting cardiovascular diseases. *Int J Androl* 2009;32:587-98.
- 65- Tsujimaru A, Takada S, Matsuoka Y, et al. Adiponectin and testosterone in patients with symptoms of late-onset hypogonadism: is there a link? *Int J Urol* 2009;16:830-5.
- 66- Lee CH, Kuo SW, Hung YJ, et al. The effect of testosterone supplement on insulin sensitivity, glucose effectiveness, and acute insulin response after glucose load in male type 2 diabetics. *Endocr Res* 2005;31:139-48.

- 67- Ota K, Suehiro T, Ikeda Y, et al. Diabetes mellitus associated with Klinefelter's syndrome: a case report and review in Japan. *Intern Med* 2002;41:842-7.
- 68- Ongphiphadhanakul B, Thamprajamchit S, Chanprasertyothin S, et al. Effect of estrogen replacement on insulin sensitivity, serum lipid and bone resorption marker in hypogonadal males. *Maturitas* 2002;42:85-9.
- 69- Mao JF, Wu XY, Li NS, et al. Testosterone replacement in hypogonadotropic hypogonadal young male improves insulin sensitivity. *Zh Yi Xue Za Zhi* 2009;88:2550-2.
- 70- Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987;17:350-7.
- 71- Borges R, Temido T, Sousa L, et al. Metabolic syndrome and sexual dysfunction. *J Sex Med* 2009;6:2958-75.
- 72- Sutherland J, Mckinnley B, Eckel RH. The Metabolic Syndrome and Inflammation. *Metabolic Syndr Rel Disord* 2004;2:82-104.
- 73- Xu A, Chan KW, Hoo RL, et al. Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes. *J Biol Chem* 2005;280:18073-80.
- 74- Gould DC, Kirby RS, Amoroso P. Hypoandrogen-metabolic syndrome: a potentially common and underdiagnosed condition in men. *Int J Clin Pract* 2007;61:341-4.
- 75- Gatti A, Mandosi E, Fallarino M, et al. Metabolic syndrome and erectile dysfunction among obese-nondiabetic subjects. *J Endocrinol Invest* 2009;32:642-5.
- 76- Tivesten A, Vandenput L, Labrie F, et al. Low serum testosterone and estradiol predict mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;7:2482-8.
- 77- Corona G, Mannucci E, Petrone L, et al. NCEP-ATPIII defined metabolic syndrome, tip 2 DM . *Int J Clin Invest* 2007;54:421-8.

- 78- Bratel T, Wennlund A, Carlström K. Pituitary reactivity, androgens and catecholamins in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure treatment (CPAP). *Respir Med* 1999;93:1-7.
- 79- Bhagavath B, Podolsky RH, Bolu E, et al. Clinical and molecular characterization of a large sample of patients with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 2006;85:706-13.
- 80- Stewart DA, Grunstein RR, Berthon-Jones M, et al. Androgen blockade does not affect sleep-disordered breathing or chemosensitivity in men with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1389-93.
- 81- Hanafy HM. Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: is there a real connection? *J Sex Med* 2007;4:1241-6.
- 82- Chokroverty S. Sleep Disorders. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, et al. *Neurology in Clinical Practice* (3rd ed) Butterworth-Heinemann 2000;9:1781-829.
- 83- Michael N, Stamatis S, Olga A, et al. A New Index of Insulin Sensitivity Obtained From the Oral Glucose Tolerance Test Applicable to Advanced Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2002;10:1891-2.
- 84- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan S. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. for the American Academy of Sleep Medicine. (1st ed) Westchester: IL: American Academy of Sleep Medicine. 2007.
- 85- Bouloux PMD, Warne DW, Loumaye M.D. Efficacy and safety of recombinant human follicle-stimulating hormone in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;73:1223-8.
- 86- Mastrogiacomo I, Motta RG, Botteon S, et al. Achievement of spermatogenesis and genital tract maturation in hypogonadotropic hypogonadic subjects during long term treatment with gonadotropins or LHRH. *Andrologia* 1991;23:285-9.
- 87- Arisaka O, Arisaka M, Nakayama Y, Fujivara S, Yabuta K. Effect of testosterone on bone density and bone metabolism in adolescent male hypogonadism. *Metabolism* 1995;44:419-23.

- 88- Hagenfeldt Y, Linde K, Sjoberg HE, Zumkeller W, Arver S. Testosterone increases serum 1,25-dihydroxyvitamin D and IGF-1 in hypogonadal men. *Int J Androl* 1992;15:92-102.
- 89- Gillivray MH. Induction of puberty in hypogonadal children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:1277-87.
- 90- Marin P, Holmang S, Jönsson L, et al. The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle-aged obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16:991-7.
- 91- Singh AB, Hsia S, Alaupovic P, et al. The effects of varying doses of T on insulin sensitivity, plasma lipids, apolipoproteins, and C-reactive protein in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:136-43.
- 92- Naharci Mİ, Pinar M, Bolu E, Olgun A. Effect of testosterone on insulin sensitivity in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Endocrine Practice* 2007;13:629-35.
- 93- Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2006;154:899-906.
- 94- Malkin CJ, Pugh PJ, Kapoor D, Jones RD, Channer KS and Jones TH. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3313-8.
- 95- Bhasin S, Woodhouse L, Storer TW. Proof of the effect of testosterone on skeletal muscle. *J Endocrinol* 2001;170:27-38.
- 96- Singh R, Artaza JN, Taylor WE, Gonzalez-Cadavid NF, Bhasin S. Androgens stimulate myogenic differentiation and inhibit adipogenesis in C3H 10T1/2 pluripotent cells through an androgen receptor-mediated pathway. *Endocrinology* 2003;144:5081-8.
- 97- Kapoor D, Clarke S, Stanworth R, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement therapy on adipocytokines and C-reactive protein in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2007;156:595-602.

- 98- Giltay EJ, Haider A, Saad F, Gooren LJ. C-reactive protein levels and ageing male symptoms in hypogonadal men treated with testosterone supplementation. *Andrologia* 2008;40:398-400.
- 99- Oktenli C, Yeşilova Z, Ozata M, et al. Gonadotropin treatment increases homocysteine levels in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: an indirect effect mediated by changes in body composition. *J Endocrinol* 2003;179:35-9.
- 100- Mazo EB, Gamidov SI, Sotnikova EM. Effects of different treatments on endothelial function in patients with erectile dysfunction and hypogonadism. *Ter Arkh*, 2008;80:59-63.
- 101- Laaksonen, D. E., et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2004;27:1036-41.
- 102- Chubb, S. A, et al. Lower sex hormone-binding globulin is more strongly associated with the metabolic syndrome than lower total testosterone in older man: the Health in Men Study. *Eur J Endocrinol* 2008;158:785-92.
- 103- Matsumoto AM, Sandblom RE, Schoene RB, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men: effects on obstructive sleep apnoea, respiratory drives, and sleep. *Clin Endocrinol* 1985;22:713-21.
- 104- Cunningham GR, Hirshkowitz M, Korenman SG, Karacan I. Testosterone replacement therapy and sleep-related erections in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:792-7.
- 105- Luboshitzky R, Lavi S, Lavie P. The association between melatonin and sleep stages in normal adults and hypogonadal men. *Sleep*;22:867-74.
- 106- Liu L, Merriam GR, Sherins RJ. Chronic sex steroid exposure increases mean plasma growth hormone concentration and pulse amplitude in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:651-6.
- 107- Gündoğan K, Bayram F, Capak M, et al. Prevalence of metabolic syndrome in the mediterranean Region of the Turkey: Evaluation of Hypertension, Diabetes Mellitus, Obesity and Dyslipidemia. *Metab Syndr Relat Disord* 2009;7:427-34.

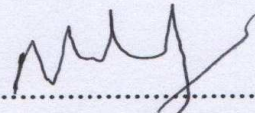
108- Bassil N, Alkaade S, Morley EJ. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5:427-48.

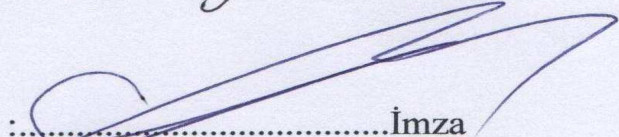
T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Araş. Gör Dr. Cuma KORKMAZ'a ait "İdiyopatik Hipogonadotropik Hipogonadizmde Gonadotropin Tedavisinin İnsülin Direnci, Metabolik Sendrom Parametreleri, Uyku Yapısı Ve Uykuda Solunum Parametreleri Üzerine Etkisinin Belirlenmesi Ve Bu Parametrelerin Birbiriyle İlişkisi" adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :13.05.2010

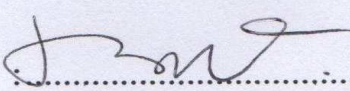
İmza :

Başkan :Prof.Dr.Murat SUNGUR : .....İmza

Üye :Prof.Dr.Fahri BAYRAM : .....İmza

Üye : Prof.Dr.Ali ÜNAL : .....İmza

Üye :Doç.Dr.Ramazan TOPSAKAL : .....İmza

Üye :Doç.Dr.Bülent TOKGÖZ : .....İmza